

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 400 mg oritavancin.

Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml av oppløsningen 10 mg oritavancin.

Etter fortynning inneholder 1 ml av oppløsningen 1,2 mg oritavancin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til offwhite pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Tenkasi er indisert til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) hos voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 måneder og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Voksne*

1200 mg administrert som en enkeltdose ved intravenøs infusjon over 3 timer.

##### *Pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til < 18 år*

15 mg/kg administrert som en enkeltdose ved intravenøs infusjon over 3 timer (maksimalt 1200 mg).

Se tabell 1 for et relevant eksempel og pkt. 6.6 for mer informasjon.

**Tabell 1: 15 mg/kg kroppsvektdose av oritavancin: 3-timers infusjon (konsentrasjon på 1,2 mg/ml)**

| Pasientens vekt (kg) | Beregnet dose oritavancin (mg) | Totalt infusjonsvolum (ml) | Volum av rekonstituert oritavancin (ml) | D5W-volum som tilsettes IV-posen (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 |

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Ingen dosejustering kreves for pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering trengs for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes svært begrensede data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for oritavancin (se pkt. 5.2), men det skal likevel utvises forsiktighet når oritavancin forskrives til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hemodialyseprosedyrer.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering kreves for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 5.2). Farmakokinetikken til oritavancin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er ikke vurdert. Likevel, med utgangspunkt i farmakokinetiske parametre forventes det ikke at alvorlig nedsatt leverfunksjon har effekt på eksponeringen for oritavancin. Det kreves derfor ingen dosejustering, selv om det bør utvises forsiktighet når man forskriver oritavancin til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av oritavancin hos pediatriske pasienter i alderen  $< 3$  måneder har ennå ikke blitt fastslått.

### Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Det finnes to oritavancin-produkter (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1 200 mg) som:

- leveres med ulik dosestyrke av oritavancin
- har ulik anbefalt infusjonsvarighet
- har ulike tilberedningsinstruksjoner, inkludert forskjeller når det gjelder rekonstituering, fortynning og compatible fortynningsmidler

Følg den anbefalte doseringen (se pkt. 4.2) og instruksjonene for rekonstituering og fortynning for Tenkasi 400 mg nøye før administrasjon (se pkt. 6.6).

Hvert av de tre hetteglassene på 400 mg skal først rekonstitueres med 40 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (WFI). De rekonstituerte oppløsningene skal trekkes ut og tilsettes en 1 000 ml infusjonspose med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning (D5W) for intravenøs infusjon over 3 timer (se pkt. 6.6).

Kun 5 % glukoseoppløsning skal brukes til fortynning. Ikke bruk natriumkloridoppløsning til fortynning (se pkt. 6.2).

Se Tenkasi 1 200 mg for relevant informasjon om det andre oritavancin-produktet.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av intravenøs ufraksjonert heparinnatrium er kontraindisert i 120 timer (5 dager) etter administrasjon av oritavancin ettersom testresultatene for aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan forbli falskt forhøyet i opptil 120 timer etter administrasjon av oritavancin (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk har vært rapportert ved bruk av oritavancin. Hvis det oppstår en akutt overfølsomhetsreaksjon under infusjon av oritavancin, skal oritavancin seponeres umiddelbart og egnet støttende pleie skal iverksettes.

Det finnes ingen tilgjengelige data om kryssreaktivitet mellom oritavancin og andre glykopeptider, inkludert vancomycin. Før bruk av oritavancin er det viktig å spørre inngående om tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor glykopeptider (f.eks. vancomycin, telavancin). På grunn av muligheten for kryssoverfølsomhet skal pasienter med overfølsomhet overfor glykopeptid i anamnesen, overvåkes nøye under og etter infusjonen.

##### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Oritavancin gis som intravenøs infusjon over 3 timer, for å minimere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Intravenøse infusjoner av oritavancin kan forårsake reaksjoner som rødming på overkroppen, urtikaria, pruritus og/eller hudutslett. Infusjonsrelaterte reaksjoner i form av brystmerter, ubehag i brystet, frysninger, tremor, ryggsmarter, nakkesmerter, dyspné, hypoksi, magesmerter og feber er blitt observert i forbindelse med bruk av oritavancin, bl.a. etter tilførsel av mer enn en dose oritavancin i løpet av én behandlingskur. Hvis det oppstår reaksjoner, kan det å stoppe eller nedsette hastigheten på infusjonen føre til at disse symptomene opphører (se pkt. 4.8).

##### Behov for ytterligere antibakterielle midler

Oritavancin er aktiv bare mot grampositive bakterier (se pkt. 5.1). I blandede infeksjoner der det er mistanke om gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, skal oritavancin administreres sammen med egnet/egnede antibakterielt middel / antibakterielle midler.

##### Samtidig bruk av warfarin

Oritavancin har vist seg å forlenge protrombintid (PT) og internasjonal normalisert ratio (INR) kunstig i opptil 12 timer, slik at overvåkingen av antikoagulantvirkningen av warfarin er upålitelig i opptil 12 timer etter en oritavancindose.

##### Interferens med analyse for koagulasjonstester

Oritavancin har vist seg å forstyrre visse koagulasjonstester som utføres i laboratorier (se pkt 4.3 og 4.5). Oritavancinkonsentrasjonen målt i blodet hos pasienter som har fått administrert en enkeltdose har vist seg å føre til en kunstig forlengelse av

- aPTT i opptil 120 timer
- PT og INR i opptil 12 timer
- ACT (aktivert koagulasjonstid) i opptil 24 timer
- SCT («silica clotting time») i opptil 18 timer, og

- DRVVT («dilute Russell's viper venom time») i opptil 72 timer

Disse effektene kommer av at oritavancin binder seg til og hindrer virkningen til fosfolipidreagensene som aktiverer koagulering i vanlig brukte koagulasjonstester i laboratorier. For pasienter som krever aPTT-overvåking innen 120 timer etter oritavancindose, kan en ikke-fosfolipidavhengig koagulasjonstest som Faktor Xa (kromogen) analyse eller en alternativ antikoagulant som ikke krever aPTT-overvåking, vurderes.

Kromogen faktor Xa-analysen, trombintid (TT)-analysen og analysene som brukes for diagnosen av heparinindusert trombocytopeni (HIT) blir ikke påvirket av oritavancin. *In vitro* har oritavancin 46,6 µg/ml ikke hatt effekt på en analyse for aktivert protein C-resistens (APCR), noe som tyder på at det er lite sannsynlig at oritavancin virker forstyrrende på denne testen. APCR måles imidlertid ved hjelp av en fosfolipidbasert test og det kan ikke utelukkes at høyere konsentrasjoner av oritavancin som kan oppstå ved klinisk bruk kan virke forstyrrende på denne testen.

Det ble ikke observert noen effekt av oritavancin på *in vivo*-koagulasjonssystemet i prekliniske og kliniske studier.

#### Clostridioides difficile-assosiert diaré

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt har vært rapportert for oritavancin, og kan ha en alvorlighet fra mild til livstruende diaré. Derfor er det viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré etter administrasjon av oritavancin (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør bruk av støttende tiltak sammen med administrasjon av spesifikk behandling av *Clostridioides difficile* vurderes.

#### Superinfeksjon

Bruk av antibakterielle legemidler kan øke risikoen for overvekst av resistente mikroorganismer. Hvis superinfeksjon oppstår, skal egnede tiltak iverksettes.

#### Osteomyelitt

I kliniske fase 3 ABSSSI-studier ble flere tilfeller av osteomyelitt rapportert i den oritavancin-behandlede armen enn i den vancomycin-behandlede armen (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på osteomyelitt etter administrering av oritavancin. Hvis osteomyelitt er mistenkt eller diagnostisert, skal egnet alternativ antibakteriell behandling iverksettes.

#### Abscess

I de kliniske fase 3-studiene ble det rapportert noen flere tilfeller av nylig oppståtte abscesser i den oritavancin-behandlede armen enn i den vancomycin-behandlede armen (henholdsvis 4,6 % vs. 3,4 %) (se pkt. 4.8). Hvis nylig oppståtte abscesser forekommer, skal det iverksettes egnede tiltak.

#### Begrensninger i de kliniske dataene

I de to store studiene av ABSSSI ble infeksjonstypene begrenset til bare cellulitt, abscesser og sårinfeksjon. Andre typer infeksjoner er ikke studert. Det er begrenset erfaring i kliniske studier av pasienter med bakteremi, perifer vaskulær sykdom eller nøytropeni, av immunkompromitterte pasienter, av pasienter >65 år, av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og av infeksjoner grunnet *Streptococcus pyogenes*.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Substanser metabolisert av cytokrom P450

En screeningsstudie av interaksjonen med andre legemidler ble utført på friske frivillige (n=16) for å evaluere samtidig administrasjon av en enkelt 1 200 mg dose med oritavancin med probesubstrater for

en rekke CYP450-enzymmer. Oritavancin ble funnet å være en ikke-spesifikk, svak hemmer (CYP2C9 og CYP2C19) eller en svak induktor (CYP3A4 og CYP2D6) av en rekke CYP-isoformer.

Det skal utvises forsiktighet ved administrasjon av oritavancin samtidig med legemidler med et smalt terapeutisk vindu som hovedsakelig metaboliseres av et av de berørte CYP450-enzymene (f.eks. warfarin), da samtidig administrering kan øke (f.eks. for CYP2C9-substrater) eller redusere (f.eks. for CYP2D6-substrater) konsentrasjonene av legemidlet med smalt terapeutisk område. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet eller manglende effektivitet hvis de har fått oritavancin mens de var på et potensielt berørt stoff (f.eks. skal pasienter overvåkes for blødning hvis de samtidig fikk oritavancin og warfarin) (se pkt. 4.4). For å evaluere interaksjonseffekten av en 1 200 mg enkeltdose oritavancin på farmakokinetikken til en enkeltdose av S-warfarin, ble det utført en studie med 36 friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til S-warfarin ble evaluert etter en enkeltdose warfarin 25 mg som ble administrert alene eller samtidig med, 24 timer etter, eller 72 timer etter en 1 200 mg enkeltdose oritavancin. Resultatene viser at oritavancin ikke påvirker AUC og  $C_{\max}$  for S-warfarin.

#### Interaksjonsstudier på legemidler utført i laboratoriet (se pkt. 4.3 og 4.4)

Oritavancin binder seg til og hindrer virkningen til fosfolipidreagensene som aktiverer koagulering i vanlig brukte koagulasjonstester i laboratorier. Oritavancinkonsentrasjoner målt i blodet etter administrering av doser på 1 200 mg kan føre til falskt forhøyede resultater på visse laboratorietester (se Tabell 2).

**Tabell 2: Koagulasjonstester som påvirkes av oritavancin**

| Analyse                                     | Påvirkningens varighet |
|---------------------------------------------|------------------------|
| Protrombintid (PT)                          | Opptil 12 timer        |
| Internasjonal normalisert ratio (INR)       | Opptil 12 timer        |
| Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)   | Opptil 120 timer       |
| Aktivert koagulasjonstid (ACT)              | Opptil 24 timer        |
| «Silica clotting time» (SCT)                | Opptil 18 timer        |
| «Dilute Russell's viper venom time» (DRVVT) | Opptil 72 timer        |

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av oritavancin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tenkasi under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med oritavancin nødvendig.

### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av oritavancin i melk (for detaljer se pkt. 5.3). Det er ukjent om oritavancin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Tenkasi skal avsluttes/avstås fra.

## Fertilitet

Dyrestudier har ikke gitt noe bevis på redusert fertilitet grunnet oritavancin ved de høyeste administrerte konsentrasjonene. Det finnes imidlertid ingen data om virkningen av oritavancin på fertilitet hos mennesker.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tenkasi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå, og dette kan påvirke kjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 5\%$ ) var: kvalme, overfølsomhetsreaksjoner, reaksjoner på infusjonsstedet og hodepine. Den hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningen var cellulitt (1,1 %). De hyppigst rapporterte grunnene til seponering var cellulitt (0,4 %) og osteomyelitt (0,3 %). Kvinnelige pasienter har høyere rapporteringshyppighet for bivirkninger enn mannlige pasienter.

### Tabell over bivirkninger

I tabellen nedenfor er bivirkningene av oritavancin fra de poolede fase 3 ABSSSI kliniske studiene med enkeltdose oritavancin listet etter organsystemklasse.

Hyppigheten er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkningenes hyppighet etter organsystemklasse**

| Organsystemklasse                                             | Hyppighet      | Bivirkninger                                                  |
|---------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                    |                |                                                               |
|                                                               | Vanlige        | Cellulitt, abcess (lem og subkutant)                          |
|                                                               | Mindre vanlige | Osteomyelitt                                                  |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                 |                |                                                               |
|                                                               | Vanlige        | Anemi                                                         |
|                                                               | Mindre vanlige | Eosinofili, trombocytopeni                                    |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                          |                |                                                               |
|                                                               | Mindre vanlige | Hypersensitivitet (se pkt. 4.3 og 4.4), anafylaktisk reaksjon |
|                                                               | Ikke kjent     | Anafylaktisk sjokk                                            |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>           |                |                                                               |
|                                                               | Mindre vanlige | Hypoglykemi, hyperurikemi                                     |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 |                |                                                               |
|                                                               | Vanlige        | Hodepine, svimmelhet                                          |
|                                                               | Sjeldne        | Tremor*                                                       |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        |                |                                                               |
|                                                               | Vanlige        | Takykardi                                                     |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                |                                                               |
|                                                               | Mindre vanlige | Bronkospasme, hvesing, dyspné*                                |
|                                                               | Sjeldne        | Hypoksi*                                                      |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            |                |                                                               |
|                                                               | Vanlige        | Kvalme, oppkast, diaré, konstipasjon                          |

|                                                                  |                |                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Mindre vanlige | Magesmerter*                                                                            |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Unormal leverfunksjonstest (økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase) |
|                                                                  | Mindre vanlige | Økt blodbilirubin                                                                       |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Urtikaria, utslett, pruritt                                                             |
|                                                                  | Mindre vanlige | Leukocytoklastisk vaskulitt, angioødem, erytema multiforme, rødming                     |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Myalgi                                                                                  |
|                                                                  | Mindre vanlige | Tenosynovitt                                                                            |
|                                                                  | Sjeldne        | Ryggsmerter*, nakkesmerter*                                                             |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Reaksjoner på infusjonsstedet**                                                         |
|                                                                  | Mindre vanlige | Brystsmerter*, pyreksi*                                                                 |
|                                                                  | Sjeldne        | Ubehag i brystet*, frysninger*                                                          |

\*Disse reaksjonene kan være infusjonsrelaterte (se pkt. 4.4)

\*\*Reaksjoner på infusjonsstedet inkluderer: flebitt på infusjonsstedet, erytem på infusjonsstedet, ekstravasasjon, indurasjon, pruritus, utslett, perifert ødem.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos pediatriske pasienter er basert på data fra én studie der 38 pasienter i alderen 3 måneder til 18 år med mistenkt eller bekreftet grampositiv bakteriell infeksjon fikk Tenkasi. Totalt sett tilsvarte sikkerhetsprofilen hos disse 38 pasientene det som ble observert i den voksne populasjonen. Følgende bivirkninger som ikke er rapportert i tabell 3 for voksne pasienter, har blitt observert hos maksimalt 1 pediatrisk pasient: irritabilitet, forlenget QT-intervall ved elektrokardiogram (forbigående, asymptomatisk og ikke forbundet med andre EKG-abnormiteter), *Clostridioides difficile*-kolitt (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

I det kliniske programmet med 3 017 personer behandlet med oritavancin, var det ingen forekomst av utilsiktet overdosering med oritavancin.

Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hemodialyseprosedyrer. Ved overdose skal støttende tiltak iverksettes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, glykopeptidantibakterielle midler, ATC-kode: J01XA05

## Virkningsmekanisme

Oritavancin har tre virkningsmekanismer: (i) hemming av transglykosylerings- (polymerisering)trinnet i celleveggenes biosyntese ved binding til stammepeptidet til peptidoglykan-prekursorer; (ii) hemming av transpeptiderings- (krysslenkings-)trinnet i celleveggenes biosyntese ved binding til celleveggenes peptidforbindende segmenter; og (iii) oppløsning av bakteriemembranets integritet, som fører til depolarisering, permeabilisering og rask celledød.

## Resistens

Gramnegative organismer er iboende resistente overfor alle glykopeptider, inkludert oritavancin.

Resistens mot oritavancin ble observert *in vitro* hos vancomycin-resistente isolater av *Staphylococcus aureus*. Det er ingen kjent kryssresistens mellom oritavancin og ikke-glykopeptide klasser av antibiotika.

Oritavancin viser redusert *in vitro*-aktivitet mot visse grampositive organismer av slekten *Lactobacillus*, *Leuconostoc* og *Pediococcus*, som er iboende resistente mot glykopeptider.

## Knekkpunkter for følsomhetstesting

Knekkpunkter for minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC) fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

**Tabell 4: Tolkningskriterier for følsomhet for oritavancin**

| Organismegruppe                                                      | MIC-knekkpunkter (mg/l) |       |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
|                                                                      | S ≤                     | R >   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                         | 0,125                   | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (gruppe A, B, C, G)                             | 0,25                    | 0,25  |
| Streptokokker i Viridans-gruppen (Bare <i>S. anginosus</i> -gruppen) | 0,25                    | 0,25  |

S=Følsom, R=Resistent

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Arealet under konsentrasjon-tid-kurven (AUC) til minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC)-forholdet for oritavancin for den infiserte organismen har vist seg å være det parameteret som best korrelerer med effekt.

## Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt har vært demonstrert i kliniske studier mot følgende patogener som var følsomme overfor oritavancin *in vitro*.

Grampositive mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppen (inkluderer *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)

## Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

Klinisk effekt har ikke blitt fastslått mot følgende patogener, selv om *in vitro*-studier antyder at de vil være følsomme for oritavancin i fravær av tilegnet motstandsmekanisme:

- Beta-hemolytiske streptokokker i gruppe G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

#### Pediatrik populasjon

Tenkasi har blitt evaluert hos pediatriske pasienter med ABSSSI i én åpen multisenterstudie i fase 1 med 38 pasienter i alderen 3 måneder til < 18 år som har fått oritavancin. Formålet med studien var å evaluere PK, sikkerhet og tolerabilitet ved en intravenøs (IV) infusjon av oritavancin hos pasienter med mistenkt eller bekreftet grampositiv bakteriell infeksjon som de fikk standard antibiotikabehandling for, eller hos pasienter som får perioperativ antibiotikaproylakse. Det primære endpunktet var arealet under plasmakonsentrasjon-tid kurven (AUC). Sekundære endpunkter omfatter sikkerhetsevaluering og andre PK-parametere.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tenkasi i den pediatriske populasjonen i alderen 0 til < 3 måneder ved behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Oritavancin viser lineær farmakokinetikk ved en dose på opptil 1 200 mg. Gjennomsnittlig ( $\pm$ SD) maksimal oritavancin-konsentrasjon ( $C_{max}$ ) og  $AUC_{0-72}$  hos ABSSSI-pasienter som får en enkeltdose på 1 200 mg, er henholdsvis 112 ( $\pm$ 34,5) mikrog/ml og 1 470 ( $\pm$ 582) mikrog•t/ml.

#### Distribusjon

Oritavancin er omtrent 85 % bundet til humane plasmaproteiner. Basert på populasjonen i PK-analysen estimeres populasjonens gjennomsnittlige totalvolum til ca. 87,6 l, hvilket indikerer at oritavancin distribueres utstrakt inn i vevene.

Eksponeringer ( $AUC_{0-24}$ ) av oritavancin i hudblemmevæske var 20 % av eksponeringene i plasma etter en enkelt 800 mg dose hos friske personer.

#### Biotransformasjon

Ingen metabolitter ble observert i plasma eller galle hos henholdsvis hunder og rotter som ble behandlet med oritavancin. I tillegg indikerte *in vitro*-studier på levermikrosom fra mennesker at oritavancin ikke metaboliseres.

#### Eliminasjon

Ingen masse-balanse-studier er utført på mennesker. Hos mennesker ble mindre enn 1 % til 5 % av dosen gjenfunnet som opprinnelig virkestoff i henholdsvis avføring og urin etter 2 uker med innsamling. Dette indikerer at oritavancin langsomt utskilles uendret.

Den gjennomsnittlige terminale elimineringshalveringstiden for oritavancin i plasma er 245 timer (14,9 % CV) basert på populasjonens PK-analyse av ABSSSI-pasienter som fikk en enkelt 1 200 mg dose. Populasjonens gjennomsnittlige totale clearance er vurdert til 0,445 l/h (27,2 % CV).

I en PK-analyse av populasjonen ble et forhold mellom høyde og clearance identifisert, der clearance økte med økende høyde. Doseendring basert på høyde er ikke nødvendig.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til oritavancin ble undersøkt i enkeltdose fase 3 ABSSSI-studier av pasienter med normal nyrefunksjon, CrCL  $\geq 90$  ml/min (n=213), lett nedsatt nyrefunksjon, CrCL 60–89 ml/min (n=59), moderat nedsatt nyrefunksjon, CrCL 30–59 ml/min (n=22), og alvorlig nedsatt nyrefunksjon CrCL  $< 30$  ml/min (n=3). Farmakokinetisk analyse av populasjonen indikerte at nedsatt nyrefunksjon ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for oritavancin. Det er ikke utført noen dedikerte studier av dialysepasienter.

Dosejustering av oritavancin er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, og data vedrørende alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til at det kan gis anbefalinger om dosejustering.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til oritavancin ble evaluert i en studie av personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, n=20) og sammenlignet med friske personer (n=20), tilpasset for kjønn, alder og vekt. Det var ingen relevante endringer i farmakokinetikken til oritavancin hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering av oritavancin er ikke nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til oritavancin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke studert.

#### *Effekter av alder, vekt, kjønn og rase*

PK-analyse av populasjonen fra enkeltdose fase 3 ABSSSI-studiene av pasienter indikerte at kjønn, alder, vekt eller rase ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for oritavancin. Ingen dosejustering kreves i disse underpopulasjonene.

#### *Pediatrisk populasjon*

En kompartmentbasert PK-analyse av populasjonen viste at en dose på 15 mg/kg ga en gjennomsnittlig modellbasert AUC<sub>0–72</sub> som lå innenfor målområdet for voksne (965–2095 mikrog•t/ml) for alle simulerte pediatriske grupper i alderen 3 måneder til  $< 18$  år (se tabell 5).

Tabell 5: Modellbaserte farmakokinetiske parametere for oritavancin [gjennomsnitt (SD)] for pediatriske pasienter og voksne ved bruk av PK-analyse av populasjonen

| <b>Populasjon</b>          | <b>AUC<sub>0–72</sub> (mikrog•t/ml)</b><br><i>Gjennomsnitt (SD)</i> | <b>C<sub>max</sub> (mikrog/ml)</b><br><i>Gjennomsnitt (SD)</i> |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Voksne                     | 1530 (565)                                                          | 138 (31,7)                                                     |
| 12 til $< 18$ år           | 2065,5 (408,23)                                                     | 117,0 (25,09)                                                  |
| 6 til $< 12$ år            | 1766,9 (362,66)                                                     | 107,4 (22,73)                                                  |
| 2 til $< 6$ år             | 1556,6 (319,32)                                                     | 102,5 (21,11)                                                  |
| Fra 3 måneder til $< 2$ år | 1456,6 (309,24)                                                     | 103,0 (21,19)                                                  |

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den primære bivirkningen av administrasjon av oritavancin til rotter og hunder var en doseforbundet opphopning av eosinofile granuler i vevsmakrofager inkludert hepatocytter, nyrenes kortikale epitelceller, adrenalceller og makrofager i det retikulo-endoteliale system. Eosinofile granuler oppsto ikke etter enkeltdoseadministrasjon og påvirket ikke signifikant den naturlige makrofag-funksjonen *in vitro* på intracellulære nivåer forventet fra en enkelt 1 200 mg dose.

Moderate, doserelaterte økninger i leverenzymmer (alanin-transaminase og aspartat-transaminase) ble observert hos rotter og hunder, og ble vist å være reversible etter opphør av behandlingen. Biokjemiske endringer forbundet med nyrefunksjon, inkludert reduksjon i urinspesifikk gravitasjon og pH og små økninger i ureanitrogen i blodet og sporadiske økninger i kreatinin, fantes hos både rotte og hund etter behandling i to uker. Ekstramedullær hematopoiese i milten ble observert hos rotter. Dette histopatologiske funnet korrelerte med en forstørrelse og vektøkning av milten. Eksponeringen i rotter ved høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var mindre til bare litt høyere enn eksponering i mennesker basert på AUC.

Histaminlignende infusjonsreaksjoner umiddelbart eller kort etter dosering med oritavancin oppsto hos både rotter og hunder. Disse reaksjonene var forbundet med dødelighet ved lavere doser hos hann- enn hunnrotter i enkeltdosestudier. Den samme kjønnsforskjellen ble imidlertid ikke observert hos andre arter. Studier av nyfødte rotter og hunder i 30 dager viste samme virkninger på vev som det som ble sett hos voksne dyr, inkludert følsomhet for de oritavancin-medierte histaminlignende infusjonsreaksjonene. Dødelighet ble observert hos nyfødte rotter ved litt lavere dosenivåer enn hos voksne.

Et standard batteri av *in vitro*- og *in vivo* tester på det genotoksiske potensialet ga ingen klinisk relevante funn. Livstidsstudier på dyr er ikke utført for å evaluere det karsinogene potensialet til oritavancin.

Når oritavancin ble administrert i doser på opptil 30 mg/kg, påvirket det ikke fertiliteten eller reproduksjonsytelsen til hunn- og hannrotter. Studier av gravide rotter og kaniner indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger når det gjelder graviditet, utvikling av embryo/foster, fødsel eller utvikling etter fødselen. Det var ingen bevis på at oritavancin overføres via placenta hos gravide rotter. Eksponeringen i rotter ved NOAEL var mindre til bare litt høyere enn eksponering i mennesker basert på AUC.

Etter en enkelt intravenøs infusjon i ammende rotter ble radiomerket [<sup>14</sup>C]oritavancin utskilt i melk og absorbert av diende unger.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mannitol  
Fosforsyre (for pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Natriumkloridoppløsning skal ikke brukes til fortynning, da den er ukompatibel med oritavancin i dosestyrken 400 mg og kan forårsake utfelling av legemidlet. Andre midler, tilsetninger eller andre legemidler blandet i natriumkloridoppløsning til intravenøst bruk skal derfor ikke tilsettes i oritavancin engangshetteglass eller infunderes samtidig gjennom samme intravenøsslange eller gjennom en felles intravenøsport. I tillegg kan legemidler formuler med basisk eller nøytral pH være ukompatible med oritavancin (se pkt. 6.6).

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

Etter rekonstituering

Den rekonstituerte oppløsningen skal umiddelbart fortynnes ytterligere i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

#### Etter fortynning

Den fortynnete oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2 °C–8 °C etter fortynning med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

50 ml type 1 hetteglass til engangsbruk med gummistoppere og flip-off-hette i aluminium.

3 individuelle hetteglass er pakket i en eske.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun til engangsbruk. Tenkasi bør tilberedes ved bruk av aseptiske prosedyrer.

Det finnes to oritavancin-produkter (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1 200 mg) som:

- leveres med ulik dosestyrke av oritavancin
- har ulik anbefalt infusjonsvarighet
- har ulike tilberedningsinstruksjoner, inkludert forskjeller når det gjelder rekonstituering, fortynning og kompatible fortynningsmidler

Følg de anbefalte instruksjonene for hvert produkt nøye.

Tre hetteglass med Tenkasi 400 mg må rekonstitueres og fortynnes for å tilberede en enkelt intravenøs engangsdose på 1 200 mg.

Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker, og det rekonstituerte konsentratet må fortynnes i en infusjonspose med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning før bruk. Både den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnete infusjonsoppløsningen skal være en klar, fargeløs til gul oppløsning. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler etter rekonstituering.

#### Voksne

##### *Rekonstituering:*

- 40 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (WFI) skal tilsettes hvert hetteglass ved å bruke en steril sprøyte. Dette skal gi en rekonstituer oppløsning på 10 mg/ml per hetteglass.
- For å unngå unødig skumming anbefales det å tilsette sterilt WFI forsiktig langs veggene i hetteglasset.
- Hvert hetteglass skal virvles forsiktig for å unngå skumming og for å sikre at alt pulveret er helt rekonstituert i oppløsningen.

*Fortynning:* For en enkeltdose på 1200 mg til intravenøs infusjon, skal det benyttes tre rekonstituerte hetteglass. Kun infusjonsposer med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning (D5W) skal brukes til fortynning. Ikke bruk natriumkloridoppløsning til fortynning (se pkt. 6.2).

Fortynning:

- Trekk ut og kasser 120 ml fra en 1000 ml infusjonspose med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 40 ml fra hvert av de tre rekonstituerte hetteglassene og tilsett i infusjonsposen med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning slik at volumet i posen blir 1000 ml. Dette gir en konsentrasjon på 1,2 mg/ml med oritavancin. PP- (polypropylen-) eller PVC- (polyvinylklorid-) poser skal brukes for klargjøring til administrasjon.

Bruk i den pediatrike populasjonen (3 måneder til < 18 år)

Beregn dosen oritavancin som trengs basert på pasientens vekt (én enkelt infusjon på 15 mg/kg administrert intravenøst over 3 timer).

Fastslå hvor mange hetteglass med oritavancin pasienten trenger (hvert hetteglass inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 400 mg oritavancin).

Rekonstituering:

- 40 ml vann til injeksjonsvæske (WFI) skal tilsettes hvert hetteglass ved å bruke en steril sprøyte. Dette skal gi en rekonstituert oppløsning på 10 mg/ml per hetteglass.
- For å unngå unødig skumming anbefales det å tilsette WFI forsiktig langs veggene i hetteglasset.
- Hvert hetteglass skal virvles forsiktig for å unngå skumming og for å sikre at alt pulveret er helt rekonstituert i oppløsningen.

*Fortynning:* Kun infusjonsposer med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning (D5W) skal brukes til fortynning. Ikke bruk natriumkloridoppløsning til fortynning (se pkt. 6.2).

Fortynning:

Trekk ut det nødvendige volumet med oritavancin med en steril sprøyte og tilsett det i IV-posen som inneholder steril 5 % glukoseoppløsning (et relevant eksempel vises i tabell 6). Størrelsen på IV-posen vil være basert på det totale volumet som administreres. Ved små volumer kan en sprøytepumpe brukes.

**Tabell 6: 15 mg/kg oritavancin: 3-timers infusjon (konsentrasjon på 1,2 mg/ml)**

| Pasientens vekt (kg) | Beregnet dose oritavancin (mg) | Totalt infusjonsvolum (ml) | Volum av rekonstituert oritavancin (ml) | D5W-volum som tilsettes IV-posen (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                                   |

Beregninger

1) Bruk pasientens faktiske vekt – RUND AV KUN TIL NÆRMESTE HELE TALL

2) Dose: vekt (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (maksimal dose 1 200 mg)

- 3) Totalt infusjonsvolum: dose (mg) ÷ 1,2 mg/ml = \_\_\_\_\_ ml  
4) Volum av rekonstituert oritavancin: dose (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ ml  
5) D5W-volum som tilsettes IV-posen: totalt infusjonsvolum (C) – volum av rekonstituert oritavancin (D) = \_\_\_\_\_ ml

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Se Tenkasi 1 200 mg for relevant informasjon om det andre oritavancin-produktet.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/989/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19/03/2015  
Dato for siste fornyelse: 13/01/2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 1 200 mg oritavancin.

Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml av oppløsningen 30 mg oritavancin.

Etter fortynning inneholder 1 ml av oppløsningen 4,8 mg oritavancin.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 2 400 mg hydroksypropylbetadeks.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til offwhite eller lyserødt pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Tenkasi er indisert til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

1 200 mg administrert som en enkeltdose ved intravenøs infusjon over 1 time.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Ingen dosejustering kreves for pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering trengs for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se Det finnes svært begrensede data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for oritavancin (se pkt. 5.2), men det skal likevel utvises forsiktighet når oritavancin forskrives til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hemodialyseprosedyrer. Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP $\beta$ CD) elimineres nesten utelukkende gjennom nyrene via glomerulær filtrasjon, og midlets farmakokinetikk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke vurdert.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering kreves for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 5.2). Farmakokinetikken til oritavancin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er ikke vurdert. Likevel, med utgangspunkt i farmakokinetiske parametre forventes det ikke at alvorlig nedsatt leverfunksjon har effekt på eksponeringen for oritavancin. Det kreves derfor ingen dosejustering, selv om det bør utvises forsiktighet når man forskriver oritavancin til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av oritavancin hos barn og ungdom (<18 år) har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Det finnes to oritavancin-produkter (Tenkasi 1 200 mg og Tenkasi 400 mg) som:

- leveres med ulik dosestyrke av oritavancin
- har ulik anbefalt infusjonsvarighet
- har ulike tilberedningsinstruksjoner, inkludert forskjeller når det gjelder rekonstituering, fortynning og kompatible fortynningsmidler

Følg den anbefalte doseringen (se pkt. 4.2) og instruksjonene for rekonstituering og fortynning for Tenkasi 1 200 mg nøye før administrasjon (se pkt. 6.6).

Enkelthetteglasset på 1 200 mg skal først rekonstitueres med 40 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (WFI). Den rekonstituerte oppløsningen skal trekkes ut og tilsettes en 250 ml infusjonspose med glukose 5 % (D5W) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning for intravenøs infusjon over 1 time (se pkt. 6.2 og 6.6).

Se Tenkasi 400 mg for relevant informasjon om det andre oritavancin-produktet.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av intravenøs ufraksjonert heparinnatrium er kontraindisert i 120 timer (5 dager) etter administrasjon av oritavancin, ettersom testresultatene for aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan forbli falskt forhøyet i opptil 120 timer etter administrasjon av oritavancin (se pkt. 4.4 og 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk har vært rapportert ved bruk av oritavancin. Hvis det oppstår en akutt overfølsomhetsreaksjon under infusjon av oritavancin, skal oritavancin seponeres umiddelbart og egnet støttende pleie skal iverksettes.

Det finnes ingen tilgjengelige data om kryssreaktivitet mellom oritavancin og andre glykopeptider, inkludert vancomycin. Før bruk av oritavancin er det viktig å spørre inngående om tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor glykopeptider (f.eks. vancomycin, telavancin). På grunn av muligheten for kryssoverfølsomhet skal pasienter med overfølsomhet overfor glykopeptid i anamnesen, overvåkes nøye under og etter infusjonen.

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Oritavancin gis som intravenøs infusjon over 1 time, for å minimere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Intravenøse infusjoner av oritavancin kan forårsake reaksjoner som rødming på overkroppen, urtikaria, pruritus og/eller hudutslett. Infusjonsrelaterte reaksjoner i form av brystmerter, ubehag i brystet, frysninger, tremor, ryggsmarter, nakkesmerter, dyspné, hypoksi, magesmerter og feber er blitt observert i forbindelse med bruk av oritavancin, bl.a. etter tilførsel av mer enn en dose oritavancin i løpet av én behandlingskur. Hvis det oppstår reaksjoner, kan det å stoppe eller nedsette hastigheten på infusjonen føre til at disse symptomene opphører (se pkt. 4.8).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Oppløsningsmidlet HPβCD skilles ut i urin. Clearance for HPβCD kan være redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Den kliniske betydningen av dette funnet er ukjent.

#### Behov for ytterligere antibakterielle midler

Oritavancin er aktiv bare mot grampositive bakterier (se pkt. 5.1). I blandede infeksjoner der det er mistanke om gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, skal oritavancin administreres sammen med egnet/egnede antibakterielt middel / antibakterielle midler.

#### Samtidig bruk av warfarin

Oritavancin har vist seg å forlenge protrombintid (PT) og internasjonal normalisert ratio (INR) kunstig i opptil 12 timer, slik at overvåkingen av antikoagulantvirkningen av warfarin er upålitelig i opptil 12 timer etter en oritavancindose.

#### Interferens med analyse for koagulasjonstester

Oritavancin har vist seg å forstyrre visse koagulasjonstester som utføres i laboratorier (se pkt 4.3 og 4.5). Oritavancinkonsentrasjonen målt i blodet hos pasienter som har fått administrert en enkeltdose har vist seg å føre til en kunstig forlengelse av

- aPTT i opptil 120 timer
- PT og INR i opptil 12 timer
- ACT (aktivert koagulasjonstid) i opptil 24 timer
- SCT («silica clotting time») i opptil 18 timer, og
- DRVVT («dilute Russell's viper venom time») i opptil 72 timer

Disse effektene kommer av at oritavancin binder seg til og hindrer virkningen til fosfolipidreagensene som aktiverer koagulering i vanlig brukte koagulasjonstester i laboratorier. For pasienter som krever aPTT-overvåking innen 120 timer etter oritavancindose, kan en ikke-fosfolipidavhengig koagulasjonstest som Faktor Xa (kromogen) analyse eller en alternativ antikoagulant som ikke krever aPTT-overvåking, vurderes.

Kromogen faktor Xa-analysen, trombintid (TT)-analysen og analysene som brukes for diagnosen av heparinindusert trombocytopeni (HIT) blir ikke påvirket av oritavancin. *In vitro* har oritavancin 46,6 µg/ml ikke hatt effekt på en analyse for aktivert protein C-resistens (APCR), noe som tyder på at det er lite sannsynlig at oritavancin virker forstyrrende på denne testen. APCR måles imidlertid ved hjelp av en fosfolipidbasert test og det kan ikke utelukkes at høyere konsentrasjoner av oritavancin som kan oppstå ved klinisk bruk kan virke forstyrrende på denne testen.

Det ble ikke observert noen effekt av oritavancin på *in vivo*-koagulasjonssystemet i prekliniske og kliniske studier.

#### *Clostridioides difficile*-assosiert diaré

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt har vært rapportert for oritavancin, og kan ha en alvorlighet fra mild til livstruende diaré. Derfor er det viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré etter administrasjon av oritavancin (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør bruk av

støttende tiltak sammen med administrasjon av spesifikk behandling av *Clostridioides difficile* vurderes.

### Superinfeksjon

Bruk av antibakterielle legemidler kan øke risikoen for overvekst av resistente mikroorganismer. Hvis superinfeksjon oppstår, skal egnede tiltak iverksettes.

### Osteomyelitt

I kliniske fase 3 ABSSSI-studier ble flere tilfeller av osteomyelitt rapportert i den oritavancin-behandlede armen enn i den vancomycin-behandlede armen (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på osteomyelitt etter administrering av oritavancin. Hvis osteomyelitt er mistenkt eller diagnostisert, skal egnet alternativ antibakteriell behandling iverksettes.

### Abscess

I de kliniske fase 3-studiene ble det rapportert noen flere tilfeller av nylig oppståtte abscesser i den oritavancin-behandlede armen enn i den vancomycin-behandlede armen (henholdsvis 4,6 % vs. 3,4 %) (se pkt. 4.8). Hvis nylig oppståtte abscesser forekommer, skal det iverksettes egnede tiltak.

### Begrensninger i de kliniske dataene

I de to store studiene av ABSSSI ble infeksjonstypene begrenset til bare cellulitt, abscesser og sårinfeksjoner. Andre typer infeksjoner er ikke studert. Det er begrenset erfaring i kliniske studier av pasienter med bakteremi, perifer vaskulær sykdom eller nøytropeni, av immunkompromitterte pasienter, av pasienter >65 år, av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og av infeksjoner grunnet *Streptococcus pyogenes*.

### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2 400 mg hydroksypropylbetadeks i hvert hetteglass, som tilsvarer 9,6 mg/ml.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Substanser metabolisert av cytokrom P450

En screeningsstudie av interaksjonen med andre legemidler ble utført på friske frivillige (n=16) for å evaluere samtidig administrasjon av en enkelt 1 200 mg dose med oritavancin med probesubstrater for en rekke CYP450-enzymmer. Oritavancin ble funnet å være en ikke-spesifikk, svak hemmer (CYP2C9 og CYP2C19) eller en svak induktor (CYP3A4 og CYP2D6) av en rekke CYP-isoformer.

Det skal utvises forsiktighet ved administrasjon av oritavancin samtidig med legemidler med et smalt terapeutisk vindu som hovedsakelig metaboliseres av et av de berørte CYP450-enzymene (f.eks. warfarin), da samtidig administrering kan øke (f.eks. for CYP2C9-substrater) eller redusere (f.eks. for CYP2D6-substrater) konsentrasjonene av legemidlet med smalt terapeutisk område. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet eller manglende effektivitet hvis de har fått oritavancin mens de var på et potensielt berørt stoff (f.eks. skal pasienter overvåkes for blødning hvis de samtidig fikk oritavancin og warfarin) (se pkt. 4.4). For å evaluere interaksjonseffekten av en 1 200 mg enkeltdose oritavancin på farmakokinetikken til en enkeltdose av S-warfarin, ble det utført en studie med 36 friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til S-warfarin ble evaluert etter en enkeltdose warfarin 25 mg som ble administrert alene eller samtidig med, 24 timer etter, eller 72 timer etter en 1 200 mg enkeltdose oritavancin. Resultatene viser at oritavancin ikke påvirker AUC og C<sub>max</sub> for S-warfarin.

#### Interaksjonsstudier på legemidler utført i laboratoriet (se pkt. 4.3 og 4.4)

Oritavancin binder seg til og hindrer virkningen til fosfolipidreagensene som aktiverer koagulering i vanlig brukte koagulasjonstester i laboratorier. Oritavancinkonsentrasjoner målt i blodet etter administrering av doser på 1 200 mg kan føre til falskt forhøyede resultater på visse laboratorietester (se Tabell 1).

**Tabell 1: Koagulasjonstester som påvirkes av oritavancin**

| Analyse                                     | Påvirkningens varighet |
|---------------------------------------------|------------------------|
| Protrombintid (PT)                          | Opptil 12 timer        |
| Internasjonal normalisert ratio (INR)       | Opptil 12 timer        |
| Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)   | Opptil 120 timer       |
| Aktivert koagulasjonstid (ACT)              | Opptil 24 timer        |
| «Silica clotting time» (SCT)                | Opptil 18 timer        |
| «Dilute Russell's viper venom time» (DRVVT) | Opptil 72 timer        |

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av oritavancin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tenkasi under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med oritavancin nødvendig.

##### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av oritavancin i melk (for detaljer se pkt. 5.3). Det er ukjent om oritavancin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Tenkasi skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Dyrestudier har ikke gitt noe bevis på redusert fertilitet grunnet oritavancin ved de høyeste administrerte konsentrasjonene. Det finnes imidlertid ingen data om virkningen av oritavancin på fertilitet hos mennesker.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tenkasi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå, og dette kan påvirke kjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 5$  %) var: kvalme, overfølsomhetsreaksjoner, reaksjoner på infusjonsstedet og hodepine. Den hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningen var cellulitt (1,1 %). De

hyppigst rapporterte grunnene til seponering var cellulitt (0,4 %) og osteomyelitt (0,3 %). Kvinnelige pasienter har høyere rapporteringshyppighet for bivirkninger enn mannlige pasienter.

### Tabell over bivirkninger

I tabellen nedenfor er bivirkningene av oritavancin fra de poolede fase 3 ABSSI kliniske studiene med enkeltdose oritavancin listet etter organsystemklasse.

Hyppigheten er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2: Bivirkningenes hyppighet etter organsystemklasse**

| Organsystemklasse                                                | Hyppighet      | Bivirkninger                                                                            |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                       |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Cellulitt, abcess (lem og subkutant)                                                    |
|                                                                  | Mindre vanlige | Osteomyelitt                                                                            |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                    |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Anemi                                                                                   |
|                                                                  | Mindre vanlige | Eosinofili, trombocytopeni                                                              |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                             |                |                                                                                         |
|                                                                  | Mindre vanlige | Hypersensitivitet (se pkt. 4.3 og 4.4), anafylaktisk reaksjon                           |
|                                                                  | Ikke kjent     | Anafylaktisk sjokk                                                                      |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>              |                |                                                                                         |
|                                                                  | Mindre vanlige | Hypoglykemi, hyperurikemi                                                               |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Hodepine, svimmelhet                                                                    |
|                                                                  | Sjeldne        | Tremor*                                                                                 |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                           |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Takykardi                                                                               |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    |                |                                                                                         |
|                                                                  | Mindre vanlige | Bronkospasme, hvesing, dyspné*                                                          |
|                                                                  | Sjeldne        | Hypoksi*                                                                                |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Kvalme, oppkast, diaré, konstipasjon                                                    |
|                                                                  | Mindre vanlige | Magesmerter*                                                                            |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Unormal leverfunksjonstest (økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase) |
|                                                                  | Mindre vanlige | Økt blodbilirubin                                                                       |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Urtikaria, utslett, pruritt                                                             |
|                                                                  | Mindre vanlige | Leukocytoklastisk vaskulitt, angioødem, erytema multiforme, rødming                     |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Myalgi                                                                                  |
|                                                                  | Mindre vanlige | Tenosynovitt                                                                            |
|                                                                  | Sjeldne        | Ryggsmerter*, nakkesmerter*                                                             |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                |                                                                                         |
|                                                                  | Vanlige        | Reaksjoner på infusjonsstedet**                                                         |
|                                                                  | Mindre vanlige | Brystsmerter*, pyreksi*                                                                 |

|  |         |                                |
|--|---------|--------------------------------|
|  | Sjeldne | Ubehag i brystet*, frysninger* |
|--|---------|--------------------------------|

\*Disse reaksjonene kan være infusjonsrelaterte (se pkt. 4.4)

\*\*Reaksjoner på infusjonsstedet inkluderer: flebitt på infusjonsstedet, erytem på infusjonsstedet, ekstravasasjon, indurasjon, pruritus, utslett, perifert ødem.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

I det kliniske programmet med 3 017 personer behandlet med oritavancin, var det ingen forekomst av utilsiktet overdosering med oritavancin.

Oritavancin fjernes ikke fra blodet ved hemodialyseprosedyrer. Ved overdose skal støttende tiltak iverksettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, glykopeptidantibakterielle midler, ATC-kode: J01XA05

#### Virkningsmekanisme

Oritavancin har tre virkningsmekanismer: (i) hemming av transglykosylerings- (polymerisering-)trinnet i celleveggenes biosyntese ved binding til stammepeptidet til peptidoglykan-prekursorer; (ii) hemming av transpeptiderings- (krysslenkings-)trinnet i celleveggenes biosyntese ved binding til celleveggenes peptidforbindende segmenter; og (iii) oppløsning av bakteriemembranets integritet, som fører til depolarisering, permeabilisering og rask celledød.

#### Resistens

Gramnegative organismer er iboende resistente overfor alle glykopeptider, inkludert oritavancin.

Resistens mot oritavancin ble observert *in vitro* hos vancomycin-resistente isolater av *Staphylococcus aureus*. Det er ingen kjent kryssresistens mellom oritavancin og ikke-glykopeptide klasser av antibiotika.

Oritavancin viser redusert *in vitro*-aktivitet mot visse grampositive organismer av slekten *Lactobacillus*, *Leuconostoc* og *Pediococcus*, som er iboende resistente mot glykopeptider.

#### Knekkpunkter for følsomhetstesting

Knekkpunkter for minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC) fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

**Tabell 3: Tolkningskriterier for følsomhet for oritavancin**

| Organismegruppe | MIC-knekkpunkter (mg/l) |     |
|-----------------|-------------------------|-----|
|                 | S ≤                     | R > |

|                                                                      |       |       |
|----------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                         | 0,125 | 0,125 |
| <i>Streptokokker</i> (gruppe A, B, C, G)                             | 0,25  | 0,25  |
| Streptokokker i Viridans-gruppen (Bare <i>S. anginosus</i> -gruppen) | 0,25  | 0,25  |

S=Følsom, R=Resistent

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Arealet under konsentrasjon-tid-kurven (AUC) til minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC)-forholdet for oritavancin for den infiserte organismen har vist seg å være det parameteret som best korrelerer med effekt.

#### Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt har vært demonstrert i kliniske studier mot følgende patogener som var følsomme overfor oritavancin *in vitro*.

Grampositive mikroorganismer:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppen (inkluderer *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)

#### Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

Klinisk effekt har ikke blitt fastslått mot følgende patogener, selv om *in vitro*-studier antyder at de vil være følsomme for oritavancin i fravær av tilegnet motstandsmekanisme:

- Beta-hemolytiske streptokokker i gruppe G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

#### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tenkasi i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av akutte bakterieinfeksjoner i hud og underhud (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Oritavancin viser lineær farmakokinetikk ved en dose på opptil 1 200 mg.

De gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) farmakokinetiske parameterne for oritavancin-produktene (Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) hos pasienter med ABSSSI etter en enkeltdose på 1 200 mg er presentert i tabell 4.

**Tabell 4: Gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) farmakokinetiske parametere etter en enkeltdose på 1 200 mg Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning via intravenøs infusjon over 1 time (N=50) og Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning via intravenøs infusjon over 3 timer (N=50) hos pasienter med ABSSSI**

| <b>Farmakokinetisk parameter</b> | <b>Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (1 time)<br/>Gjennomsnitt (±SD)</b> | <b>Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (3 timer)<br/>Gjennomsnitt (±SD)</b> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{max}$ (µg/ml)                | 148 (±43,0)                                                                                                  | 112 (±34,5)                                                                                                 |
| $AUC_{0-72}$ (t•µg/ml)           | 1 460 (±511)                                                                                                 | 1 470 (±582)                                                                                                |

$C_{max}$ : Maksimal plasmakonsentrasjon;  $AUC_{0-72}$ : Areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven fra tidspunkt null til 72 timer; SD: Standardavvik.

Merk: For Tenkasi 400 mg viser dataene til administrering av 3 hetteglass à 400 mg

### Distribusjon

Oritavancin er omtrent 85 % bundet til humane plasmaproteiner. Basert på populasjonen i PK-analysen estimeres populasjonens gjennomsnittlige totalvolum til ca. 87,6 l, hvilket indikerer at oritavancin distribueres utstrakt inn i vevene.

Eksponeringer ( $AUC_{0-24}$ ) av oritavancin i hudblemmevæske var 20 % av eksponeringene i plasma etter en enkelt 800 mg dose hos friske personer.

### Biotransformasjon

Ingen metabolitter ble observert i plasma eller galle hos henholdsvis hunder og rotter som ble behandlet med oritavancin. I tillegg indikerte *in vitro*-studier på levermikrosom fra mennesker at oritavancin ikke metaboliseres.

### Eliminasjon

Ingen masse-balanse-studier er utført på mennesker. Hos mennesker ble mindre enn 1 % til 5 % av dosen gjenfunnet som opprinnelig virkestoff i henholdsvis avføring og urin etter 2 uker med innsamling. Dette indikerer at oritavancin langsomt utskilles uendret.

Den gjennomsnittlige terminale elimineringshalveringstiden for oritavancin i plasma er 245 timer (14,9 % CV) basert på populasjonens PK-analyse av ABSSSI-pasienter som fikk en enkelt 1 200 mg dose. Populasjonens gjennomsnittlige totale clearance er vurdert til 0,445 l/h (27,2 % CV).

I en PK-analyse av populasjonen ble et forhold mellom høyde og clearance identifisert, der clearance økte med økende høyde. Doseendring basert på høyde er ikke nødvendig.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til oritavancin ble undersøkt i enkeltdose fase 3 ABSSSI-studier av pasienter med normal nyrefunksjon,  $CrCL \geq 90$  ml/min (n=213), lett nedsatt nyrefunksjon,  $CrCL$  60–89 ml/min (n=59), moderat nedsatt nyrefunksjon,  $CrCL$  30–59 ml/min (n=22), og alvorlig nedsatt nyrefunksjon  $CrCL < 30$  ml/min (n=3). Farmakokinetisk analyse av populasjonen indikerte at nedsatt nyrefunksjon ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for oritavancin. Det er ikke utført noen dedikerte studier av dialysepasienter.

Dosejustering av oritavancin er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, og data vedrørende alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til at det kan gis anbefalinger om dosejustering.

Hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks skilles ut i urin. Clearance for hydroksypropylbetadeks kan være redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til oritavancin ble evaluert i en studie av personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, n=20) og sammenlignet med friske personer (n=20), tilpasset for kjønn, alder og vekt. Det var ingen relevante endringer i farmakokinetikken til oritavancin hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering av oritavancin er ikke nødvendig hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til oritavancin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke studert.

### *Effekter av alder, vekt, kjønn og rase*

PK-analyse av populasjonen fra enkeltdose fase 3 ABSSSI-studiene av pasienter indikerte at kjønn, alder, vekt eller rase ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for oritavancin. Ingen dosejustering kreves i disse underpopulasjonene.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den primære bivirkningen av administrasjon av oritavancin til rotter og hunder var en doseforbundet opphopning av eosinofile granuler i vevsmakrofager inkludert hepatocytter, nyrenes kortikale epitelceller, adrenalceller og makrofager i det retikulo-endoteliale system. Eosinofile granuler oppsto ikke etter enkeltdoseadministrasjon og påvirket ikke signifikant den naturlige makrofag-funksjonen *in vitro* på intracellulære nivåer forventet fra en enkelt 1 200 mg dose.

Moderate, doserelaterte økninger i leverenzymene (alanin-transaminase og aspartat-transaminase) ble observert hos rotter og hunder, og ble vist å være reversible etter opphør av behandlingen. Biokjemiske endringer forbundet med nyrefunksjon, inkludert reduksjon i urinspesifikk gravitasjon og pH og små økninger i ureanitrogen i blodet, og sporadiske økninger i kreatinin, fantes hos både rotte og hund etter behandling i to uker. Reversibel minimal tubulær vakuolær degenerasjon ble også observert i nyrene til rotter, på grunn av en velkjent effekt av hydroksypropylbetadeks i formuleringen. Ekstramedullær hematopoiese i milten ble observert hos rotter. Dette histopatologiske funnet korrelerte med en forstørrelse og vektøkning av milten. Eksponeringen i rotter ved høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) var mindre til bare litt høyere enn eksponering i mennesker basert på AUC.

Histaminlignende infusjonsreaksjoner umiddelbart eller kort etter dosering med oritavancin oppsto hos både rotter og hunder. Disse reaksjonene var forbundet med dødelighet ved lavere doser hos hann- enn hunnrotter i enkeltdosestudier. Den samme kjønnsforskjellen ble imidlertid ikke observert hos andre arter. Studier av nyfødte rotter og hunder i 30 dager viste samme virkninger på vev som det som ble sett hos voksne dyr, inkludert følsomhet for de oritavancin-medierte histaminlignende infusjonsreaksjonene. Dødelighet ble observert hos nyfødte rotter ved litt lavere dosenivåer enn hos voksne.

Et standard batteri av *in vitro*- og *in vivo* tester på det genotoksiske potensialet ga ingen klinisk relevante funn. Livstidsstudier på dyr er ikke utført for å evaluere det karsinogene potensialet til oritavancin.

Når oritavancin ble administrert i doser på opptil 30 mg/kg, påvirket det ikke fertiliteten eller reproduksjonssystemet til hunn- og hannrotter. Studier av gravide rotter og kaniner indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger når det gjelder graviditet, utvikling av embryo/foster, fødsel eller utvikling etter fødselen. Det var ingen bevis på at oritavancin overføres via placenta hos gravide rotter. Eksponeringen i rotter ved NOAEL var mindre til bare litt høyere enn eksponering i mennesker basert på AUC.

Etter en enkelt intravenøs infusjon i ammende rotter ble radiomerket [<sup>14</sup>C]oritavancin utskilt i melk og absorbert av diende unger.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Hydroksypropylbetadeks  
Mannitol  
Fosforsyre (for pH-justering)  
Natriumhydroksid (for pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Legemidler formulert med basisk eller nøytral pH kan være ukompatible med oritavancin (se pkt. 6.6). Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller oppløsninger enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

#### Etter rekonstituering

Den rekonstituerte oppløsningen skal umiddelbart fortynnes ytterligere i glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

#### Etter fortynning

Den fortynnete oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 4 timer ved 25 °C og 12 timer ved 2 °C–8 °C etter fortynning med glukose 5 % eller natriumklorid 0,9 % infusjonsvæske, oppløsning.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

50 ml type 1 hetteglass til engangsbruk med gummistoppere og flip-off-hette i aluminium.

1 individuelt hetteglass er pakket i en eske.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun til engangsbruk. Tenkasi bør tilberedes ved bruk av aseptiske prosedyrer.

Det finnes to oritavancin-produkter (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1 200 mg) som:

- leveres med ulik dosestyrke av oritavancin
- har ulik anbefalt infusjonsvarighet
- har ulike tilberedningsinstruksjoner, inkludert forskjeller når det gjelder rekonstituering, fortynning og kompatible fortynningsmidler

Følg de anbefalte instruksjonene for hvert produkt nøye.

Hetteglasset med Tenkasi 1 200 mg må rekonstitueres og fortynnes for å tilberede en enkelt intravenøs engangsdose på 1 200 mg. Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker, og det rekonstituerte konsentratet må fortynnes i en infusjonspose med glukose 5 % eller natriumklorid 0,9 % infusjonsvæske, oppløsning før bruk. Både den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnede infusjonsoppløsningen skal være en klar, fargeløs til lyserød oppløsning. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler etter rekonstituering.

*Rekonstituering:*

- 40 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (WFI) skal tilsettes hetteglasset ved å bruke en steril sprøyte. Dette skal gi en rekonstituert oppløsning på 30 mg/ml per hetteglass.
- For å unngå unødig skumming anbefales det å tilsette sterilt WFI forsiktig langs veggene i hetteglasset.
- Hetteglasset skal virvles forsiktig for å unngå skumming og for å sikre at alt pulveret er helt rekonstituert i oppløsningen.

*Fortynning:* Infusjonsposer med glukose 5 % (D5W) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning skal brukes til fortynning.

*Fortynning:*

- Trekk ut og kasser 40 ml fra en 250 ml infusjonspose med 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 40 ml fra det rekonstituerte hetteglasset og tilsett i infusjonsposen med 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning slik at volumet i posen blir 250 ml. Dette gir en konsentrasjon på 4,8 mg/ml med oritavancin. PP- (polypropylen-) eller PVC- (polyvinylklorid-) poser skal brukes for klargjøring til administrasjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Se Tenkasi 400 mg for relevant informasjon om det andre oritavancin-produktet.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/989/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
oritavancin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 400 mg oritavancin  
Etter rekonstituering og fortynning inneholder 1 ml av oppløsningen 1,2 mg oritavancin

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Mannitol  
Fosforsyre (for pH-justering)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
3 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/15/989/001

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Fritatt fra krav om blindeskrift

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat  
oritavancin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

400 mg oritavancin (som difosfat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Mannitol  
Fosforsyre

**4. LEGEMIDDELRFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/15/989/001

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
oritavancin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 1 200 mg oritavancin  
Etter rekonstituering og fortynning inneholder 1 ml av oppløsningen 4,8 mg oritavancin

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hydroksypropylbetadeks  
Mannitol  
Fosforsyre (for pH-justering)  
Natriumhydroksid (for pH-justering)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/989/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat  
oritavancin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 200 mg oritavancin (som difosfat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hydroksypropylbetadeks  
Mannitol  
Fosforsyre  
Natriumhydroksid

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/989/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Tenkasi 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oritavancin**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tenkasi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tenkasi
3. Hvordan du får Tenkasi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tenkasi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Tenkasi er og hva det brukes mot**

Tenkasi er et antibiotikum som inneholder virkestoffet oritavancin. Oritavancin er en type antibiotika (et lipoglykopeptid antibiotikum) som kan drepe eller stoppe veksten av visse bakterier.

Tenkasi brukes til å behandle infeksjoner i huden og i underliggende vev.

Det skal bare brukes av voksne og barn i alderen 3 måneder og eldre.

Tenkasi kan bare brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av bakterier som er kjent som grampositive bakterier. I blandede infeksjoner der det er mistanke om andre bakterietyper, vil legen gi deg andre, egnede antibiotika sammen med Tenkasi.

#### **2. Hva du må vite før du får Tenkasi**

##### **Bruk ikke Tenkasi**

- dersom du er allergisk overfor oritavancin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis det forventes at du kan trenge å få et blodfortynnende legemiddel (ufraksjonert heparinnatrium) innen 5 døgn (120 timer) etter Tenkasi-dosen.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tenkasi hvis du:

- noen gang har hatt en allergisk reaksjon på et annet glykopeptid antibiotikum (som vancomycin og telavacin)
- har utviklet alvorlig diaré under eller etter antibiotikabehandling tidligere
- har eller mistenkes å ha en beninfeksjon forårsaket av bakterier (osteomyelitt). Legen vil behandle deg etter behov.
- har eller mistenkes å ha en smertefull verkebyll (pussfylt hulrom) i huden (abscess). Legen vil behandle deg etter behov.

Intravenøse infusjoner av Tenkasi kan føre til rødming på overkroppen, elveblest, kløe og/eller hudutslett. Infusjonsrelaterte reaksjoner i form av brystmerter, ubehag i brystet, frysninger, skjelving (tremor), ryggmerter, nakkesmerter, kortpustethet, magesmerter, feber og hodepine, tretthet (fatigue),

søvnighet som kan være symptomer på hypoksi, er også blitt observert. Hvis du opplever slike reaksjoner, kan legen avgjøre å stoppe eller nedsette hastigheten på infusjonen. Tenkasi kan forstyrre laborietester som måler hvor godt blodet ditt koagulerer, og kan gi en falsk avlesning.

Selv om antibiotika, inkludert Tenkasi, bekjemper visse bakterier, kan det hende det ikke virker mot andre bakterier eller sopp, som derfor kanskje vil fortsette å vokse. Dette kalles overvekst. Legen vil overvåke deg i tilfelle dette skjer og om nødvendig behandle deg.

Etter at du har fått Tenkasi, kan det hende at du får en infeksjon på et annet sted på huden. Legen skal overvåke deg i tilfelle dette skjer, og behandle deg som nødvendig.

### **Barn og ungdom**

Tenkasi skal ikke brukes hos barn under 3 måneder. Bruken av Tenkasi har ennå ikke blitt studert i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Tenkasi**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du skal få et blodfortynnende legemiddel som kalles ufraksjonert heparin, må du informere legen hvis du har fått Tenkasi i løpet av de siste 5 døgn (120 timer).

Det er spesielt viktig å fortelle legen din om du bruker legemidler som hindrer blodet i å koagulere (orale antikoagulanter, f.eks. kumarin antikoagulant). Tenkasi kan virke forstyrrende på blodprøver eller selvtester som måler hvor bra blodet ditt koagulerer (INR), og kan gi uriktige avlesninger opptil 12 timer etter infusjonen.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke få dette legemidlet under graviditet med mindre det vurderes at nytten er større enn risikoen for barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Tenkasi kan gjøre deg svimmel, som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du får Tenkasi**

Tenkasi er tilgjengelig som Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1 200 mg. De to produktene er forskjellige når det gjelder mengden oritavancin per hetteglass, infusjonsvarighet og instruksjoner for tilberedning før administrasjon.

Legen eller sykepleieren vil gi deg Tenkasi 400 mgforsiktig, ved infusjon (drypp) inn i en blodåre (vene).

Hos voksne er den anbefalte dosen av Tenkasi én enkelt infusjon av 1200 mg (tilsvarende 3 hetteglass på 400 mg), administrert i en vene over 3 timer.

For barn i alderen 3 måneder og eldre beregnes den anbefalte dosen av Tenkasi basert på vekt og alder: én enkelt infusjon på 15 mg for hver kg kroppsvekt administrert i en vene over 3 timer (maksimalt 1200 mg). Se avsnitt 6 for mer informasjon.

### **Dersom du får for mye av Tenkasi**

Legen vil avgjøre hvordan du skal behandles, inkludert å stoppe behandlingen og overvåke for tegn på bivirkninger.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever en reaksjon på infusjonen, inkludert noen av følgende symptomer:**

- Rødming i ansikt og på overkropp, elveblest, kløe og/eller hudutslett
- Hvesing
- Kortpustethet
- Hevelse rundt strupen eller under huden, som utvikles på kort tid
- Skjelvinger
- Rask eller svak puls
- Smerter eller tranghet i brystet
- Redusert blodtrykk (som kan gjøre at du føler deg ør eller svimmel)

Slike reaksjoner kan være livstruende.

Andre bivirkninger oppstår med følgende hyppigheter:

##### **Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 1 av 10 personer)**

- Færre røde blodceller eller mindre hemoglobin enn normalt
- Følelse av svimmelhet
- Hodepine
- Kvalme eller oppkast
- Diaré
- Forstoppelse
- Smerter eller irritasjon der injeksjonen ble gitt
- Kløe, hudutslett
- Muskelsmerter
- Leveren produserer flere enzymer (påvises i blodprøver)
- Hjertet slår fort eller svært fort
- Infeksjonen blir verre, eller du får ny infeksjon på et annet sted på huden
- Opphovnet, rødt område på huden eller under huden, som føles varmt og ømt
- Oppsamling av puss under huden.

##### **Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 1 av 100 personer)**

- Høyere nivåer enn normalt av eosinofiler, en type hvite blodceller (eosinofili)
- Lavt blodsukker
- Høye nivåer av urinsyre i blodet
- Økte nivåer av bilirubin i blodet
- Alvorlig utslett
- Rødming
- Betennelse rundt en sene (kjent som seneskjedebetennelse)
- Beninfeksjon forårsaket av bakterier (kjent som osteomyelitt)
- Antall blodplater redusert til under den normale, nedre grensen (kjent som trombocytopeni)
- Magesmerter
- Brystsmerter
- Feber
- Kortpustethet

##### **Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer)**

- Hodepine, tretthet (fatigue), søvnighet som kan være symptomer på lavt oksygennivå i kroppsvevet (hypoksi)
- Ryggsmerter

- Nakkesmerter
- Frysninger
- Skjelvinger (tremor)

### **Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom**

Bivirkninger hos barn ligner de som er sett hos voksne. Bivirkningene som kun er sett hos barn, er: irritabilitet, EKG-forandringer (forbigående, symptomfrie og ikke forbundet med andre forandringer i hjerteregistreringen), infeksjon i tarmen (*Clostridioides difficile*-kolitt).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tenkasi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2 °C–8 °C for Tenkasi fortynnet med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tenkasi**

- Virkestoffet er oritavancin. Hvert hetteglass inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 400 mg oritavancin.
- Andre innholdsstoffer er mannitol og fosforsyre (for pH-justering).

### **Hvordan Tenkasi ser ut og innholdet i pakningen**

- Tenkasi er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Tenkasi er et hvitt til offwhite pulver som leveres i et 50 ml hetteglass.
- Tenkasi er tilgjengelig i kartonger à 3 hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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 Distribution  
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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tenkasi skal gis som intravenøs (i.v.) administrasjon, bare etter rekonstituering og fortynning.

Tenkasi bør tilberedes ved bruk av aseptiske prosedyrer.

Det finnes to oritavancin-produkter (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1 200 mg) som:

- leveres med ulik dosestyrke av oritavancin
- har ulik anbefalt infusjonsvarighet
- har ulike tilberedningsinstruksjoner, inkludert forskjeller når det gjelder rekonstituering, fortynning og kompatible fortynningsmidler. Følg de anbefalte instruksjonene for hvert produkt nøye.

Tre hetteglass med Tenkasi 400 mg må rekonstitueres og fortynnes for å tilberede en enkelt intravenøs engangsdose på 1 200 mg. Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker, og det rekonstituerte konsentratet må fortynnes i en infusjonspose med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning før bruk. Både den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnete infusjonsoppløsningen skal være en klar, fargeløs til gul oppløsning. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler etter rekonstituering. Aseptiske prosedyrer skal brukes ved tilberedning av Tenkasi.

**Voksne**

Tre hetteglass med Tenkasi 400 mg må rekonstitueres og fortynnes for å klargjøre en engangs intravenøs infusjon med enkeltdose på 1200 mg.

**Rekonstituering:** Aseptisk teknikk skal brukes for å rekonstituere tre Tenkasi 400 mg hetteglass.

- 40 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (WFI) skal tilsettes hvert hetteglass ved å bruke en steril sprøyte. Dette skal gi en rekonstituert oppløsning på 10 mg/ml per hetteglass.

- For å unngå unødig skumming anbefales det å tilsette sterilt WFI forsiktig langs veggene i hetteglasset.
- Hvert hetteglass skal virvles forsiktig for å unngå skumming og for å sikre at alt Tenkasi-pulveret er helt rekonstituert i oppløsningen.

Den rekonstituerte oppløsningen skal umiddelbart fortynnes ytterligere i en infusjonspose med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

*Fortynning:* For en enkeltdose på 1200 mg til intravenøs infusjon, skal det benyttes tre rekonstituerte hetteglass. Kun infusjonsposer med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning (D5W) skal brukes til fortynning.

*Fortynning:*

- Trekk ut og kasser 120 ml fra en 1000 ml infusjonspose med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 40 ml fra hvert av de tre rekonstituerte hetteglassene og tilsett i infusjonsposen med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning slik at volumet i posen blir 1000 ml. Dette gir en konsentrasjon på 1,2 mg/ml med oritavancin. PP- (polypropylen-) eller PVC- (polyvinylklorid-) poser skal brukes for klargjøring til administrasjon.

#### Bruk i den pediatrike populasjonen (3 måneder til < 18 år)

Beregn dosen oritavancin som trengs basert på pasientens vekt (én enkelt infusjon på 15 mg/kg administrert intravenøst over 3 timer).

Fastslå hvor mange hetteglass med oritavancin pasienten trenger (hvert hetteglass inneholder 400 mg).

*Rekonstituering:*

- 40 ml vann til injeksjonsvæske (WFI) skal tilsettes hvert hetteglass ved å bruke en steril sprøyte. Dette skal gi en rekonstituert oppløsning på 10 mg/ml per hetteglass.
- For å unngå unødig skumming anbefales det å tilsette WFI forsiktig langs veggene i hetteglasset.
- Hvert hetteglass skal virvles forsiktig for å unngå skumming og for å sikre at alt pulveret er helt rekonstituert i oppløsningen.

*Fortynning:* Kun infusjonsposer med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning (D5W) skal brukes til fortynning. Ikke bruk natriumkloridoppløsning til fortynning.

*Fortynning:*

Trekk ut det nødvendige volumet med oritavancin med en steril sprøyte og tilsett det i IV-posen som inneholder steril 5 % glukoseoppløsning (et relevant eksempel vises i tabell 1). Størrelsen på IV-posen vil være basert på det totale volumet som administreres. Ved små volumer kan en sprøytepumpe brukes.

**Tabell 1: 15 mg/kg oritavancin: 3-timers infusjon (konsentrasjon på 1,2 mg/ml)**

| Pasientens vekt (kg) | Beregnet dose oritavancin (mg) | Totalt infusjonsvolum (ml) | Volum av rekonstituert oritavancin (ml) | D5W-volum som tilsettes IV-posen (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 |

#### Beregninger

1) Bruk pasientens faktiske vekt – RUND AV KUN TIL NÆRMESTE HELE TALL

2) Dose: vekt (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (maksimal dose 1 200 mg)

3) Totalt infusjonsvolum: dose (mg) ÷ 1,2 mg/ml = \_\_\_\_\_ ml

4) Volum av rekonstituert oritavancin: dose (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ ml

5) D5W-volum som tilsettes IV-posen: totalt infusjonsvolum (C) – volum av rekonstituert oritavancin (D) = \_\_\_\_\_ ml

Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 12 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2 °C –8 °C for Tenkasi fortynnet i glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Tenkasi 1 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oritavancin**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tenkasi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tenkasi
3. Hvordan du får Tenkasi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tenkasi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Tenkasi er og hva det brukes mot**

Tenkasi er et antibiotikum som inneholder virkestoffet oritavancin. Oritavancin er en type antibiotika (et lipoglykopeptid antibiotikum) som kan drepe eller stoppe veksten av visse bakterier.

Tenkasi brukes til å behandle infeksjoner i huden og i underliggende vev.

Det skal bare brukes av voksne.

Tenkasi kan bare brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av bakterier som er kjent som grampositive bakterier. I blandede infeksjoner der det er mistanke om andre bakterietyper, vil legen gi deg andre, egnede antibiotika sammen med Tenkasi.

#### **2. Hva du må vite før du får Tenkasi**

##### **Bruk ikke Tenkasi**

- dersom du er allergisk overfor oritavancin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis det forventes at du kan trenge å få et blodfortynnende legemiddel (ufraksjonert heparinnatrium) innen 5 døgn (120 timer) etter Tenkasi-dosen.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tenkasi hvis du:

- noen gang har hatt en allergisk reaksjon på et annet glykopeptid antibiotikum (som vancomycin og telavacin)
- har utviklet alvorlig diaré under eller etter antibiotikabehandling tidligere
- har eller mistenkes å ha en beninfeksjon forårsaket av bakterier (osteomyelitt). Legen vil behandle deg etter behov.
- har eller mistenkes å ha en smertefull verkebyll (pussfylt hulrom) i huden (abscess). Legen vil behandle deg etter behov.

Intravenøse infusjoner av Tenkasi kan føre til rødming på overkroppen, elveblest, kløe og/eller hudutslett. Infusjonsrelaterte reaksjoner i form av brystmerter, ubehag i brystet, frysninger, skjelving (tremor), ryggmerter, nakkesmerter, kortpustethet, magesmerter, feber og hodepine, tretthet (fatigue),

søvnighet som kan være symptomer på hypoksi, er også blitt observert. Hvis du opplever slike reaksjoner, kan legen avgjøre å stoppe eller nedsette hastigheten på infusjonen.

Tenkasi kan forstyrre laboratorietester som måler hvor godt blodet ditt koagulerer, og kan gi en falsk avlesning.

Selv om antibiotika, inkludert Tenkasi, bekjemper visse bakterier, kan det hende det ikke virker mot andre bakterier eller sopp, som derfor kanskje vil fortsette å vokse. Dette kalles overvekst. Legen vil overvåke deg i tilfelle dette skjer og om nødvendig behandle deg.

Etter at du har fått Tenkasi, kan det hende at du får en infeksjon på et annet sted på huden. Legen skal overvåke deg i tilfelle dette skjer, og behandle deg som nødvendig.

### **Barn og ungdom**

Tenkasi skal ikke brukes hos barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Tenkasi**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du skal få et blodfortynnende legemiddel som kalles ufraksjonert heparin, må du informere legen hvis du har fått Tenkasi i løpet av de siste 5 døgn (120 timer).

Det er spesielt viktig å fortelle legen din om du bruker legemidler som hindrer blodet i å koagulere (orale antikoagulanter, f.eks. kumarin antikoagulant). Tenkasi kan virke forstyrrende på blodprøver eller selvtester som måler hvor bra blodet ditt koagulerer (INR), og kan gi uriktige avlesninger opptil 12 timer etter infusjonen.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke få dette legemidlet under graviditet med mindre det vurderes at nytten er større enn risikoen for barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Tenkasi kan gi svimmelhet, som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Tenkasi inneholder syklodekstrin**

Tenkasi 1 200 mg inneholder 2 400 mg hydroksypropylbetadeks i hvert hetteglass, som tilsvarer 9,6 mg/ml.

## **3. Hvordan du får Tenkasi**

Tenkasi er tilgjengelig som Tenkasi 1 200 mg og Tenkasi 400 mg. De to produktene er forskjellige når det gjelder mengden oritavancin per hetteglass, infusjonsvarighet og instruksjoner for tilberedning før administrasjon.

Legen eller sykepleieren vil gi deg Tenkasi 1 200 mg forsiktig, ved infusjon (drypp) inn i en blodåre (vene).

Den anbefalte dosen er én enkelt infusjon av 1 200 mg administrert i en vene over 1 time.

### **Dersom du får for mye av Tenkasi**

Legen vil avgjøre hvordan du skal behandles, inkludert å stoppe behandlingen og overvåke for tegn på bivirkninger.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever en reaksjon på infusjonen, inkludert noen av følgende symptomer:**

- Rødming i ansikt og på overkropp, elveblest, kløe og/eller hudutslett
- Hvesing
- Kortpustethet
- Hevelse rundt strupen eller under huden, som utvikles på kort tid
- Skjelvinger
- Rask eller svak puls
- Smerter eller tranghet i brystet
- Redusert blodtrykk (som kan gjøre at du føler deg ør eller svimmel)

Slike reaksjoner kan være livstruende.

Andre bivirkninger oppstår med følgende hyppigheter:

##### **Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 1 av 10 personer)**

- Færre røde blodceller eller mindre hemoglobin enn normalt
- Følelse av svimmelhet
- Hodepine
- Kvalme eller oppkast
- Diaré
- Forstoppelse
- Smerter eller irritasjon der injeksjonen ble gitt
- Kløe, hudutslett
- Muskelsmerter
- Leveren produserer flere enzymer (påvises i blodprøver)
- Hjertet slår fort eller svært fort
- Infeksjonen blir verre, eller du får ny infeksjon på et annet sted på huden
- Opphovnet, rødt område på huden eller under huden, som føles varmt og ømt
- Oppsamling av puss under huden.

##### **Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 1 av 100 personer)**

- Høyere nivåer enn normalt av eosinofiler, en type hvite blodceller (eosinofili)
- Lavt blodsukker
- Høye nivåer av urinsyre i blodet
- Økte nivåer av bilirubin i blodet
- Alvorlig utslett
- Rødming
- Betennelse rundt en sene (kjent som seneskjedefbetennelse)
- Beninfeksjon forårsaket av bakterier (kjent som osteomyelitt)
- Antall blodplater redusert til under den normale, nedre grensen (kjent som trombocytopeni)
- Magesmerter
- Brystsmerter
- Feber
- Kortpustethet

##### **Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer)**

- Hodepine, tretthet (fatigue), søvnighet som kan være symptomer på lavt oksygennivå i kroppsvevet (hypoksi)
- Ryggsmerter
- Nakkesmerter

- Frysninger
- Skjelvinger (tremor)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tenkasi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 4 timer ved 25 °C og 12 timer ved 2 °C–8 °C for Tenkasi fortynnet med glukose 5 % eller 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tenkasi**

- Virkestoffet er oritavancin. Hetteglasset inneholder oritavancindifosfat tilsvarende 1 200 mg oritavancin.
- Andre innholdsstoffer er hydroksypropylbetadeks (se avsnitt 2, “Tenkasi inneholder syklodekstrin”), mannitol, fosforsyre (for pH-justering) og natriumhydroksid (for pH-justering).

### **Hvordan Tenkasi ser ut og innholdet i pakningen**

- Tenkasi er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Tenkasi er et hvitt til offwhite til lyserødt pulver som leveres i et 50 ml hetteglass.
- Tenkasi er tilgjengelig i kartonger à 1 hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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 Distribution  
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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tenkasi skal gis som intravenøs (i.v.) administrasjon, bare etter rekonstituering og fortynning. Tenkasi bør tilberedes ved bruk av aseptiske prosedyrer.

Det finnes to oritavancin-produkter (Tenkasi 400 mg og Tenkasi 1 200 mg) som:

- leveres med ulik dosestyrke av oritavancin
  - har ulik anbefalt infusjonsvarighet
  - har ulike tilberedningsinstruksjoner, inkludert forskjeller når det gjelder rekonstituering, fortynning og kompatible fortynningsmidler.
- Følg de anbefalte instruksjonene for hvert produkt nøye.

Hetteglasset med Tenkasi 1 200 mg må rekonstitueres og fortynnes for å tilberede en enkelt intravenøs engangsdose på 1 200 mg. Pulveret skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker, og det rekonstituerte konsentratet må fortynnes i en infusjonspose med glukose 5 % eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning før bruk. Både den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnete infusjonsoppløsningen skal være en klar, fargeløs til lyserød oppløsning. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler etter rekonstituering. Aseptiske prosedyrer skal brukes ved tilberedning av Tenkasi.

**Rekonstituering:**

- 40 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (WFI) skal tilsettes hetteglasset ved å bruke en steril sprøyte. Dette skal gi en rekonstituert oppløsning på 30 mg/ml per hetteglass.
- For å unngå unødig skumming anbefales det å tilsette sterilt WFI forsiktig langs veggene i hetteglasset.
- Hetteglasset skal virvles forsiktig for å unngå skumming og for å sikre at alt pulveret er helt rekonstituert i oppløsningen.

**Fortynning:** Infusjonsposer med glukose 5 % (D5W) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning skal brukes til fortynning.

Fortynning:

- Trekk ut og kasser 40 ml fra en 250 ml infusjonspose med 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut 40 ml fra det rekonstituerte hetteglasset og tilsett i infusjonsposen med 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning slik at volumet i posen blir 250 ml. Dette gir en konsentrasjon på 4,8 mg/ml med oritavancin. PP- (polypropylen-) eller PVC- (polyvinylklorid-) poser skal brukes for klargjøring til administrasjon.

Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 4 timer ved 25 °C og 12 timer ved 2 °C–8 °C for Tenkasi fortynnet i glukose 5 % eller 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning.