

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenkasi 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviena flakone yraoritavancino difosfato, atitinkančio 400 mgoritavancino.

1 ml paruošto tirpalo yra 10 mgoritavancino.

1 ml praskiesto infuzinio tirpalo yra 1,2 mgoritavancino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tenkasi skirtas suaugusiųjų ir vaikų nuo 3 mėnesių amžiaus ūminėms bakterinėms odos ir odos struktūrų infekcinėms ligoms (ŪBOOSIL) gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems

1 200 mg suleidžiama vienkartinė doze, intravenine infuzija per 3 valandas.

Vaikų populiacijos pacientams nuo 3 mėnesių iki < 18 metų

15 mg/kg suleidžiama vienkartinė doze, intravenine infuzija per 3 valandas (daugiausia 1 200 mg).

Atitinkamą pavyzdį žr. 1 lentelėje, o daugiau – 6.6 skyriuje.

1 lentelė. 15 mg/kg kūno svorio oritavancino dozė: 3 valandų infuzija (1,2 mg/ml koncentracija)

Paciento svoris (kg)	Apskaičiuota oritavancino dozė (mg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Atskiesto oritavancino tūris (ml)	D5W tūris, skirtas suleisti į i. v. maišelį (ml)
5	75	62,5	7,5	55
10	150	125	15	110
15	225	187,5	22,5	165

20	300	250	30	220
25	375	312,5	37,5	275
30	450	375	45	330
35	525	437,5	52,5	385
40	600	500	60	440

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (≥ 65 metų)

Pacientams, kuriems yra ≥ 65 metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Apie pacientus, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų yra labai mažai. Inkstų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingo poveikio oritavancino ekspozicijai neturėjo (žr. 5.2 skyrių), visgi pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, oritavancino reikia skirti atsargiai. Hemodializės procedūromis oritavancinas nėra pašalinamas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh*), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), oritavancino farmakokinetika neištirta, tačiau atsižvelgiant į farmakokinetikos rodmenis, nesitikima, kad sunkus kepenų funkcijos sutrikimas gali turėti įtakos oritavancino ekspozicijai. Todėl dozės koreguoti nereikia, netgi jei skiriant vartoti oritavanciną pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasė pagal *Child-Pugh*) būtinas atsargumas.

Vaikų populiacija

Oritavancino saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 3 mėnesių amžiaus dar neištirti.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Yra du oritavancino vaistiniai preparatai (Tenkasi 400 mg ir Tenkasi 1 200 mg):

- juose yra skirtingo stiprumo oritavancino dozės;
- rekomenduojama skirtinga infuzijos trukmė;
- skirtingos paruošimo instrukcijos, įskaitant tirpinimo, skiedimo ir suderinamų skiediklių skirtumus.

Atidžiai laikykitės dozavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių) ir Tenkasi 400 mg tirpinimo bei praskiedimo prieš vartojimą instrukcijų (žr. 6.6 skyrių).

Kiekvieno iš trijų 400 mg flakonų turinį pirmiausia reikia ištirpinti 40 ml sterilaus injekcinio vandens. Paruoštus tirpalus reikia ištraukti ir suleisti į intraveninę maišelį su 1 000 ml 5 % gliukozės tirpalo (D5W), skirtą infuzijai į veną per 3 valandas (žr. 6.6 skyrių).

Skiedimui naudoti tik D5W tirpalą. Natrio chlorido tirpalo skiedimui naudoti negalima (žr. 6.2 skyrių).

Reikiamą informaciją apie kitą oritavancino vaistinį preparatą žr. Tenkasi 1 200 mg.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

120 valandų po oritavancino vartojimo negalima vartoti į veną leidžiamo nefrakcionuoto heparino natrio druskos, nes numatoma, kad iki 120 valandų (5 paras) po oritavancino vartojimo gali išlikti klaidingai padidėję aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL) tyrimo rezultatai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant oritavanciną, nustatytos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką. Jei oritavancino infuzijos metu pasireiškė ūminė padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant nutraukti oritavancino vartojimą ir pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Duomenų apie kryžminį reaktyvumą tarp oritavancino ir kitų glikopeptidų, įskaitant vankomiciną, nėra. Prieš vartojant oritavanciną, svarbu gerai išsiaiškinti buvusias padidėjusio jautrumo reakcijas į glikopeptidus (pvz., vankomiciną, telavanciną). Dėl padidėjusio kryžminio jautrumo galimybės reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems anksčiau infuzijos metu ir po jos buvo pasireiškę padidėjęs jautrumas glikopeptidams.

Su infuzija susijusios reakcijos

Oritavancinas suleidžiamas intravenine infuzija per 3 valandas, kad būtų sumažinta su infuzija susijusių reakcijų rizika. Oritavancino infuzijos į veną gali sukelti reakcijų, tokių kaip viršutinės kūno dalies paraudimą, urtikariją, niežėjimą ir (arba) išbėrimą. Su infuzija susijusios reakcijos, kurioms būdingas skausmas krūtinėje, diskomfortas krūtinėje, šaltkrėtis, tremoras, nugaros skausmas, kaklo skausmas, dusulys, hipoksija, pilvo skausmas ir karščiavimas, buvo pastebėti vartojant oritavanciną, įskaitant pavartojus daugiau nei vieną oritavancino dozę vieno gydymo kurso metu. Jei pasireiškė reakcijų, nutraukus arba sulėtinus infuziją, šie simptomai gali išnykti (žr. 4.8 skyrių).

Būtinybė vartoti papildomus antibakterinius preparatus

Oritavancinas aktyviai veikia tik gramteigiamas bakterijas (žr. 5.1 skyrių). Sergant mišriomis infekcijomis, kai įtariamos gramneigiamos ir (arba) tam tikrų tipų anaerobinės bakterijos, oritavanciną reikia vartoti kartu su atitinkamu (-ais) antibakteriniu (-iais) preparatu (-ais).

Vartojimas kartu su varfarinu

Nustatyta, kad oritavancinas dirbtinai pailgina protrombino laiką (PL) ir tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) iki 12 valandų, todėl antikoaguliacinio varfarino poveikio stebėjimas bus nepatikimas, kol praeis 12 valandos po oritavancino vartojimo.

Poveikis krešėjimo tyrimų rezultatams

Nustatyta, kad oritavancinas turi poveikį tam tikrų laboratorinių krešėjimo tyrimų rezultatams (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Nustatyta, kad oritavancino koncentracija kraujyje, randama pacientams suvartojus vieną preparato dozę, dirbtinai pailgina:

- aDTL iki 120 valandų,
- PL bei TNS iki 12 valandų,
- aktyvintą krešėjimo laiką (AKL) iki 24 valandų,
- silicio krešėjimo laiką (SKL) iki 18 valandų,
- praskiestų Raselo angies nuodų krešėjimo laiką (PRANKL) iki 72 valandų.

Šį poveikį lemia tai, kad oritavancinas jungiasi prie fosfolipidų reagentų, kurie aktyvina krešėjimą atliekant įprastus laboratorinius krešėjimo tyrimus, ir neleidžia jiems veikti. Pacientams, kuriems 120 valandų nuo oritavancino vartojimo reikia stebėti aDTL, galima apsvarstyti galimybę atlikti nuo

fosfolipidų nepriklausomą krešėjimo tyrimą, pvz., Xa faktoriaus (chromogeninį) tyrimą arba reikia apsvarstyti kito antikoagulianto, nereikalaujančio aDTL stebėjimo, vartojimą.

Oritavancinas neveikia chromogeninio Xa faktoriaus, trombino laiko (TL) ir heparino sukeltos trombocitopenijos (HST) diagnostikai naudojamų tyrimų rezultatų. In vitro sąlygomis 46,6 µg/ml oritavancino koncentracija neturėjo įtakos aktyvinto C baltymo atsparumo (angl. *activated protein C resistance*, *APCR*) mėginiui, o tai leidžia manyti, kad oritavancino įtakos šiam testui tikimybė yra nedidelė. Tačiau *APCR* yra fosfolipidų testas, taigi negalima atmesti galimybės, kad didesnės oritavancino koncentracijos, susidaranti vaisto vartojant klinikoje, gali turėti įtakos šiam mėginiui.

Ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyimuose oritavancino poveikio krešėjimo sistemai *in vivo* sąlygomis nepastebėta.

Su *Clostridioides difficile* susijęs viduriavimas

Vartojant oritavanciną, pranešta apie su antibiotikų vartojimu susijusį kolitą ir pseudomembraninį kolitą. Pagal sunkumą tai gali pasireikšti tiek nesunkiu, tiek gyvybei pavojingu viduriavimu. Todėl svarbu į šią diagnozę svarbu atsižvelgti pacientams, kuriems po oritavancino vartojimo pasireiškia viduriavimas (žr. 4.8 skyrių). Esant tokiai aplinkybei, reikia apsvarstyti galimybę taikyti palaikomąsias priemones, kartu taikant specifinį gydymą, nukreiptą prieš *Clostridioides difficile*.

Superinfekcija

Antibakterinių vaistinių preparatų vartojimas gali padidinti pernelyg didelio nejautrių mikroorganizmų vystymosi riziką. Pasireiškus superinfekcijai, reikia imtis atitinkamų priemonių.

Osteomielitas

III fazės ŪBOOSIL klinikinių tyrimų metu oritavancinu gydytoje grupėje nustatyta daugiau osteomielito atvejų nei vankomicinu gydytoje grupėje (žr. 4.8 skyrių). Po oritavancino vartojimo reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia osteomielito požymių ir simptomų. Jei įtariamas ar diagnozuojamas osteomielitas, reikia pradėti atitinkamą gydymą kitais antibakteriniais vaistinėmis preparatais.

Abscesas

3 fazės klinikinių tyrimų metu oritavancinu gydytoje grupėje nustatyta daugiau naujai atsiradusių abscesų atvejų nei vankomicinu gydytoje grupėje (atitinkamai 4,6 %, plg. 3,4 %) (žr. 4.8 skyrių). Jei naujai atsirado abscesų, reikia imtis atitinkamų priemonių.

Klinikinių duomenų ribotumas

Atliekant kitus du pagrindinius sergančiųjų ŪBOOSIL tyrimus, buvo gydomos tik šių tipų infekcijos: celiulitas, abscesai ir žaizdų infekcijos. Kitų tipų infekcijos nebuvo tirtos. Klinikinių tyrimų patirtis gydant pacientus, kuriems yra diagnozuota bakteriemija, periferinė kraujagyslių liga arba pasireiškia neutropenija, pacientus, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, vyresnius kaip 65 metų pacientus, pacientus, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar *Streptococcus pyogenes* sukeltos infekcijos, yra ribota.

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurias metabolizuoja citochromas P450

Buvo atliekamas atrankinis vaistų tarpusavio sąveikos tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai (n = 16), vertinant vienkartinės 1 200 mg oritavancino dozės vartojimą kartu su kelių CYP450 fermentų žyminiais substratais. Nustatyta, kad oritavancinas buvo nespecifinis, silpnas inhibitorius (CYP2C9 ir CYP2C19) arba silpnas kelių CYP izoformų induktorius (CYP3A4 ir CYP2D6).

Vartoti oritavanciną kartu su siauro terapinio lango vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja vienas iš veikiamų CYP450 fermentų (pvz., varfarinu), reikia atsargiai, nes vartojant kartu gali padidėti (pvz., CYP2C9 substratų) arba sumažėti (pvz., CYP2D6 substratų) siauro terapinio lango vaistinio preparato koncentracija. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškė toksinio poveikio arba nepakankamo veiksmingumo požymiai, jeigu jiems buvo skiriamas oritavancinas vartojant potencialiai veikiamą darinį (pvz., reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškė kraujavimas, jei kartu vartojami oritavancinas ir varfarinas) (žr. 4.4 skyrių). Buvo atliktas vaistų tarpusavio sąveikos tyrimas, vertinant vienkartinės 1 200 mg oritavancino dozės poveikį S-varfarino farmakokinetikai po vienkartinės dozės paskyrimo, kuriame dalyvavo 36 sveiki savanoriai. S-varfarino farmakokinetika buvo vertinama pavartojus atskirai skiriamos vienkartinės 25 mg varfarino dozės arba jo pavartojus vienkartinės 1 200 mg oritavancino dozės vartojimo pradžioje, praėjus 24 arba 72 valandoms. Remiantis tyrimo rezultatais, oritavancinas neturėjo įtakos S-varfarino AUC ir C_{max} .

Vaistinio preparato poveikis laboratoriniams tyrimams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

Oritavancinas jungiasi prie fosfolipidų reagentų, kurie aktyvina krešėjimą atliekant įprastus laboratorinius krešėjimo tyrimus, ir neleidžia jiems veikti. Oritavancino koncentracijos kraujyje, susidarančios suvartojus 1 200 mg dozę, gali lemti klaidingas tam tikrų laboratorinių testų didesnes vertes (žr. 1 lentelę).

2 lentelė. Krešėjimo tyrimai, kuriems oritavancinas turi įtakos

Tyrimas	Poveikio trukmė
Protrombino laikas (PL)	iki 12 valandų
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	iki 12 valandų
Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (aDTL)	iki 120 valandų
Aktyvintas krešėjimo laikas (AKL)	iki 24 valandų
Silicio krešėjimo laikas (SKT)	iki 18 valandų
Praskiestų Raselo angies nuodų krešėjimo laikas (PRANKL)	iki 72 valandų

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie oritavancino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (mažiau kaip 300 nėštumo baigčių). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Tenkasi patartina nevartoti, nebent dėl moters klinikinės būklės reikia gydymo oritavancinu.

Žindymas

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad oritavancinas ar jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną (išsamią informaciją žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar oritavancinas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Tenkasi.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais sumažėjusio vaisingumo dėl didžiausiomis koncentracijomis vartoto oritavancino neparodė. Tačiau duomenų apie oritavancino poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tenkasi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gali pasireikšti galvos svaigimas, tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) buvo: pykinimas, padidėjusio jautrumo reakcijos, reakcijos infuzijos vietoje ir galvos skausmas. Dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo celiulitas (1,1 %). Dažniausiai nustatytos vartojimo nutraukimo priežastys buvo celiulitas (0,4 %) ir osteomielitas (0,3 %). Pacientams moterims nepageidaujamos reakcijos nustatytos dažniau nei pacientams vyrams.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jungtinių III fazės ŪBOOSIL klinikinių tyrimų metu vartojant vienkartinę oritavancino dozę nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases lentelėje toliau.

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		
	Dažnas	Celiulitas, abscesas (galūnių ir poodinis)
	Nedažnas	Osteomielitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Dažnas	Anemija
	Nedažnas	Eozinofilija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai		
	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), anafilaksinės reakcijos
	Dažnis nežinomas	Anafilaksinis šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
	Nedažnas	Hipoglikemija, hiperurikemija
Nervų sistemos sutrikimai		
	Dažnas	Galvos skausmas, galvos svaigimas
	Retas	Tremoras*
Širdies sutrikimai		
	Dažnas	Tachikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
	Nedažnas	Bronchų spazmas, švokštimas, dusulys*
	Retas	Hipoksija*
Virškinimo trakto sutrikimai		
	Dažnas	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas

	Nedažnas	Pilvo skausmas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
	Dažnas	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo rezultatai (padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis)
	Nedažnas	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
	Dažnas	Urtikarija, išbėrimas, niežėjimas
	Nedažnas	Leukocitoklastinis vaskulitas, angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, karščio antplūdis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	Dažnas	Raumenų skausmas
	Nedažnas	Tendosinovitas
	Retas	Nugaros skausmas*, kaklo skausmas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
	Dažnas	Reakcijos infuzijos vietoje**
	Nedažnas	Skausmas krūtinėje*, karščiavimas*
	Retas	Diskomfortas krūtinėje *, šaltkrėtis*

* Tai gali būti su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių)

** Infuzijos vietos reakcijos – tai infuzijos vietos flebitas, infuzijos vietos paraudimas, ekstravazacija, sukietėjimas, niežulys, išbėrimas, periferinė edema.

Vaikų populiacija

Saugumo vertinimas vaikams yra pagrįstas vieno tyrimo duomenimis, kuriame Tenkasi buvo skiriamas 38 pacientams nuo 3 mėnesių iki 18 metų, kuriems buvo įtariama arba patvirtinta gramteigiama bakterinė infekcija. Apskritai šių 38 pacientų saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų populiacijos. Toliau išvardytos 3 lentelėje suaugusiems pacientams nenurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos ne daugiau kaip 1 vaikui: dirglumas, elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (trumpalaikis, besimptomis ir nesusijęs su kitais EKG sutrikimais), *Clostridioides difficile* kolitas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Vykdam 3 017 oritavancinu gydytų tiriamųjų klinikinę programą, atsitiktinio oritavancino perdozavimo atvejų nenustatyta.

Hemodializės procedūromis oritavancinas nėra pašalinamas. Perdozavimo atveju reikia taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai vartojami antibakteriniai preparatai, glikopeptidų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J01XA05.

Veikimo mechanizmas

Oritavancinui būdingi trys veikimo mechanizmai: (i) ląstelės sienelės biosintezės transglikozilinimo (polimerizacijos) etapo slopinimas, jungiantis prie peptidoglikano pirmtakų kamieninio peptido; (ii) ląstelės sienelės biosintezės transpeptidacijos (kryžminio jungimosi) etapo slopinimas, jungiantis prie ląstelės sienelės peptidų jungiamųjų segmentų ir (iii) bakterijų membranos vientisumo suardymas, sukeliantis depoliarizaciją, laidumo padidėjimą ir greitą ląstelių žūtį.

Atsparumas

Gramneigiamiesiems mikroorganizmams būdingas atsparumas visiems glikopeptidams, įskaitant oritavanciną.

Nustatytas vankomicinui atsparių *Staphylococcus aureus* padermių atsparumas oritavancinui *in vitro*. Žinomo kryžminio atsparumo tarp oritavancino ir ne glikopeptidų klasių antibiotikų nėra.

Oritavancinui būdingas sumažėjęs *in vitro* aktyvumas veikiant tam tikrus gramteigiamus *Lactobacillus*, *Leuconostoc* ir *Pediococcus* rūšių mikroorganizmus, kuriems būdingas atsparumas glikopeptidams.

Jautrumo tyrimų ribinės vertės

Mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) ribinės vertės, kurias nustatė Europos antimikrobinių vaistinių preparatų jautrumo tyrimų komitetas (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), pateikiamos toliau.

4 lentelė. Oritavancino jautrumo vertinimo kriterijai

Mikroorganizmų grupė	MSK ribinės vertės (mg/l)	
	J ≤	A >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (A, B, C, G grupių)	0,25	0,25
<i>Viridans</i> grupės streptokokai (tik <i>S. anginosus</i> grupė)	0,25	0,25

J = jautrus, A = atsparus

Santykis tarp farmakokinetikos (FK) ir farmakodinamikos (FD)

Nustatyta, kad, vartojant oritavanciną infekuojančiajam mikroorganizmui veikti, geriausiai su veiksmingumu koreliuojantis rodiklis yra ploto po koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) ir mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) santykis.

Klinikinis veiksmingumas veikiant specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu nustatytas veiksmingumas veikiant toliau nurodytus sukėlėjus, kurie buvo jautrūs oritavancinui *in vitro*.

Gramteigiami mikroorganizmai:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grupė (įskaitant *S. anginosus*, *S. intermedius* ir *S. constellatus*)

Antibakterinis poveikis prieš kitus reikšmingus sukėlėjus

Klinikinis veiksmingumas prieš toliau išvardytus sukėlėjus nenustatytas, nors *in vitro* tyrimai rodo, kad, nesant įgytų atsparumo mechanizmų, jie būtų jautrūs oritavancinui:

- G grupės beta hemoliziniai streptokokai;
- *Clostridium perfringens*;
- *Peptostreptococcus spp.*

Vaikų populiacija

Tenkasi buvo įvertintas ŪBOOSIL sergantiems vaikams viename 1 fazės atvirame, daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 38 pacientai nuo 3 mėnesių iki < 18 metų, kuriems buvo skiriamos oritavancino dozės. Jo tikslas buvo įvertinti oritavancino intraveninės (i. v.) infuzijos farmakokinetiką, saugumą ir toleravimą pacientams, kuriems įtariama arba patvirtinta gramteigiama bakterinė infekcija, dėl kurios jiems buvo taikomas standartinis gydymas antibiotikais, arba pacientams, kuriems atliekama perioperacinė profilaktika antibiotikais. Pirminė vertinamoji baigtis buvo plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko kreivė (*AUC*); antrinės vertinamosios baigtys apima saugumo vertinimą ir kitus FK parametrus.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tenkasi tyrimų su 0–3 mėnesių amžiaus vaikais, gydant ūmias bakterines odos ir odos struktūros infekcines ligas, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Oritavancinui būdinga tiesinė farmakokinetika vartojant iki 1 200 mg dozę. Vidutinė ($\pm$ SN) didžiausia oritavancino koncentracija (C_{max}) ir AUC_{0-72} ŪBOOSIL sergantiems pacientams suleidus vienkartinę 1 200 mg dozę, yra atitinkamai 112 ($\pm$ 34,5) μ g/ml ir 1 470 ($\pm$ 582) μ g•val./ml.

Pasiskirstymas

Maždaug 85 % oritavancino jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, apskaičiuota, kad populiacijos vidutinis bendras pasiskirstymo tūris yra maždaug 87,6 l, tai rodo, kad oritavancinas plačiai pasiskirsto audiniuose.

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 800 mg dozę, oritavancino ekspozicija (AUC_{0-24}) odos pūslių skystyje sudarė 20 % ekspozicijos plazmoje.

Biotransformacija

Oritavancinu gydytų šunų ir žiurkių atitinkamai plazmoje ar tulžyje metabolitų nenustatyta. Taip pat *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai parodė, kad oritavancinas nėra metabolizuojamas.

Eliminacija

Žmogaus masės balanso tyrimo neatlikta. Žmonėms, praėjus 2 savaitėms po vartojimo, atitinkamai nuo mažiau nei 1 % iki 5 % dozės pirminės veikliosios medžiagos aptinkama išmatose bei šlapime, tai rodo, kad oritavancinas lėtai išskiriamas nepakitęs.

Remiantis vienkartinę 1 200 mg dozę vartojusių ŪBOOSIL sergančių pacientų populiacijos FK analize, vidutinė galutinės pusinės eliminacijos plazmoje trukmė yra 245 val. (14,9 % VK). Apskaičiuotas vidutinis bendras klirensas yra 0,445 l/val. (27,2 % VK).

Atliekant populiacijos FK analizę, nustatytas santykis tarp ūgio ir klirenso, t. y., kuo didesnis buvo ūgis, tuo didesnis buvo klirensas. Pagal ūgį dozės koreguoti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oritavancino farmakokinetika buvo tiriama atliekant vienkartinės dozės III fazės ŪBOOSIL tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kurių inkstų funkcija buvo normali, $KrCl \geq 90$ ml/min. ($n = 213$), kuriems buvo nesunkus inkstų sutrikimas, $KrCl 60-89$ ml/min. ($n = 59$), vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, $KrCl 30-59$ ml/min. ($n = 22$) ir sunkus inkstų sutrikimas, $KrCl < 30$ ml/min. ($n = 3$). Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad sunkumo inkstų sutrikimas kliniškai reikšmingo poveikio oritavancino ekspozicijai neturėjo. Dializuojamų pacientų specialių tyrimų neatlikta.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, oritavancino dozės koreguoti nereikia, o duomenų apie sunkų inkstų funkcijos sutrikimą yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozės koregavimo rekomendacijas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oritavancino farmakokinetika buvo tiriama atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, $n = 20$), ir lyginant su sveikais tiriamaisiais ($n = 20$), atitinkančiais pagal lytį, amžių ir svorį. Reikšmingų oritavancino farmakokinetikos pokyčių tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nenustatyta.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, oritavancino dozės koreguoti nereikia. Oritavancino farmakokinetika pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neiširta.

Amžiaus, svorio, lyties ir rasės poveikis

Vienkartinės dozės III fazės ŪBOOSIL tyrimų metu atlikta populiacijos FK analizė parodė, kad lytis, amžius, svoris ar rasė kliniškai reikšmingo poveikio oritavancino ekspozicijai neturėjo. Šioms subpopuliacijoms dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Dalinė populiacijos FK analizė parodė, kad 15 mg/kg dozė sukėlė vidutinio modelio AUC_{0-72} , kuris pateko į tikslinį suaugusiųjų intervalą (965–2 095 $\mu g \cdot val./ml$) visoms modeliuotoms vaikų grupėms nuo 3 mėnesių iki < 18 metų (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Pagal modelį nustatyti oritavancino farmakokinetiniai parametrai [vidurkis (SN)] vaikams ir suaugusiems, naudojant populiacijos FK analizę

Populiacija	AUC_{0-72} ($\mu g \cdot val./ml$) Vidurkis (SN)	C_{max} ($\mu g/ml$) Vidurkis (SN)
Suaugusieji	1 530 (565)	138 (31,7)
Nuo 12 iki < 18 metų	2 065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
Nuo 6 iki < 12 metų	1 766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
Nuo 2 iki < 6 metų	1 556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Nuo 3 mėnesių iki < 2 metų	1 456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pirminis oritavancino naudojimo žiurkėms ir šunims nepageidaujamas poveikis buvo su doze susijęs eozinofilų granulių kaupimasis audinių makrofaguose, įskaitant hepatocitus, inkstų žievinio sluoksnio epitelio ląsteles, antinksčių ląsteles ir retikuloendotelinės sistemos makrofagus. Eozinofilų granulių atsiradimo po vienkartinės dozės vartojimo nenustatyta, tai reikšmingai nepaveikė įgimtos makrofagų funkcijos *in vitro*, esant viduląsteliui lygiui, numatomam po vienkartinės 1 200 mg dozės vartojimo.

Žiurkėms ir šunims nustatytas vidutinis, su doze susijęs kepenų fermentų (alanino transaminazės ir aspartato transaminazės) kiekio padidėjimas; nustatyta, kad nutraukus gydymą šis kiekis vėl tampa normalus. Po dviejų gydymo savaitių žiurkėms ir šunims nustatyti su inkstų funkcija susiję biocheminiai pokyčiai, įskaitant sumažėjusį specifinį šlapimo svorį bei pH, nežymiai padidėjusį urėjos kiekį bei kartkartėmis padidėjantį kreatinino kiekį. Žiurkėms nustatyta ekstrameduliarinė hematopoezė blužnyje. Šis histopatologinio tyrimo rezultatas koreliavo su blužnies padidėjimu ir pasunkėjimu. Ekspozicija žiurkėms, duodant pastebimo poveikio nesukeliantį dozę (angl. *no observed adverse effect level, NOAEL*), buvo mažesnė už ekspoziciją žmogui arba tik šiek tiek ją viršijo, remiantis *AUC*.

Žiurkėms ir šunims davus vaisto, iš karto arba netrukus pasireiškė į histamino poveikį panašios infuzijos reakcijos. Vienkartinės dozės tyrimų metu šios reakcijos buvo susijusios su mirštamumu, duodant mažesnes dozes žiurkių patinams nei patelėms, tačiau kitoms rūšims tokių pačių su lytimi susijusių skirtumų nenustatyta. 30 dienų trukę žiurkių ir šunų naujagimių tyrimai parodė tokį patį poveikį audiniams, koks buvo nustatytas suaugusiems gyvūnams, įskaitant jautrumą ir oritavancino sukeltas į histamino poveikį panašias infuzijos reakcijas. Žiurkių naujagimių mirštamumas buvo nustatytas duodant šiek tiek mažesnes dozes nei suaugusioms žiurkėms.

Standartinė *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimų serija kliniškai reikšmingo poveikio neparodė. Ilgalaičių tyrimų su gyvūnais, vertinančių galimą oritavancino kancerogeniškumą, neatlikta.

Leidžiant į veną iki 30 mg/kg dozes, oritavancinas poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ar reprodukcijai neturėjo. Vaikingų žiurkių ir triušių patelių tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaikingumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi, vaikavimuisi ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Duomenų apie oritavancino prasiskverbimą per vaikingų žiurkių placentą nėra. Ekspozicija žiurkėms, duodant *NOAEL*, buvo mažesnė už ekspoziciją žmogui arba tik šiek tiek ją viršijo, remiantis *AUC*.

Po vienkartinės infuzijos, žindančioms žiurkėms radioizotopu žymėtas [¹⁴C]oritavancinas išsiskyrė į pieną ir buvo absorbuotas žindomų jauniklių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis

Fosfato rūgštis (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Negalima skiedimui naudoti natrio chlorido tirpalo, nes jis nesuderinamas su 400 mg oritavancino stiprumo doze ir gali sukelti vaistinio preparato susidrumstimą. Todėl negalima į oritavancino vienkartinius flakonus pilti kitų medžiagų, priedų ar kitų vaistinių preparatų, sumaišytų su natrio chlorido intraveniniu tirpalu, arba tuo pat metu leisti infuziją per tą patį infuzijos vamzdelį ar per bendrą venos kateterį su kamera (portą). Taip pat vaistiniai preparatai, kurių pH yra bazinis arba neutralus, gali būti nesuderinami su oritavancinu (žr. 6.6 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Po ištirpinimo

Paruoštą tirpalą reikia nedelsiant dar praskiesti 50 mg/ml (5 %) gliukozės intraveninės infuzijos maišelyje.

Praskiedus

Praskiestą tirpalą reikia nedelsiant vartoti.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis tuoj pat nevartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas, tačiau paprastai, praskiedus 5 % gliukozės intraveninės infuzijos maišelyje, negalima laikyti ilgiau negu 12 valandų 25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienkartiniai 50 ml 1 tipo stikliniai flakonai su guminiiais kamščiais ir nuimamu aliuminio dangteliu.

Vienoje dėžutėje supakuoti 3 atskiri flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam vartojimui. Tenkasi reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

Yra du oritavancino vaistiniai preparatai (Tenkasi 400 mg ir Tenkasi 1 200 mg):

- juose yra skirtingo stiprumo oritavancino dozės;
- rekomenduojama skirtinga infuzijos trukmė;
- skirtingos paruošimo instrukcijos, įskaitant tirpinimo, skiedimo ir suderinamų skiediklių skirtumus.

Atidžiai laikykitės kiekvieno vaistinio preparato instrukcijose esančių rekomendacijų.

Trijų Tenkasi 400 mg flakonų turinį reikia ištirpinti ir praskiesti, kad būtų paruošta viena vienkartinė 1 200 mg i. v. dozė.

Miltelius reikia ištirpinti, naudojant sterilų injekcinį vandenį, gautą koncentratą prieš vartojant reikia praskiesti 5 % gliukozės intraveninės infuzijos maišelyje. Paruoštas tirpalas ir praskiestas infuzinis tirpalas turi būti skaidrūs, bespalviai arba šviesiai gelsvi tirpalai. Paruoštus parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti patikrinant, ar juose nėra dalelių.

Suaugusiesiems

Tirpinimas

- Kiekvieno flakono turiniui ištirpinti reikia steriliu švirkštu suleisti 40 ml sterilaus injekcinio vandens, kad viename flakone būtų 10 mg/ml tirpalo.
- Kad per daug neputotų, sterilų injekcinį vandenį reikia leisti atsargiai, palei flakonų sieneles.

- Kiekvieną flakoną reikia atsargiai pasukioti, kad neputotų ir kad visi milteliai tirpale visiškai ištirtų.

Skiedimas. Vienai 1 200 mg intraveninei infuzijai daryti skiedimui reikalingi trys paruošto tirpalo flakonai. Skiedimui reikia vartoti tik 5 % gliukozės intraveninį maišelį (D5W). Negalima skiedimui naudoti natrio chlorido tirpalo (žr. 6.2 skyrių).

Skiedimas

- Įtraukite ir išleiskite 120 ml iš 1 000 ml D5W intraveninio maišelio.
- Įtraukite 40 ml iš kiekvieno iš trijų paruoštų flakonų ir suleiskite į D5W intraveninį maišelį, kad maišelio tūris būtų 1 000 ml. Taip gaunama 1,2 mg/ml oritavancino koncentracija. Vartojimui reikia naudoti PP (polipropileno) arba PVC (polivinilchlorido) maišelius.

Vartojimas vaikų populiacijos pacientams (nuo 3 mėnesių iki < 18 metų)

Apskaičiuokite reikiamą oritavancino dozę pagal paciento svorį (viena 15 mg/kg intraveninė infuzija per 3 valandas).

Nustatykite oritavancino buteliukų skaičių, kurio reikia pacientui (kiekviename buteliuke yra oritavancino difosfato, atitinkančio 400 mg oritavancino).

Tirpinimas

- Kiekvieno flakono turiniui ištirpinti reikia steriliu švirkštu suleisti 40 ml injekcinio vandens, kad viename flakone būtų 10 mg/ml tirpalo.
- Kad per daug neputotų, injekcinio vandens reikia leisti atsargiai, palei flakonų sieneles.
- Kiekvieną flakoną reikia atsargiai pasukioti, kad neputotų ir kad visi milteliai tirpale visiškai ištirtų.

Skiedimas. Skiedimui reikia naudoti tik 5 % gliukozės intraveninį maišelį (D5W). Skiedimui negalima naudoti natrio chlorido tirpalo (žr. 6.2 skyrių).

Skiedimas

Įtraukite reikiamą oritavancino kiekį steriliu švirkštu ir suleiskite į i. v. maišelį, kuriame yra sterilus D5W (atitinkamą pavyzdį žr. 6 lentelėje). I. v. maišelio dydis priklausys nuo bendro suleisto tūrio. Mažiams kiekiams galima naudoti švirkšto pompą.

6 lentelė: 15 mg/kg oritavancino: 3 valandų infuzija (1,2 mg/ml koncentracija)

Paciento svoris (kg)	Apskaičiuota oritavancino dozė (mg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Atskiesto oritavancino tūris (ml)	D5W tūris, skirtas suleisti į i. v. maišelį (ml)
5	75	62,5	7,5	55
10	150	125	15	110
15	225	187,5	22,5	165
20	300	250	30	220
25	375	312,5	37,5	275
30	450	375	45	330
35	525	437,5	52,5	385
40	600	500	60	440

Apskaičiavimai

1) Remkitės tikruoju paciento svoriu – APVALINKITE TIK IKI ARTIMIAUSIO SVEIKOJO SKAIČIAUS

2) Dozė: svoris (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (didžiausia dozė 1 200 mg)

3) Bendras infuzijos tūris: dozė (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml

4) Paruošto oritavancino tūris: dozė (mg) ÷ 10 = _____ ml

5) D5W tūris, kurį reikia suleisti į i. v. maišelį: bendras infuzijos tūris (C) – atskiesto oritavancino tūris (D) = _____ ml

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Reikiamą informaciją apie kitą oritavancino vaistinį preparatą žr. Tenkasi 1 200 mg.

7. REGISTRUOTOJAS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611, Luxembourg

Liuksemburgas

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/989/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. kovo 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. sausio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenkasi 1 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra oritavancino difosfato, atitinkančio 1 200 mg oritavancino.

1 ml paruošto tirpalo yra 30 mg oritavancino.

1 ml praskiesto infuzinio tirpalo yra 4,8 mg oritavancino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename flakone yra 2 400 mg hidroksipropilbetadekso.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba balkšvi, arba rausvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tenkasi skirtas suaugusiųjų ūminėms bakterinėms odos ir odos struktūrų infekcinėms ligoms (ŪBOOSIL) gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

1 200 mg suleidžiama vienkartinė doze, intravenine infuzija per 1 valandą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (≥ 65 metų)

Pacientams, kuriems yra ≥ 65 metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Apie pacientus, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų yra labai mažai. Inkstų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingo poveikio oritavancino ekspozicijai neturėjo (žr. 5.2 skyrių), visgi pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, oritavancino reikia skirti atsargiai. Hemodializės procedūromis oritavancinas nėra pašalinamas. Beveik visas hidroksipropil-beta-ciklodekstrinas (HP β CD) šalinamas vien tik per inkstus glomerulų filtracijos būdu. Jo farmakokinetika pacientų, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme netirta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh*), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), oritavancino farmakokinetika neištirta, tačiau atsižvelgiant į farmakokinetikos rodmenis, nesitikima, kad sunkus kepenų funkcijos sutrikimas gali turėti įtakos oritavancino ekspozicijai. Todėl dozės koreguoti nereikia, netgi jei skiriant vartoti oritavanciną pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasė pagal *Child-Pugh*) būtinas atsargumas.

Vaikų populiacija

Oritavancino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Yra du oritavancino vaistiniai preparatai (Tenkasi 1 200 mg ir Tenkasi 400 mg),:

- juose yra skirtingo stiprumo oritavancino dozės;
- rekomenduojama skirtinga infuzijos trukmė;
- skirtingos paruošimo instrukcijos, įskaitant tirpinimo, skiedimo ir suderinamų skiediklių skirtumus.

Atidžiai laikykitės dozavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių) ir Tenkasi 1 200 mg tirpinimo bei praskiedimo prieš vartojimą instrukcijų (žr. 6.6 skyrių).

Vieno 1 200 mg flakono turinį pirmiausia reikia ištirpinti 40 ml sterilaus injekcinio vandens. Paruoštą tirpalą reikia ištraukti ir suleisti į intraveninės infuzijos maišelį su 250 ml 5 % gliukozės (D5W) arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, skirto infuzijai į veną per 1 valandą (žr. 6.2 ir 6.6 skyrius).

Reikiamą informaciją apie kitą oritavancino vaistinį preparatą žr. Tenkasi 400 mg.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

120 valandų po oritavancino vartojimo negalima vartoti į veną leidžiamo nefrakcionuoto heparino natrio druskos, nes numatoma, kad iki 120 valandų (5 paras) po oritavancino vartojimo gali išlikti klaidingai padidėję aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL) tyrimo rezultatai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant oritavanciną, nustatytos sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas ir anafilaksinį šoką. Jei oritavancino infuzijos metu pasireiškė ūminė padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant nutraukti oritavancino vartojimą ir pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

Duomenų apie kryžminį reaktyvumą tarp oritavancino ir kitų glikopeptidų, įskaitant vankomiciną, nėra. Prieš vartojant oritavanciną, svarbu gerai išsiaiškinti buvusias padidėjusio jautrumo reakcijas į glikopeptidus (pvz., vankomiciną, telavanciną). Dėl padidėjusio kryžminio jautrumo galimybės reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems anksčiau infuzijos metu ir po jos buvo pasireiškę padidėjęs jautrumas glikopeptidams.

Su infuzija susijusios reakcijos

Oritavancinas suleidžiamas intravenine infuzija per 1 valandą, kad būtų sumažinta su infuzija susijusių reakcijų rizika. Oritavancino infuzijos į veną gali sukelti reakcijų, tokias kaip viršutinės kūno dalies paraudimą, urtikariją, niežėjimą ir (arba) bėrimą. Su infuzija susijusios reakcijos, kurioms būdingas skausmas krūtinėje, diskomfortas krūtinėje, šaltkrėtis, tremoras, nugaros skausmas, kaklo skausmas, dusulys, hipoksija, pilvo skausmas ir karščiavimas, buvo pastebėti vartojant oritavanciną, įskaitant pavartojus daugiau nei vieną oritavancino dozę vieno gydymo kurso metu. Jei pasireiškė reakcijų, nutraukus arba sulėtinus infuziją, šie simptomai gali išnykti (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

HPβCD tirpiklis yra šalinamas su šlapimu. HPβCD klirensas iš pacientų, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, organizmo gali būti mažesnis. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Būtinybė vartoti papildomus antibakterinius preparatus

Oritavancinas aktyviai veikia tik gramteigiamas bakterijas (žr. 5.1 skyrių). Sergant mišriomis infekcijomis, kai įtariamos gramneigiamos ir (arba) tam tikrų tipų anaerobinės bakterijos, oritavanciną reikia vartoti kartu su atitinkamu (-ais) antibakteriniu (-iais) preparatu (-ais).

Vartojimas kartu su varfarinu

Nustatyta, kad oritavancinas dirbtinai pailgina protrombino laiką (PL) ir tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) iki 12 valandų, todėl antikoaguliacinio varfarino poveikio stebėjimas bus nepatikimas, kol praeis 12 valandos po oritavancino vartojimo.

Poveikis krešėjimo tyrimų rezultatams

Nustatyta, kad oritavancinas turi poveikį tam tikrų laboratorinių krešėjimo tyrimų rezultatams (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Nustatyta, kad oritavancino koncentracija kraujyje, randama pacientams suvartojus vieną preparato dozę, dirbtinai pailgina:

- aDTL iki 120 valandų,
- PL bei TNS iki 12 valandų,
- aktyvintą krešėjimo laiką (AKL) iki 24 valandų,
- silicio krešėjimo laiką (SKL) iki 18 valandų,
- praskiestų Raselo angies nuodų krešėjimo laiką (PRANKL) iki 72 valandų.

Šį poveikį lemia tai, kad oritavancinas jungiasi prie fosfolipidų reagentų, kurie aktyvina krešėjimą atliekant įprastus laboratorinius krešėjimo tyrimus, ir neleidžia jiems veikti. Pacientams, kuriems 120 valandų nuo oritavancino vartojimo reikia stebėti aDTL, galima apsvarstyti galimybę atlikti nuo fosfolipidų nepriklausomą krešėjimo tyrimą, pvz., Xa faktoriaus (chromogeninį) tyrimą arba reikia apsvarstyti kito antikoagulianto, nereikalaujančio aDTL stebėjimo, vartojimą.

Oritavancinas neveikia chromogeninio Xa faktoriaus, trombino laiko (TL) ir heparino sukeltos trombocitopenijos (HST) diagnostikai naudojamų tyrimų rezultatų. *In vitro* sąlygomis 46,6 µg/ml oritavancino koncentracija neturėjo įtakos aktyvinto C baltymo atsparumo (APCR) mėginiui, o tai leidžia manyti, kad oritavancino įtakos šiam testui tikimybė yra nedidelė. Tačiau APCR yra fosfolipidų testas, taigi negalima atmesti galimybių, kad didesnės oritavancino koncentracijos, susidaranti vaisto vartojant klinikoje, gali turėti įtakos šiam mėginiui.

Ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose oritavancino poveikio krešėjimo sistemai *in vivo* sąlygomis nepastebėta.

Su *Clostridioides difficile* susijęs viduriavimas

Vartojant oritavanciną, pranešta apie su antibiotikų vartojimu susijusį kolitą ir pseudomembraninį kolitą. Pagal sunkumą tai gali pasireikšti tiek nesunkiu, tiek gyvybei pavojingu viduriavimu. Todėl svarbu į šią diagnozę svarbu atsižvelgti pacientams, kuriems po oritavancino vartojimo pasireiškia viduriavimas (žr. 4.8 skyrių). Esant tokiai aplinkybei, reikia apsvarstyti galimybę taikyti palaikomąsias priemones, kartu taikant specifinį gydymą, nukreiptą prieš *Clostridioides difficile*.

Superinfekcija

Antibakterinių vaistinių preparatų vartojimas gali padidinti pernelyg didelio nejautrių mikroorganizmų vystymosi riziką. Pasireiškus superinfekcijai, reikia imtis atitinkamų priemonių.

Osteomielitas

III fazės ŪBOOSIL klinikinių tyrimų metu oritavancinu gydytoje grupėje nustatyta daugiau osteomielito atvejų nei vankomicinu gydytoje grupėje (žr. 4.8 skyrių). Po oritavancino vartojimo reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia osteomielito požymių ir simptomų. Jei įtariamas ar diagnozuojamas osteomielitas, reikia pradėti atitinkamą gydymą kitais antibakteriniais vaistiniais preparatais.

Abscesas

3 fazės klinikinių tyrimų metu oritavancinu gydytoje grupėje nustatyta daugiau naujai atsiradusių abscesų atvejų nei vankomicinu gydytoje grupėje (atitinkamai 4,6 %, plg. 3,4 %) (žr. 4.8 skyrių). Jei naujai atsirado abscesų, reikia imtis atitinkamų priemonių.

Klinikinių duomenų ribotumas

Atliekant kitus du pagrindinius sergančiųjų ŪBOOSIL tyrimus, buvo gydomos tik šių tipų infekcijos: celiulitas, abscesai ir žaizdų infekcijos. Kitų tipų infekcijos nebuvo tirtos. Klinikinių tyrimų patirtis gydant pacientus, kuriems yra diagnozuota bakteriemija, periferinė kraujagyslių liga ar pasireiškia neutropenija, pacientus, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, vyresnius kaip 65 metų pacientus, pacientus, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir *Streptococcus pyogenes* sukeltos infekcijos, yra ribota.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename vaistinio preparato flakone yra 2 400 mg hidroksipropilbetadekso, tai atitinka 9,6 mg/ml.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurias metabolizuoja citochromas P450

Buvo atliekamas atrankinis vaistų tarpusavio sąveikos tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai (n = 16), vertinant vienkartinės 1 200 mg oritavancino dozės vartojimą kartu su kelių CYP450 fermentų žyminiais substratais. Nustatyta, kad oritavancinas buvo nespecifinis, silpnas inhibitorius (CYP2C9 ir CYP2C19) arba silpnas kelių CYP izoformų induktorius (CYP3A4 ir CYP2D6).

Vartoti oritavanciną kartu su siauro terapinio lango vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja vienas iš veikiamų CYP450 fermentų (pvz., varfarinu), reikia atsargiai, nes vartojant kartu gali padidėti (pvz., CYP2C9 substratų) arba sumažėti (pvz., CYP2D6 substratų) siauro terapinio lango vaistinio preparato koncentracija. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškė toksinio poveikio arba nepakankamo veiksmingumo požymiai, jeigu jiems buvo skiriamas oritavancinas vartojant potencialiai veikiamą darinį (pvz., reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškė kraujavimas, jei kartu vartojami oritavancinas ir varfarinas) (žr. 4.4 skyrių). Buvo atliktas vaistų tarpusavio sąveikos

tyrimas, vertinant vienkartinės 1 200 mg oritavancino dozės poveikį S-varfarino farmakokinetikai po vienkartinės dozės paskyrimo, kuriame dalyvavo 36 sveiki savanoriai. S-varfarino farmakokinetika buvo vertinama pavartojus atskirai skiriamos vienkartinės 25 mg varfarino dozės arba jo pavartojus vienkartinės 1 200 mg oritavancino dozės vartojimo pradžioje, praėjus 24 arba 72 valandoms. Remiantis tyrimo rezultatais, oritavancinas neturėjo įtakos S-varfarino AUC ir C_{max} .

Vaistinio preparato poveikis laboratoriniams tyrimams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

Oritavancinas jungiasi prie fosfolipidų reagentų, kurie aktyvina krešėjimą atliekant įprastus laboratorinius krešėjimo tyrimus, ir neleidžia jiems veikti. Oritavancino koncentracijos kraujyje, susidarančios suvartojus 1 200 mg dozę, gali lemti klaidingas tam tikrų laboratorinių testų didesnes vertes (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Krešėjimo tyrimai, kuriems oritavancinas turi įtakos

Tyrimas	Poveikio trukmė
Protrombino laikas (PL)	iki 12 valandų
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	iki 12 valandų
Aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (aDTL)	iki 120 valandų
Aktyvintas krešėjimo laikas (AKL)	iki 24 valandų
Silicio krešėjimo laikas (SKT)	iki 18 valandų
Praskiestų Raselo angies nuodų krešėjimo laikas (PRANKL)	iki 72 valandų

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie oritavancino vartojimą nėštumo metu nėra arba yra nedaug (mažiau kaip 300 nėštumo baigčių). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Tenkasi patartina nevartoti, nebent dėl moters klinikinės būklės reikia gydymo oritavancinu.

Žindymas

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad oritavancinas ar jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną (išsamią informaciją žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar oritavancinas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Tenkasi.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais sumažėjusio vaisingumo dėl didžiausiomis koncentracijomis vartoto oritavancino neparodė. Tačiau duomenų apie oritavancino poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tenkasi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gali pasireikšti galvos svaigimas, tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) buvo: pykinimas, padidėjusio jautrumo reakcijos, reakcijos infuzijos vietoje ir galvos skausmas. Dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo celiulitas (1,1 %). Dažniausiai nustatytos vartojimo nutraukimo priežastys buvo celiulitas (0,4 %) ir osteomielitas (0,3 %). Pacientams moterims nepageidaujamos reakcijos nustatytos dažniau nei pacientams vyrams.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jungtinių III fazės ŪBOOSIL klinikinių tyrimų metu vartojant vienkartinę oritavancino dozę nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases lentelėje toliau.

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		
	Dažnas	Celiulitas, abscesas (galūnių ir poodinis)
	Nedažnas	Osteomielitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Dažnas	Anemija
	Nedažnas	Eozinofilija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai		
	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), anafilaksinės reakcijos
	Dažnis nežinomas	Anafilaksinis šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
	Nedažnas	Hipoglikemija, hiperurikemija
Nervų sistemos sutrikimai		
	Dažnas	Galvos skausmas, galvos svaigimas
	Retas	Tremoras*
Širdies sutrikimai		
	Dažnas	Tachikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
	Nedažnas	Bronchų spazmas, švokštimas, dusulys*
	Retas	Hipoksija*
Virškinimo trakto sutrikimai		
	Dažnas	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas
	Nedažnas	Pilvo skausmas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
	Dažnas	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo rezultatai (padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis)
	Nedažnas	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
	Dažnas	Urtikarija, išbėrimas, niežėjimas
	Nedažnas	Leukocitoklastinis vaskulitas, angioneurozinė

		edema, daugiaformė eritema, karščio antplūdis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	Dažnas	Raumenų skausmas
	Nedažnas	Tendosinovitas
	Retas	Nugaros skausmas*, kaklo skausmas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
	Dažnas	Reakcijos infuzijos vietoje**
	Nedažnas	Skausmas krūtinėje*, karščiavimas*
	Retas	Diskomfortas krūtinėje *, šaltkrėtis*

* Tai gali būti su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių)

** Reakcijos infuzijos vietoje – tai flebitas infuzijos vietoje, paraudimas infuzijos vietoje, ekstravazacija, sukietėjimas, niežulys, išbėrimas, periferinė edema.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#)*.

4.9 Perdozavimas

Vykdytą 3 017 oritavancinu gydytų tiriamųjų klinikinę programą, atsitiktinio oritavancino perdozavimo atvejų nenustatyta.

Hemodializės procedūromis oritavancinas nėra pašalinamas. Perdozavimo atveju reikia taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai vartojami antibakteriniai preparatai, glikopeptidų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – J01XA05.

Veikimo mechanizmas

Oritavancinui būdingi trys veikimo mechanizmai: (i) ląstelės sienelės biosintezės transglikozilinimo (polimerizacijos) etapo slopinimas, jungiantis prie peptidoglikano pirmtakų kamieninio peptido; (ii) ląstelės sienelės biosintezės transpeptidacijos (kryžminio jungimosi) etapo slopinimas, jungiantis prie ląstelės sienelės peptidų jungiamųjų segmentų ir (iii) bakterijų membranos vientisumo suardymas, sukeliantis depoliarizaciją, laidumo padidėjimą ir greitą ląstelių žūtį.

Atsparumas

Gramneigiamiems mikroorganizmams būdingas atsparumas visiems glikopeptidams, įskaitant oritavanciną.

Nustatytas vankomicinui atsparių *Staphylococcus aureus* padermių atsparumas oritavancinui *in vitro*. Žinomo kryžminio atsparumo tarp oritavancino ir ne glikopeptidų klasių antibiotikų nėra.

Oritavancinui būdingas sumažėjęs *in vitro* aktyvumas veikiant tam tikrus gramteigiamus *Lactobacillus*, *Leuconostoc* ir *Pediococcus* rūšių mikroorganizmus, kuriems būdingas atsparumas glikopeptidams.

Jautrumo tyrimų ribinės vertės

Mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) ribinės vertės, kurias nustatė Europos antimikrobinų vaistinių preparatų jautrumo tyrimų komitetas (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), pateikiamos toliau.

3 lentelė. Oritavancino jautrumo vertinimo kriterijai

Mikroorganizmų grupė	MSK ribinės vertės (mg/l)	
	J ≤	A >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (A, B, C, G grupių)	0,25	0,25
<i>Viridans</i> grupės streptokokai (tik <i>S. anginosus</i> grupė)	0,25	0,25

J = jautrus, A = atsparus

Santykis tarp farmakokinetikos (FK) ir farmakodinamikos (FD)

Nustatyta, kad, vartojant oritavanciną infekuojančiam mikroorganizmui veikti, geriausiai su veiksmingumu koreliuojantis rodiklis yra ploto po koncentracijos ir laiko kreivė (*AUC*) ir mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) santykis.

Klinikinis veiksmingumas veikiant specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu nustatytas veiksmingumas veikiant toliau nurodytus sukėlėjus, kurie buvo jautrūs oritavancinui *in vitro*.

Gramteigiami mikroorganizmai:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* grupė (įskaitant *S. anginosus*, *S. intermedius* ir *S. constellatus*)

Antibakterinis poveikis prieš kitus reikšmingus sukėlėjus

Klinikinis veiksmingumas prieš toliau išvardytus sukėlėjus nenustatytas, nors *in vitro* tyrimai rodo, kad, nesant įgytų atsparumo mechanizmų, jie būtų jautrūs oritavancinui:

- G grupės beta hemoliziniai streptokokai;
- *Clostridium perfringens*;
- *Peptostreptococcus spp.*

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tenkasi tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant ūmines bakterines odos ir odos struktūrų infekcines ligas jas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Oritavancinui būdinga tiesinė farmakokinetika vartojant iki 1 200 mg dozę.

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oritavancino (Tenkasi 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui ir Tenkasi 1 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui), vidutiniai ($\pm$ SN) farmakokinetikos ŪBOOSIL sergančių pacientų organizme rodmenys po vienkartinės 1 200 mg dozės pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Vidutiniai ($\pm$ SN) farmakokinetikos rodmenys ŪBOOSIL sergantiems pacientams suleidus vienkartinę 1 200 mg dozę į veną Tenkasi 1 200 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui infuzijos į veną per 1 valandą būdu (N = 50) ir Tenkasi 400 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui infuzijos į veną per 3 valandą būdu (N = 50)

Farmakokinetikos rodmuo	Tenkasi 1 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (1 valandos infuzija) Vidurkis ($\pm$ SN)	Tenkasi 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (3 valandų infuzija) Vidurkis ($\pm$ SN)
C_{max} (μ g/ml)	148 ($\pm$ 43,0)	112 ($\pm$ 34,5)
AUC_{0-72} (val. $\cdot$ μ g/l)	1 460 ($\pm$ 511)	1 470 ($\pm$ 582)

C_{max} – angl. *maximum plasma concentration* – didžiausia koncentracija plazmoje. AUC_{0-72} – angl. *Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours* – plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive per laikotarpį nuo 0 iki 72 valandų. SN – standartinis nuokrypis.

Pastaba. Skiriant Tenkasi 400 mg, žr. 3 flakonų po 400 mg buteliukų skyrimą.

Pasiskirstymas

Maždaug 85 % oritavancino jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, apskaičiuota, kad populiacijos vidutinis bendras pasiskirstymo tūris yra maždaug 87,6 l, tai rodo, kad oritavancinas plačiai pasiskirsto audiniuose.

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 800 mg dozę, oritavancino ekspozicija (AUC_{0-24}) odos pūslių skystyje sudarė 20 % ekspozicijos plazmoje.

Biotransformacija

Oritavancinu gydytų šunų ir žiurkių atitinkamai plazmoje ar tulžyje metabolitų nenustatyta. Taip pat *in vitro* žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai parodė, kad oritavancinas nėra metabolizuojamas.

Eliminacija

Žmogaus masės balanso tyrimo neatlikta. Žmonėms, praėjus 2 savaitėms po vartojimo, atitinkamai nuo mažiau nei 1 % iki 5 % dozės pirminės veikliosios medžiagos aptinkama išmatose bei šlapime, tai rodo, kad oritavancinas lėtai išskiriamas nepakitęs.

Remiantis vienkartinę 1 200 mg dozę vartojusių ŪBOOSIL sergančių pacientų populiacijos FK analize, vidutinė galutinės pusinės eliminacijos plazmoje trukmė yra 245 val. (14,9 % VK). Apskaičiuotas vidutinis bendras klirensas yra 0,445 l/val. (27,2 % VK).

Atliekant populiacijos FK analizę, nustatytas santykis tarp ūgio ir klirenso, t. y., kuo didesnis buvo ūgis, tuo didesnis buvo klirensas. Pagal ūgį dozės koreguoti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oritavancino farmakokinetika buvo tirama atliekant vienkartinės dozės III fazės ŪBOOSIL tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kurių inkstų funkcija buvo normali, $KrCl \geq 90$ ml/min. (n = 213), kuriems buvo nesunkus inkstų sutrikimas, $KrCl$ 60-89 ml/min. (n = 59), vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, $KrCl$ 30-59 ml/min. (n = 22) ir sunkus inkstų sutrikimas, $KrCl < 30$ ml/min. (n = 3). Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad sunkumo inkstų sutrikimas kliniškai reikšmingo poveikio oritavancino ekspozicijai neturėjo. Dializuojamų pacientų specialių tyrimų neatlikta.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, oritavancino dozės koreguoti nereikia, o duomenų apie sunkų inkstų funkcijos sutrikimą yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozės koregavimo rekomendacijas.

Pagalbinė medžiaga hidroksipropilbetadeksas šalinama su šlapimu. Hidroksipropilbetadekso klirensas iš pacientų, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, organizmo gali būti mažesnis.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oritavancino farmakokinetika buvo tiriama atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, $n = 20$), ir lyginant su sveikais tiriamaisiais ($n = 20$), atitinkančiais pagal lytį, amžių ir svorį. Reikšmingų oritavancino farmakokinetikos pokyčių tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nenustatyta.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, oritavancino dozės koreguoti nereikia. Oritavancino farmakokinetika pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neiširta.

Amžiaus, svorio, lyties ir rasės poveikis

Vienartinės dozės III fazės ŪBOOSIL tyrimų metu atlikta populiacijos FK analizė parodė, kad lytis, amžius, svoris ar rasė kliniškai reikšmingo poveikio oritavancino ekspozicijai neturėjo. Šioms subpopuliacijoms dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pirminis oritavancino naudojimo žiurkėms ir šunims nepageidaujamas poveikis buvo su doze susijęs eozinofilų granulių kaupimasis audinių makrofaguose, įskaitant hepatocitus, inkstų žievinio sluoksnio epitelio ląsteles, antinksčių ląsteles ir retikuloendotelinės sistemos makrofagus. Eozinofilų granulių atsiradimo po vienartinės dozės vartojimo nenustatyta, tai reikšmingai nepaveikė įgimtos makrofagų funkcijos *in vitro*, esant viduląsteliui lygiui, numatomam po vienartinės 1 200 mg dozės vartojimo.

Žiurkėms ir šunims nustatytas vidutinis, su doze susijęs kepenų fermentų (alanino transaminazės ir aspartato transaminazės) kiekio padidėjimas; nustatyta, kad nutraukus gydymą šis kiekis vėl tampa normalus. Po dviejų gydymo savaičių žiurkėms ir šunims nustatyti su inkstų funkcija susiję biocheminiai pokyčiai, įskaitant sumažėjusį specifinį šlapimo svorį bei pH, nežymiai padidėjusį urėjos kiekį bei kartkartėmis padidėjantį kreatinino kiekį. Dėl gerai žinomo sudėtyje esančio hidroksipropilbetadekso poveikio žiurkių inkstuose taip pat buvo pastebėta grįžtama minimali tubulinė vakuolinė degeneracija. Žiurkėms nustatyta ekstrameduliarinė hematopoezė blužnyje. Šis histopatologinio tyrimo rezultatas koreliavo su blužnies padidėjimu ir pasunkėjimu. Ekspozicija žiurkėms, duodant pastebimo poveikio nesukeliantį dozę (angl. *no observed adverse effect level*, *NOAEL*), buvo mažesnė už ekspoziciją žmogui arba tik šiek tiek ją viršijo, remiantis *AUC*.

Žiurkėms ir šunims davus vaisto, iš karto arba netrukus pasireiškė į histamino poveikį panašios infuzijos reakcijos. Vienartinės dozės tyrimų metu šios reakcijos buvo susijusios su mirštamumu, duodant mažesnes dozes žiurkių patinams nei patelėms, tačiau kitoms rūšims tokių pačių su lytimi susijusių skirtumų nenustatyta. 30 dienų trukę žiurkių ir šunų naujagimių tyrimai parodė tokį patį poveikį audiniams, koks buvo nustatytas suaugusiems gyvūnams, įskaitant jautrumą ir oritavancino sukeltas į histamino poveikį panašias infuzijos reakcijas. Žiurkių naujagimių mirštamumas buvo nustatytas duodant šiek tiek mažesnes dozes nei suaugusioms žiurkėms.

Standartinė *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimų serija kliniškai reikšmingo poveikio neparodė. Ilgalaiškių tyrimų su gyvūnais, vertinančių galimą oritavancino kancerogeniškumą, neatlikta.

Leidžiant į veną iki 30 mg/kg dozės, oritavancinas poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ar reprodukcijai neturėjo. Vaikingų žiurkių ir triušų patelių tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaikingumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi, vaikavimuisi ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Duomenų apie oritavancino prasiskverbimą per vaikingų žiurkių placentą nėra.

Ekspozicija žiurkėms, duodant *NOAEL*, buvo mažesnė už ekspoziciją žmogui arba tik šiek tiek ją viršijo, remiantis *AUC*.

Po vienkartinės infuzijos, žindančioms žiurkėms radioizotopu žymėtas [¹⁴C]oritavancinas išsiskyrė į pieną ir buvo absorbuotas žindomų jauniklių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilbetadeksas
Manitolis
Fosfato rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Vaistiniai preparatai, kurių pH yra bazinis arba neutralus, gali būti nesuderinami su oritavancinu (žr. 6.6 skyrių).
Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpalais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Po ištirpinimo

Paruoštą tirpalą reikia nedelsiant dar praskiesti 50 mg/ml (5 %) gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido intraveninės infuzijos maišelyje.

Praskiedus

Praskiestą tirpalą reikia nedelsiant vartoti.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis tuoj pat nevartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas, tačiau paprastai, praskiedus 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido intraveninės infuzijos maišelyje, negalima laikyti ilgiau negu 4 valandas 25 °C temperatūroje ir 12 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui jokių specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienkartiniai 50 ml 1 tipo stikliniai flakonai su guminiais kamščiais ir nuimamu aliuminio dangteliu.

Vienoje dėžutėje supakuotas 1 atskiras flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam vartojimui. Tenkasi reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

Yra du oritavancino vaistiniai preparatai (Tenkasi 400 mg ir Tenkasi 1 200 mg),

- juose yra skirtingo stiprumo oritavancino dozės;
- rekomenduojama skirtinga infuzijos trukmė;
- skirtingos paruošimo instrukcijos, įskaitant tirpinimo, skiedimo ir suderinamų skiediklių skirtumus.

Atidžiai laikykitės kiekvieno vaistinio preparato instrukcijose esančių rekomendacijų.

Tenkasi 1 200 mg flakono turinį reikia ištirpinti ir praskiesti, kad būtų paruošta viena vienkartinė 1 200 mg dozė į veną. Miltelius reikia ištirpinti naudojant sterilų injekcinį vandenį, gautą koncentratą prieš vartojant reikia praskiesti 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido intraveninės infuzijos maišelyje. Paruoštas tirpalas ir praskiestas infuzinis tirpalas turi būti skaidrūs, nuo bespalvio iki rausvos spalvos tirpalai. Paruoštus parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti patikrinant, ar juose nėra dalelių.

Tirpinimas

- Kiekvieno flakono turiniui ištirpinti reikia steriliu švirkštu suleisti 40 ml sterilaus injekcinio vandens, kad flakone būtų 30 mg/ml tirpalo.
- Kad per daug neputotų, sterilų injekcinį vandenį reikia leisti atsargiai, palei flakonų sieneles.
- Flakoną reikia atsargiai pasukti, kad neputotų ir kad visi milteliai tirpale visiškai ištirtų.

Skiedimas: Skiedimui reikia vartoti tik 5 % gliukozės (D5W) arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuzijos į veną maišelį.

Skiedimas:

- Ištraukite ir išleiskite 40 ml iš 250 ml D5W arba 0,9 % natrio chlorido intraveninio maišelio.
- Įtraukite 40 ml iš flakono, kurio turinys ištirpintas, ir suleiskite į D5W arba 0,9 % natrio chlorido intraveninį maišelį, kad maišelio tūris būtų 250 ml. Taip gaunama 4,8 mg/ml oritavancino koncentracija. Vartojimui reikia naudoti PP (polipropileno) arba PVC (polivinilchlorido) maišelius.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Reikiamą informaciją apie kitą oritavancino vaistinį preparatą žr. Tenkasi 400 mg.

7. REGISTRUOTOJAS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Liuksemburgas

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/989/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. kovo 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. sausio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenkasi 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
oritavancinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra oritavancino difosfato, atitinkančio 400 mg oritavancino
1 ml paruošto ir praskiesto infuzinio tirpalo yra 1,2 mg oritavancino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis
Fosfato rūgštis (pH koreguoti)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
3 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/989/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tenkasi 400 mg milteliai koncentratui
oritavancinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Sudėtyje yra 400 mg oritavancino (difosfato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis
Fosfato rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/15/989/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenkasi 1 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
oritavancinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra oritavancino difosfato, atitinkančio 1 200 mg oritavancino.
1 ml paruošto ir praskiesto infuzinio tirpalo yra 4,8 mg oritavancino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Hidroksipropilbetadeksas
Manitolis
Fosfato rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/989/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tenkasi 1 200 mg milteliai koncentratui
oritavancinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 200 mg oritavancino (difosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Hidroksipropilbetadeksas
Manitolis
Fosfato rūgštis
Natrio hidroksidas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai koncentratui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/15/989/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tenkasi 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui oritavancinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tenkasi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Tenkasi
3. Kaip Jums bus leidžiamas Tenkasi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tenkasi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tenkasi ir kam jis vartojamas

Tenkasi yra antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos oritavancino. Oritavancinas yra tam tikro tipo antibiotikas (lipoglikopeptidų grupės antibiotikas), kuris gali sunaikinti tam tikras bakterijas arba sustabdyti jų augimą.

Tenkasi vartojamas ūminėms bakterinėms odos ir odos struktūrų infekcinėms ligoms gydyti.

Vaistas skirtas vartoti suaugusiems ir vaikams nuo 3 mėnesių amžiaus.

Tenkasi galima vartoti tik infekcijoms, kurias sukėlė bakterijos, vadinamos gramteigiamomis bakterijomis, gydyti. Sergant mišriomis infekcijomis, kai įtariamos kitų tipų bakterijos, gydytojas Jums skirs kartu su Tenkasi vartoti kitą tinkamą antibiotiką.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Tenkasi

Tenkasi Jums leisti draudžiama

- jeigu yra alergija oritavancinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu tikėtina, kad per 5 paras (120 valandų) nuo Tenkasi vartojimo Jums gali reikėti skirti kraują skystinančio vaisto (nefrakcionuoto heparino natrio druskos).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš Jums leidžiant Tenkasi, jeigu Jums:

- kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į kitą glikopeptidų grupės antibiotiką (pvz., vankomiciną ir telavanciną);
- praeityje gydymo antibiotikais metu ar baigus gydymą buvo pasireiškęs sunkus viduriavimas;
- yra arba įtariama bakterijų sukeliama kaulų infekcinė liga (osteomielitas). Gydytojas Jus gydys taip, kaip reikia;
- yra arba įtariama skausminga pūlių sanakaupa Jūsų odoje (abscesas). Gydytojas Jus gydys taip, kaip reikia.

Tenkasi lašelinė infuzija į veną gali sukelti viršutinės kūno dalies paraudimą, dilgėlinę, niežėjimą ir (arba) bėrimą. Taip pat pastebėtos su infuzija susijusios reakcijos, kurioms būdingas skausmas krūtinėje, nemalonūs pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, drebėjimas, nugaros skausmas, kaklo skausmas, dusulys, pilvo skausmas, karščiavimas ir galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas, kurie gali būti hipoksijos (deguonies trūkumo) simptomai. Jeigu Jums pasireikštų tokio pobūdžio reakcijų, gydytojas gali nuspręsti nutraukti arba sulėtinti lašelinę infuziją.

Tenkasi gali turėti poveikį laboratorinių tyrimų, kuriais vertinamas Jūsų kraujo krešėjimas, rezultatams ir gali būti gaunami neteisingi rezultatai.

Nors antibiotikai, įskaitant Tenkasi, veikia tam tikras bakterijas, jie gali neveikti kitų bakterijų ar grybelių, dėl to jie gali toliau augti. Tai vadinama pernelyg dideliu augimu. Jei taip atsitiks, gydytojas Jus stebės ir, jei reikia, gydys.

Suleidus Tenkasi, Jums gali pasireikšti nauja infekcija kitoje odos vietoje. Jei taip atsitiks, gydytojas turi Jus stebėti ir, jei reikia, gydyti.

Vaikams ir paaugliams

Tenkasi nevartotinas vaikams iki 3 mėnesių amžiaus. Tenkasi vartojimas šioje amžiaus grupėje dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Tenkasi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu Jums ketinama skirti kraują skystinančio vaisto, vadinamo nefrakcionuotu heparinu, pasakykite gydytojui, jeigu per paskutines 5 paras (120 valandų) vartojote Tenkasi.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą (geriamųjų antikoagulantų, pvz., kumarino grupės antikoagulantų). Tenkasi gali turėti poveikį laboratorinių tyrimų arba savikontrolės mėginių, kuriais vertinamas Jūsų kraujo krešėjimas (TNS), rezultatams ir gali būti gaunami neteisingi rezultatai iki 12 valandų po infuzijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto Jums negalima leisti nėštumo metu, nebent manoma, kad nauda bus didesnė už riziką kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tenkasi sukelia galvos svaigimą, tai gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip Jums bus įleidžiamas Tenkasi

Tenkasi tiekiamas kaip Tenkasi 400 mg ir Tenkasi 1 200 mg. Skiriasi šių dviejų vaistų flakonuose esančio oritavancino kiekis, infuzijos trukmė ir paruošimo vartojimui instrukcijos.

Jūsų gydytojas arba slaugytoja atsargiai suleis Jums Tenkasi 400 mg (lašelinės) infuzijos į veną būdu.

Rekomenduojama Tenkasi dozė suaugusiems yra viena vienkartinė 1 200 mg infuzija (atitinka 3 flakonus po 400 mg), suleidžiama į veną per 3 valandas.

Vaikų populiacijos pacientams nuo 3 mėnesių amžiaus rekomenduojama Tenkasi dozė turi būti apskaičiuojama pagal svorį ir amžių: viena 15 mg intraveninė infuzija kiekvienam kūno svorio kilogramui per 3 valandas (daugiausia 1 200 mg). Daugiau informacijos rasite 6 skyriuje.

Ką daryti Jums įleidus per didelę Tenkasi dozę?

Gydytojas nuspręs, kaip Jus gydyti, taip pat, ar reikia nutraukti gydymą ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė reakcija į infuziją, įskaitant bent vieną iš toliau išvardytų simptomų, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai:

- veido ir viršutinės kūno dalies paraudimas, dilgėlinė, niežėjimas ir (arba) išbėrimas;
- švokštimas;
- dusulys;
- patinimas aplink gerklę arba po oda, pasireiškiantis per trumpą laiką;
- šūrpulys ar drebulys;
- dažnas arba silpnas pulsas;
- krūtinės skausmas arba veržimas;
- kraujospūdžio sumažėjimas (kuris gali sukelti silpnumą ar svaigulį).

Tokios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Kitas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti tokiu dažnumu.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- mažesnis už normalų raudonųjų kraujo ląstelių kiekis arba hemoglobinas;
- svaigulio pojūtis;
- galvos skausmas;
- pykinimo pojūtis arba pykinimas (vėmimas);
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- skausmas arba dirginimas vaisto leidimo vietoje;
- niežėjimas, odos išbėrimas;
- raumenų skausmas;
- padidėjęs kepenyse gaminamų fermentų kiekis (kurį rodo kraujo tyrimai);
- padažnėjęs širdies plakimas;
- infekcijos pasunkėjimas arba nauja infekcija kitoje odos vietoje;
- patinusi, paraudusi odos ar poodžio sritis, kurioje juntamas karštis ir skausmingumas;
- pūlių kaupimasis po oda.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų)

- didesnis už normalų tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių eozinofilų kiekis (eozinofilija);
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- sunkus išbėrimas;
- raudonis;
- sausgyslę supančių audinių uždegimas (vadinamas tenosinovitu);
- bakterijų sukeliama kaulų infekcija (vadinama osteomielitu);
- žemiau apatinės normos ribos sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (vadinama trombocitopenija);
- pilvo skausmas;
- skausmas krūtinėje;
- karščiavimas;
- dusulys.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 pacientų)

- galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas, kurie gali pasireikšti, kai organizmo audiniuose yra mažai deguonies (hipoksija);
- nugaros skausmas;
- kaklo skausmas;
- šaltkrėtis;
- drebėjimas.

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis vaikams yra panašus į pasireiškiantį suaugusiesiems. Šalutinis poveikis, pastebėtas tik vaikams, apima dirglumą, EKG širdies sekimo pokyčius (praeinančius, besimptomius ir nesusijusius su kitais širdies ritmo pokyčiais), žarnyno infekciją (*Clostridioides difficile* kolitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tenkasi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistas iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas. Tenkasi, kuris buvo praskiestas 5 % gliukozės infuzijos į veną maišelyje, negalima laikyti ilgiau kaip 12 valandų 25 °C temperatūroje arba 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Tenkasi sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra oritavancinas. Kiekviename flakone yra oritavancino difosfato, atitinkančio 400 mg oritavancino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis ir fosfato rūgštis (pH koreguoti).

Tenkasi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Tenkasi yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
- Tenkasi yra balti arba balkšvi milteliai, tiekiami 50 ml stikliniame flakone.
- Tenkasi tiekiamas dėžutėse, kuriose yra 3 flakonai.

Registruotojas

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Liuksemburgas

Gamintojas

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 24540950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Distributio Slovakia
s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Tenkasi skirtas vartoti į veną (i.v.) tik po ištirpinimo ir praskiedimo.
Tenkasi reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

Yra du oritavancino vaistiniai preparatai (Tenkasi 400 mg ir Tenkasi 1 200 mg),

- juose yra skirtingo stiprumo oritavancino dozės;
- rekomenduojama skirtinga infuzijos trukmė;
- skirtingos paruošimo instrukcijos, įskaitant tirpinimo, skiedimo ir suderinamų skiediklių skirtumus. Atidžiai laikykitės rekomenduojamų kiekvieno vaistinio preparato instrukcijų.

Trijų Tenkasi 400 mg flakonų turinį reikia ištirpinti ir praskiesti, kad būtų paruošta vienkartinė 1 200 mg i. v. dozė. Miltelius reikia ištirpinti, naudojant sterilų injekcinį vandenį, gautą koncentratą prieš vartojimą reikia praskiesti 5 % gliukozės intraveninių infuzijų maišelyje. Paruoštas tirpalas ir praskiestas infuzinis tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas. Paruoštus parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti patikrinant, ar juose nėra dalelių. Tenkasi reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

Suaugusiesiems

Trijų Tenkasi 400 mg flakonų turinį reikia ištirpinti ir praskiesti, kad būtų paruošta vienkartinė 1 200 mg i.v. dozė.

Tirpinimas. Trijų 400 mg Tenkasi flakonų miltelius reikia tirpinti aseptinėmis sąlygomis.

- Kiekvieno flakono turiniui ištirpinti reikia steriliu švirkštu suleisti 40 ml sterilaus injekcinio vandens, kad viename flakone būtų 10 mg/ml tirpalo.
- Kad per daug neputotų, sterilų injekcinį vandenį reikia leisti atsargiai, palei flakonų sieneles.
- Kiekvieną flakoną reikia atsargiai pasukioti, kad neputotų ir kad visi Tenkasi milteliai tirpale visiškai ištirptų.

Paruoštą tirpalą reikia nedelsiant dar praskiesti 5 % gliukozės intraveninės infuzijos maišelyje.

Skiedimas. Vienai 1 200 mg i. v. infuzijai daryti skiedimui reikalingi trys paruošto tirpalo flakonai. Skiedimui reikia vartoti tik 5 % gliukozės intraveninį maišėlį (D5W).

Norėdami praskiesti

- Įtraukite ir išleiskite 120 ml iš 1 000 ml D5W intraveninio maišelio.
- Įtraukite 40 ml iš kiekvieno iš trijų paruoštų flakonų ir suleiskite į D5W intraveninį maišėlį, kad maišelio tūris būtų 1 000 ml. Taip gaunama 1,2 mg/ml oritavancino koncentracija. Vartojimui reikia naudoti PP (polipropileno) arba PVC (polivinilchlorido) maišelius.

Vartojimas vaikų populiacijos pacientams (nuo 3 mėnesių iki < 18 metų)

Apskaičiuokite reikiamą oritavancino dozę pagal paciento svorį (viena 15 mg/kg intraveninė infuzija per 3 valandas).

Nustatykite oritavancino flakonų skaičių, kurio reikia pacientui (kiekviename flakone yra 400 mg).

Tirpinimas

- Kiekvieno flakono turiniui ištirpinti reikia steriliu švirkštu suleisti 40 ml injekcinio vandens, kad viename flakone būtų 10 mg/ml tirpalo.
- Kad per daug neputotų, injekcinį vandenį reikia leisti atsargiai, palei flakonų sieneles.
- Kiekvieną flakoną reikia atsargiai pasukioti, kad neputotų ir kad visi milteliai tirpale visiškai ištirptų.

Skiedimas. Skiedimui reikia naudoti tik 5 % gliukozės intraveninį maišėlį (D5W). Skiedimui negalima naudoti natrio chlorido tirpalo.

Skiedimas

Įtraukite reikiamą oritavancino kiekį steriliu švirkštu ir suleiskite į i. v. maišėlį, kuriame yra sterilus D5W (atitinkamą pavyzdį žr. 1 lentelėje). I. v. maišelio dydis priklausys nuo bendro suleisto tūrio. Mažiams kiekiams galima naudoti švirkšto pompą.

1 lentelė: 15 mg/kg oritavancino: 3 valandų infuzija (1,2 mg/ml koncentracija)

Paciento svoris (kg)	Apskaičiuota oritavancino dozė (mg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Atskiesto oritavancino tūris (ml)	D5W tūris, skirtas suleisti į i. v. maišėlį (ml)
5	75	62,5	7,5	55
10	150	125	15	110
15	225	187,5	22,5	165

20	300	250	30	220
25	375	312,5	37,5	275
30	450	375	45	330
35	525	437,5	52,5	385
40	600	500	60	440

Apskaičiavimai

- 1) Remkitės tikruoju paciento svoriu – APVALINKITE TIK IKI ARTIMIAUSIO SVEIKOJO SKAIČIAUS
- 2) Dozė: svoris (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (didžiausia dozė 1 200 mg)
- 3) Bendras infuzijos tūris: dozė (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Paruošto oritavancino tūris: dozė (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) D5W tūris, kurį reikia suleisti į i. v. maišelį: bendras infuzijos tūris (C) – atskiesto oritavancino tūris (D) = _____ ml

Praskiestą tirpalą reikia nedelsiant vartoti.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis nėra tuoj pat vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas, tačiau paprastai Tenkasi, praskiesto 5 % gliukozės intraveninių infuzijų maišelyje, negalima laikyti ilgiau negu 12 valandų 25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tenkasi 1 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui oritavancinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tenkasi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Tenkasi
3. Kaip Jums bus leidžiamas Tenkasi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tenkasi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tenkasi ir kam jis vartojamas

Tenkasi yra antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos oritavancino. Oritavancinas yra tam tikro tipo antibiotikas (lipoglikopeptidų grupės antibiotikas), kuris gali sunaikinti tam tikras bakterijas arba sustabdyti jų augimą.

Tenkasi vartojamas ūminėms bakterinėms odos ir odos struktūrų infekcinėms ligoms gydyti. Vaistas skirtas vartoti tik suaugusiems.

Tenkasi galima vartoti tik infekcijoms, kurias sukėlė bakterijos, vadinamos gramteigiamomis bakterijomis, gydyti. Sergant mišriomis infekcijomis, kai įtariamos kitų tipų bakterijos, gydytojas Jums skirs kartu su Tenkasi vartoti kitų tinkamų antibiotikų.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Tenkasi

Tenkasi Jums leisti draudžiama

- jeigu yra alergija oritavancinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu tikėtina, kad per 5 paras (120 valandų) nuo Tenkasi vartojimo Jums gali reikėti skirti kraują skystinančio vaisto (nefrakcionuoto heparino natrio druskos).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš Jums leidžiant Tenkasi, jeigu Jums:

- kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į kitą glikopeptidų grupės antibiotiką (pvz., vankomiciną ir telavanciną);
- praeityje gydymo antibiotikais metu ar baigus gydymą buvo pasireiškęs sunkus viduriavimas;
- yra arba įtariama bakterijų sukeliama kaulų infekcinė liga (osteomielitas). Gydytojas Jus gydys taip, kaip reikia;
- yra arba įtariama skausminga pūlių sanakaupa jūsų odoje (abscesas). Gydytojas Jus gydys taip, kaip reikia.

Tenkasi lašelinė infuzija į veną gali sukelti viršutinės kūno dalies paraudimą, dilgėlinę, niežėjimą ir (arba) bėrimą. Taip pat pastebėtos su infuzija susijusios reakcijos, kurioms būdingas skausmas krūtinėje, nemalonūs pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, drebėjimas, nugaros skausmas, kaklo skausmas, dusulys, pilvo skausmas, karščiavimas ir galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas, kurie gali būti hipoksijos (deguonies trūkumo) simptomai. Jeigu Jums pasireikštų tokio pobūdžio reakcijų, gydytojas gali nuspręsti nutraukti arba sulėtinti lašelinę infuziją.

Tenkasi gali turėti poveikį laboratorinių tyrimų, kuriais vertinamas Jūsų kraujo krešėjimas, rezultatams ir gali būti gaunami neteisingi rezultatai.

Nors antibiotikai, įskaitant Tenkasi, veikia tam tikras bakterijas, jie gali neveikti kitų bakterijų ar grybelių, dėl to jie gali toliau augti. Tai vadinama pernelyg dideliu augimu. Jei taip atsitiks, gydytojas Jus stebės ir, jei reikia, gydys.

Suleidus Tenkasi, Jums gali pasireikšti nauja infekcija kitoje odos vietoje. Jei taip atsitiks, gydytojas turi Jus stebėti ir, jei reikia, gydyti.

Vaikams ir paaugliams

Tenkasi nevartotinas vaikams ar jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Tenkasi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu Jums ketinama skirti kraują skystinančio vaisto, vadinamo nefrakcionuotu heparinu, pasakykite gydytojui, jeigu per paskutines 5 paras (120 valandų) vartojote Tenkasi.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą (geriamųjų antikoagulantų, pvz., kumarino grupės antikoagulantų). Tenkasi gali turėti poveikį laboratorinių tyrimų arba savikontrolės mėginių, kuriais vertinamas Jūsų kraujo krešėjimas (TNS), rezultatams ir gali būti gaunami neteisingi rezultatai iki 12 valandų po infuzijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto Jums negalima leisti nėštumo metu, nebent manoma, kad nauda bus didesnė už riziką kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tenkasi gali sukelti galvos svaigimą, tai gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Tenkasi sudėtyje yra ciklodekstrino

Kiekviename Tenkasi 1 200 mg flakone yra 2 400 mg hidroksipropilbetadekso, tai atitinka 9,6 mg/ml.

3. Kaip Jums bus įleidžiamas Tenkasi

Tenkasi tiekiamas kaip Tenkasi 1 200 mg ir Tenkasi 400 mg. Skiriasi šių dviejų vaistų flakonuose esančio oritavancino kiekis, infuzijos trukmė ir paruošimo vartojimui instrukcijos.

Jūsų gydytojas arba slaugytoja atsargiai suleis Jums Tenkasi 1 200 mg infuzijos (lašelinės infuzijos) į veną būdu.

Rekomenduojama Tenkasi dozė yra viena vienkartinė 1 200 mg infuzija, suleidžiama į veną per 1 valandą.

Ką daryti Jums įleidus per didelę Tenkasi dozę?

Gydytojas nuspręs, kaip Jus gydyti, taip pat, ar reikia nutraukti gydymą ir stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė reakcija į infuziją, įskaitant bent vieną iš toliau išvardytų simptomų, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai:

- veido ir viršutinės kūno dalies paraudimas, dilgėlinė, niežėjimas ir (arba) bėrimas;
- švokštimas;
- dusulys;
- patinimas aplink gerklę arba po oda, pasireiškiantis per trumpą laiką;
- šūrpulys ar drebulys;
- dažnas arba silpnas pulsas;
- krūtinės skausmas arba veržimas;
- kraujospūdžio sumažėjimas (kuris gali sukelti silpnumą ar svaigulį).

Tokios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Kitas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti tokiu dažnumu.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- mažesnis už normalų raudonųjų kraujo ląstelių kiekis arba hemoglobinas;
- svaigulio pojūtis;
- galvos skausmas;
- pykinimo pojūtis arba pykinimas (vėmimas);
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- skausmas arba dirginimas vaisto leidimo vietoje;
- niežėjimas, odos išbėrimas;
- raumenų skausmas;
- padidėjęs kepenyse gaminamų fermentų kiekis (kurį rodo kraujo tyrimai);
- padažnėjęs širdies plakimas;
- infekcijos pasunkėjimas arba nauja infekcija kitoje odos vietoje;
- patinusi, paraudusi odos ar poodžio sritis, kurioje juntamas karštis ir skausmingumas;
- pūlių kaupimasis po oda.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų)

- didesnis už normalų tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių eozinofilų kiekis (eozinofilija);
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- sunkus išbėrimas;
- raudonis;
- sausgyslę supančių audinių uždegimas (vadinamas tenosinovitu);
- bakterijų sukeliama kaulų infekcija (vadinama osteomielitu);
- žemiau apatinės normos ribos sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (vadinama trombocitopenija);
- pilvo skausmas;
- skausmas krūtinėje;
- karščiavimas;
- dusulys.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 pacientų)

- galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas, kurie gali pasireikšti, kai organizmo audiniuose yra mažai deguonies (hipoksija);
- nugaros skausmas;
- kaklo skausmas;
- šaltkrėtis;
- drebėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tenkasi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistas iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas. Tenkasi, kuris buvo praskiestas 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido infuzijos į veną maišelyje, negalima laikyti ilgiau kaip 4 valandas 25 °C temperatūroje arba 12 valandų 2 °C–8 °C temperatūroje

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Tenkasi sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra oritavancinas. Flakone yra oritavancino difosfato, atitinkančio 1 200 mg oritavancino.
- Pagalbinės medžiagos: hidroksipropilbetadeksas (žr. 2 skyriuje skyrelį „Tenkasi sudėtyje yra ciklodekstrino“), manitolis, fosforo rūgštis (pH koreguoti) ir natrio hidroksidas (pH koreguoti).

Tenkasi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Tenkasi yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
- Tenkasi yra nuo baltos ar balkšvos iki rausvos spalvos milteliai, tiekiami 50 ml stikliniame flakone.
- Tenkasi tiekiamas dėžutėse, kuriose yra 1 flakonas.

Registruotojas

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611, Luxembourg
Liuksemburgas

Gamintojas

Falorni S.r.l.
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 24540950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Danmark

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Slovenská republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Distributio Slovakia
s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -
s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Tenkasi skirtas vartoti į veną (i.v.) tik po ištirpinimo ir praskiedimo.
Tenkasi reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

Yra du oritavancino vaistiniai preparatai (Tenkasi 400 mg ir Tenkasi 1 200 mg),

- juose yra skirtingo stiprumo oritavancino dozės;
- rekomenduojama skirtinga infuzijos trukmė;
- skirtingos paruošimo instrukcijos, įskaitant tirpinimo, skiedimo ir suderinamų skiediklių skirtumus.

Atidžiai laikykitės kiekvieno vaistinio preparato instrukcijose esančių rekomendacijų.

Tenkasi 1 200 mg flakono turinį reikia ištirpinti ir praskiesti, kad būtų paruošta viena vienkartinė 1 200 mg i. v. dozė. Miltelius reikia ištirpinti, naudojant sterilų injekcinį vandenį, gautą koncentratą prieš vartojant reikia praskiesti 5 % gliukozės arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido intraveninių infuzijų maišelyje. Paruoštas tirpalas ir praskiestas infuzinis tirpalas turi būti skaidrūs, nuo bespalvio iki rausvos spalvos tirpalai. Paruoštus parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti patikrinant, ar juose nėra dalelių.

Tenkasi reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

Tirpinimas

- Flakono turiniui ištirpinti reikia steriliu švirkštu suleisti 40 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gauti 30 mg/ml tirpalą.
- Kad per daug neputotų, sterilų injekcinį vandenį reikia leisti atsargiai, palei flakonų sieneles.
- Flakoną reikia atsargiai pasukioti, kad neputotų ir kad visi milteliai tirpale visiškai ištirptų.

Skiedimas. Skiedimui reikia vartoti tik 5 % gliukozės (*D5W*) arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido intraveninį maišelį.

Skiedimas

- Ištraukite ir išleiskite 40 ml iš 250 ml *D5W* arba 0,9 % natrio chlorido intraveninio maišelio.
- Ištraukite iš flakono 40 ml paruošto koncentrato ir suleiskite į *D5W* arba 0,9 % natrio chlorido intraveninį maišelį, kad maišelyje būtų 250 ml tirpalo. Taip gaunama 4,8 mg/ml oritavancino koncentracija. Vartojimui reikia naudoti PP (polipropileno) arba PVC (polivinilchlorido) maišelius.

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas. Paprastai Tenkasi, kuris buvo praskiestas 5 % gliukozės arba 0,9 % natrio chlorido intraveninės infuzijos maišelyje, negalima laikyti ilgiau negu atitinkamai 4 valandas 25 °C temperatūroje ir 12 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje.