

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 400 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 10 mg oritavancina.

Po redčenju vsebuje 1 ml raztopine za infundiranje 1,2 mg oritavancina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bel do umazano bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tenkasi je indicirano za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (ABSSSI-acute bacterial skin and skin structure infections) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so stari 3 mesece ali več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih učinkovin.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

1200 mg se daje kot enkratni odmerek v obliki 3-urne intravenske infuzije.

##### *Pediatrični bolniki stari od 3 mesecev do < 18 let*

15 mg/kg se daje v enkratnem odmerku s 3-urno intravensko infuzijo (maksimum 1200 mg).

Glejte preglednico 1 za posamezne primere in poglavje 6.6 za nadaljne podatke.

**Preglednica 1: 15 mg/kg odmerek oritavancina glede na telesno maso: 3-urna infuzija (koncentracija 1,2 mg/ml)**

| Bolnikova telesna masa (kg) | Izračunan odmerek oritavancina (mg) | Celoten volumen infuzije (ml) | Volumen rekonstituiranega oritavancina (ml) | Volumen D5W, ki se ga doda v IV vrečo (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 |

### Posebne populacije

#### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih, starih  $\geq 65$  let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Ledvična okvara*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebno. Na voljo je zelo malo podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Okvara ledvic ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost oritavancina (glejte poglavje 5.2), vendar je pri predpisovanju oritavancina bolnikom s hudo okvaro ledvic potrebna previdnost. Oritavancin se s hemodializnimi postopki ne izloči iz krvi.

#### *Jetrna okvara*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetike oritavancina niso ovrednotili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu), vendar se na podlagi farmakokinetičnih parametrov ne pričakuje, da bi imela huda jetrna okvara vpliv na izpostavljenost oritavancinu. Zato odmerka ni treba prilagajati, tudi če je pri predpisovanju oritavancina bolnikom s hudo jetrno okvaro potrebna previdnost (razred C po Child-Pughu).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost oritavancina pri pediatričnih bolnikih starih  $< 3$  mesecev nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

#### intravenska uporaba

Obstajata dve zdravili, ki vsebujeta oritavancin (zdravilo Tenkasi 400 mg in zdravilo Tenkasi 1200 mg):

- na voljo sta v dveh različnih jakostih oritavancina,
- imata različen priporočen čas trajanja infuzije,
- imata različen način priprave, vključno z različnim načinom rekonstitucije, redčenja in združljivosti topil.

Pred uporabo natančno upoštevajte priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 4.2) in navodila za rekonstitucijo in redčenje zdravila Tenkasi 400 mg (glejte poglavje 6.6).

Vsako od treh 400 mg vial je treba najprej rekonstituirati z 40 ml sterilne vode za injekcije. Rekonstituirane raztopine je treba izvleči in dodati v 1000 ml vrečo za intravensko infuzijo 5-% glukoze (D5W), namenjeno intravenskemu 3 urnemu dajanju (glejte poglavje 6.6).

Za redčenje je dovoljeno uporabljati le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W). Raztopine natrijevega klorida ne se sme uporabljati za redčenje (glejte poglavje 6.2).

Za ustrezne informacije o drugem zdravilu z oritavancinom glejte Tenkasi 1200 mg.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba intravenskega nefrakcioniranega natrijevega heparinata je kontraindicirana 120 ur (5 dni) po dajanju oritavancina, saj so lahko rezultati testov aktiviranega delnega tromboplastinskega časa

(aPTT-activated partial thromboplastin time) še do 120 ur po dajanju oritavancina lažno povečani (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi oritavancina so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom. Če se med infundiranjem oritavancina pojavi akutna preobčutljivostna reakcija, je treba z uporabo oritavancina takoj prenehati in uvesti ustrezno podporno nego.

Podatki o navzkrižni reaktivnosti med oritavancinom in drugimi glikopeptidi, vključno z vankomicinom, niso na voljo. Pred uporabo oritavancina je pomembno, da se natančno pozanimate o predhodnih preobčutljivostnih reakcijah na glikopeptide (npr. vankomicin, telavancin). Zaradi možne navzkrižne preobčutljivosti morate bolnika s preobčutljivostjo na glikopeptid v anamnezi med infundiranjem in po njem skrbno spremljati.

##### Reakcije, povezane z infundiranjem

Oritavancin se daje v obliki 3-urne intravenske infuzije, da se zmanjša tveganje reakcij, povezanih z infuzijo. Intravenske infuzije oritavancina lahko povzročijo reakcije, kot so rdečica na zgornjem delu telesa, urtikarija, pruritus in/ali izpuščaj. Reakcije, povezane z infundiranjem, za katere je značilna bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, mrzlica, tremor, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, dispneja, hipoksija, abdominalna bolečina in zvišana telesna temperatura, so opazili pri uporabi oritavancina, vključno po administraciji več kot enega odmerka oritavancina med enkratno terapijo. Če se pojavijo reakcije, se lahko ti simptomi odpravijo s prenehanjem ali upočasnitvijo infundiranja (glejte poglavje 4.8).

##### Potreba po dodatnih protibakterijskih učinkovinah

Oritavancin je aktiven le proti grampozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na gramnegativne in/ali nekatere vrste anaerobnih bakterij, je treba oritavancin dajati skupaj z drugo ustrezno protibakterijsko učinkovino ali učinkovinami.

##### Sočasna uporaba varfarina

Pokazalo se je, da Oritavancin umetno podaljšuje protrombinski čas (PT-prothrombin time) in internacionalno normalizirano razmerje (INR-international normalised ratio) za do 12 ur, zaradi česar je spremljanje antikoagulacijskega učinka varfarina do 12 ur po odmerku oritavancina nezanesljivo.

##### Vplivi na koagulacijske teste

Pokazalo se je, da oritavancin vpliva na nekatere laboratorijske teste koagulacije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Izkazalo se je, da koncentracije oritavancina v krvi bolnikov po aplikaciji enkratnega odmerka umetno podaljšajo:

- aPTT za do 120 ur,
- PT in INR za do 12 ur,
- aktivirani čas strjevanja (ACT-activated clotting time) za do 24 ur,
- čas strjevanja s silicijem (SCT-silica clot time) za do 18 ur,
- čas strjevanja pri preizkusu z razredčenim strupom Russellovega gada (DRVVT-dilute Russell's viper venom time) za do 72 ur.

Ti učinki so posledica vezave oritavancina na fosfolipidne reagente, ki aktivirajo koagulacijo pri pogosto uporabljenih laboratorijskih testih koagulacije, in preprečitve njihovega delovanja. Za bolnike, pri katerih je treba spremljati aPTT v 120 urah po odmerjanju oritavancina, je treba razmisliti o drugih koagulacijskih testih, ki niso odvisni od fosfolipidov, kot je na primer (kromogeni) preizkus

določanja aktivnosti faktorja Xa ali o alternativnem antikoagulantu, pri katerem ni treba spremljati aPTT.

Oritavancin ne vpliva na kromogeni preizkus določanja aktivnosti faktorja Xa, določanje trombinskega časa (TT-thrombin Time) in preizkus trombocitopenije, izzvane s heparinom (HIT-heparin induced thrombocytopenia). *In vitro* oritavancin v odmerku 46,6 µg/ml ni vplival na preizkus odpornosti proti aktiviranemu proteinu C (APCR-activated protein C resistance), kar kaže na majhno verjetnost, da bo oritavancin vplival na ta preizkus. Vendar preizkus APCR temelji na fosfolipidih in ni mogoče izključiti, da bi višje koncentracije oritavancina, ki se lahko pojavijo med klinično uporabo, vplivale nanj.

V nekliničnih in kliničnih študijah ni bilo opaziti vpliva oritavancina na sistem strjevanja krvi *in vivo*.

#### Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi oritavancina so poročali o kolitisu in o psevdo-membranskem kolitisu, povezanem s protibakterijskimi zdravili, ki sta lahko blaga do življenjsko nevarna. Zato je pri bolnikih, ki imajo po dajanju oritavancina drisko, pomembno pomisliti na to diagnozo (glejte poglavje 4.8). V takih okoliščinah je treba razmisliti o uporabi podpornih ukrepov skupaj z dajanjem specifičnega zdravila proti *Clostridioides difficile*.

#### Superinfekcija

Uporaba protibakterijskih zdravil lahko poveča tveganje pretirane rasti nedovzetnih mikroorganizmov. Če se pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

#### Osteomielitis

V kliničnih preskušanjih ABSSSI faze 3 so poročali o več primerih osteomielitisa v kraku bolnikov, zdravljenih z oritavancinom, kot v kraku bolnikov, zdravljenih z vankomicinom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba po dajanju oritavancina opazovati pojav znakov in simptomov osteomielitisa. Pri sumu ali diagnozi osteomielitisa je treba uvesti ustrezno alternativno protibakterijsko zdravljenje.

#### Absces

V kliničnih preskušanjih faze 3 so v kraku, zdravljenim z oritavancinom, poročali o nekoliko več primerih abscesov, ki so se pojavili na novo, kot v kraku, zdravljenim z vankomicinom (4,6 % v primerjavi s 3,4 %) (glejte poglavje 4.8). Če se na novo pojavijo abscesi, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

#### Omejitve kliničnih podatkov

V dveh velikih preskušanjih z ABSSSI so bile vrste okužb, ki so jih zdravili, omejene samo na celulitis, abscese in okužene rane. Drugih vrst okužb niso preučili. Izkušnje iz kliničnih študij z bolniki z bakteriemijo, periferno vaskularno boleznijo ali nevtropenijo so omejene pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, pri bolnikih, starejših od > 65 let, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri okužbah s *Streptococcus pyogenes*.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Snovi, ki jih presnavlja citokrom P450

Izvedli so presejalno študijo medsebojnega delovanja med zdravili pri zdravih prostovoljcih (n = 16) za ocenitev sočasnega dajanja enega odmerka 1200 mg oritavancina s preiskovalnimi substrati za več encimov CYP450. Ugotovili so, da je oritavancin nespecifičen, šibak zaviralec (CYP2C9 in CYP2C19) ali šibak induktor (CYP3A4 in CYP2D6) več izooblik encima CYP.

Pri dajanju oritavancina sočasno z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki jih presnavlja predvsem kateri od zadevnih encimov CYP450 (npr. varfarin), je potrebna previdnost, saj lahko sočasno dajanje poveča (npr. za substrate CYP2C9) ali zmanjša (npr. za substrate CYP2D6) koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim razponom. Pri bolnikih je treba natančno spremljati znake toksičnosti ali pomanjkanja učinkovitosti, če dobivajo oritavancin sočasno z drugo zdravilno učinkovino, ki jo to zadeva (pri bolnikih je treba npr. spremljati znake krvavitve, če sočasno prejemajo oritavancin in varfarin) (glejte poglavje 4.4). Pri 36 zdravih osebah so izvedli študijo za oceno, kako pri medsebojnem delovanju med zdravili posamezen 1200 mg odmerek oritavancina učinkuje na farmakokinetiko S-varfarina. Farmakokinetiko S-varfarina so ocenili po posameznem odmerku varfarina 25 mg v monoterapiji ali pa na začetku, 24 ali 72 ur po posameznem 1200 mg odmerku oritavancina. Rezultati niso pokazali nobenega učinka oritavancina na vrednosti AUC in  $C_{max}$  S-varfarina.

#### Vpliv zdravila na laboratorijske teste (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Oritavancin se veže na fosfolipidne reagentne, ki aktivirajo koagulacijo pri pogosto uporabljenih laboratorijskih testih koagulacije, in preprečuje njihovo delovanje. Koncentracije oritavancina v krvi po 1200 mg odmerkih lahko povzročijo lažno povišane rezultate nekaterih laboratorijskih testov (glejte preglednico 2).

**Preglednica 2: Testi koagulacije, na katere vpliva oritavancin**

| Test                                                                         | Trajanje vpliva |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Protrombinski čas (PT)                                                       | Do 12 ur        |
| Internacionalno normalizirano razmerje (INR)                                 | Do 12 ur        |
| Aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT)                                 | Do 120 ur       |
| Aktivirani čas strjevanja (ACT)                                              | Do 24 ur        |
| Čas strjevanja s silicijem (SCT)                                             | Do 18 ur        |
| Čas strjevanja pri preizkusu z razredčenim strupom Russellovega gada (DRVVT) | Do 72 ur        |

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi oritavancina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte tudi poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Tenkasi med nosečnostjo bolje izogniti, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z oritavancinom.

### Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje oritavancina v materino mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se oritavancin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tenkasi, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

## Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja zaradi oritavancina pri največjih dovoljenih koncentracijah, vendar pa ni podatkov o učinkih oritavancina na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tenkasi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavi se lahko omotica, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

### 4.8 Neželeni učinki

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje ( $\geq 5\%$ ), so bili: navzea, preobčutljivostne reakcije, reakcije na mestu infundiranja in glavobol. Resen neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bil celulitis (1,1 %). Najpogostejša razloga, za katera so poročali, da sta povzročila prekinitve zdravljenja, sta bila celulitis (0,4 %) in osteomielitis (0,3 %). Pri bolnicah je bila stopnja poročanja neželenih učinkov večja kot pri bolnikih.

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki za oritavancin iz združenega programa kliničnih preskušanj ABSSSI faze 3 z enkratnim odmerjanjem oritavancina so naštetih po organskih sistemih v naslednji preglednici.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih**

| Organski sistem                                                | Pogostnost         | Neželeni učinki                                                      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                       |                    |                                                                      |
|                                                                | pogosti            | celulitis, abscesi (okončine in podkožni)                            |
|                                                                | občasni            | osteomielitis                                                        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                    |                    |                                                                      |
|                                                                | pogosti            | anemija                                                              |
|                                                                | občasni            | eozinofilija, trombocitopenija                                       |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                               |                    |                                                                      |
|                                                                | občasni            | preobčutljivost (glejte poglavji 4.3 in 4.4), anafilaktična reakcija |
|                                                                | neznana pogostnost | anafilaktični šok                                                    |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                          |                    |                                                                      |
|                                                                | občasni            | hipoglikemija, hiperurikemija                                        |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                        |                    |                                                                      |
|                                                                | pogosti            | glavobol, omotica                                                    |
|                                                                | redki              | tremor*                                                              |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           |                    |                                                                      |
|                                                                | pogosti            | tahikardija                                                          |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                    |                                                                      |
|                                                                | občasni            | bronhospazem, sopenje                                                |
|                                                                | redki              | hipoksija*                                                           |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        |                    |                                                                      |
|                                                                | pogosti            | navzea, bruhanje, driska, zaprtje                                    |

|                                                              |         |                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | občasni | abdominalna bolečina*                                                                                    |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 |         |                                                                                                          |
|                                                              | pogosti | nenormalni testi delovanja jeter (povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartata aminotransferaza) |
|                                                              | občasni | povečana raven bilirubina v krvi                                                                         |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              |         |                                                                                                          |
|                                                              | pogosti | urtikarija, izpuščaj, pruritus                                                                           |
|                                                              | občasni | levkocitoklastični vaskulitis, angioedem, multiformni eritem, oblivanje                                  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> |         |                                                                                                          |
|                                                              | pogosti | mialgija                                                                                                 |
|                                                              | občasni | tenosinovitis                                                                                            |
|                                                              | redki   | bolečina v hrbtu*, bolečina v vratu*                                                                     |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       |         |                                                                                                          |
|                                                              | pogosti | reakcije na mestu infundiranja**                                                                         |
|                                                              | občasni | bolečina v prsnem košu*, zvišana telesna temperatura*                                                    |
|                                                              | redki   | nelagodje v prsnem košu*, mrzlica*                                                                       |

\*Te reakcije so lahko povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.4)

\*\*Reakcije na mestu infundiranja vključujejo: flebitis na mestu infundiranja, eritem na mestu infundiranja, ekstravazacijo, induracijo, pruritus, izpuščaj, periferni edem.

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na podatkih iz enega preskušanja, kjer je 38 bolnikov, starih od 3 mesecev do 18 let, s sumom ali potrjeno grampozitivno bakterijsko okužbo prejelo zdravilo Tenkasi. Na splošno je bil varnostni profil pri teh 38 bolnikih podoben tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji. Naslednje neželene učinke, ki niso vključeni v preglednici 3 za odrasle bolnike, so opazili pri ne več kot enemu pediatričnemu bolniku: razdražljivost, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (prehodno, asimptomatsko in ni povezano z drugimi nepravilnostmi EKG), kolitis, povzročen s *Clostridioides difficile* (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).\*

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnem programu s 3.017 bolniki, zdravljenimi z oritavancinom, ni bilo incidenc nenamernega prevelikega odmerjanja oritavancina.

Oritavancin se s hemodializnimi postopki ne izloči iz krvi. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti podporne ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA05

## Mehanizem delovanja

Oritavancin ima tri mehanizme delovanja: (i) stopnja zaviranja transglikozilacije (polimerizacije) biosinteze celične stene z vezavo na izvorne peptide peptidoglikanskih prekurzorjev (ii) korak zaviranja transpeptidacije (prečnega premreženja) biosinteze celične stene z vezavo na mostne segmente peptida v celični steni in (iii) prekinitev celovitosti bakterijske membrane, kar povzroči depolarizacijo, permeabilizacijo in hitro celično smrt.

## Odpornost

Gramnegativni organizmi so intrinzično odporni na vse glikopeptide, vključno z oritavancinom.

Odpornost na oritavancin *in vitro* so opazili pri izolatih *Staphylococcus aureus*, ki so odporni na vankomicin. Ni znane navzkrižne odpornosti med oritavancinom in razredom neglikopeptidnih antibiotikov.

*In vitro* kaže oritavancin zmanjšano aktivnost proti nekaterim grampozitivnim organizmom iz rodov *Lactobacillus*, *Leuconostoc* in *Pediococcus*, ki so intrinzično odporni na glikopeptide.

## Mejne vrednosti testiranja dovzetnosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC-minimum inhibitory concentration), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so kot sledi:

### **Preglednica 4: Kriteriji za razlago dovzetnosti za oritavancin**

| Skupina organizmov                                             | Mejna vrednost MIC (mg/l) |       |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|
|                                                                | D ≤                       | O >   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                   | 0,125                     | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (skupine A, B, C, G)                      | 0,25                      | 0,25  |
| Streptokoki skupine viridans (le skupina <i>S. anginosus</i> ) | 0,25                      | 0,25  |

D=dovzetno, O=odporno

## Farmakokinetično/farmakodinamično (FK/FD) razmerje

Pokazalo se je, da je parameter, ki najboljše korelira z učinkovitostjo, razmerje med površino pod krivuljo koncentracija-čas (AUC-area under the concentration-time curve) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC-minimum inhibitory concentration) oritavancina za povzročitelje okužbe.

## Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Učinkovitost je bila dokazana v kliničnih študijah za naslednje patogene, ki so bili *in vitro* dovzetni za oritavancin.

Grampozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* group (vključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* in *S. constellatus*)

## Protibakterijsko delovanje proti drugim pomembnim patogenom

Klinične učinkovitosti proti naslednjim patogenom niso ugotovili, čeprav študije *in vitro* nakazujejo, da bi lahko bili dovzetni za oritavancin v odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- Betahemolitični streptokoki skupine G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Tenkasi so ovrednotili pri pediatričnih bolnikih z ABSSSI v odprti multicentrični študiji faze 1, ki je vključevala 38 bolnikov, starih od 3 mesecev do < 18 let, ki so prejeli oritavancin. Cilj študije je bil ocena farmakokinetike, varnosti in prenašanja intravenske (IV) infuzije oritavancina pri bolnikih s sumom ali potrjeno grampozitivno bakterijsko okužbo, za katero so prejeli standardno antibiotično zdravljenje ali pri bolnikih, ki so prejeli perioperativno antibiotično profilakso. Primarna končna točka je površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC); sekundarne končne točke vključujejo oceno varnosti in druge farmakokinetične parametre.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tenkasi za pediatrično populacijo staro od 0 do < 3 mesecev za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Oritavancin kaže linearno farmakokinetiko pri odmerkih do 1200 mg. Pri bolnikih z ABSSSI, ki so prejeli en odmerek 1200 mg, je povprečna ( $\pm$ SD) največja koncentracija oritavancina ( $C_{\max}$ ) 112 ( $\pm$ 34,5)  $\mu$ g/ml,  $AUC_{0-72}$  pa 1470 ( $\pm$ 582)  $\mu$ g•h/ml.

#### Porazdelitev

Oritavancin se v 85 % veže na beljakovine plazme pri človeku. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je populacijski povprečni skupni volumen porazdelitve ocenjen na približno 87,6 l, kar kaže, da se oritavancin obsežno porazdeljuje po tkivih.

Izpostavljenosti ( $AUC_{0-24}$ ) oritavancinu v tekočini kožnih mehurjev so bile enake 20 % izpostavljenosti v plazmi po enem 800 mg odmerku pri zdravih prostovoljcih.

#### Biotransformacija

V plazmi ali žolču psov in podgan, ki so jim dajali oritavancin, niso opazili presnovkov. Tudi študije *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se oritavancin ne presnavlja.

#### Izločanje

Študij utežnega razmerja pri ljudeh niso izvajali. Pri ljudeh so po 2 tednih zbiranja prestregli manj kot 1 % izhodiščne učinkovine v blatu in manj kot 5 % v urinu, kar kaže, da se oritavancin počasi izloča v nespremenjeni obliki.

Povprečen končni razpolovni čas oritavancina v plazmi je 245 ur (14,9 % CV) na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikov z ABSSSI po prejemu enega 1200 mg odmerka. Ocenjuje se, da je populacijski povprečni skupni očistek 0,445 l/h (27,2 % CV).

V populacijski farmakokinetični analizi so ugotovili razmerje med višino in očistkom, pri čemer se je očistek povečeval z višino. Prilagajanje odmerka zaradi višine ni potrebno.

## Posebne populacije

### *Ledvična okvara*

Farmakokinetiko oritavancina so preučili v študijah ABSSSI faze 3 z enim odmerkom pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, očistek kreatinina (CrCL-creatinine clearance)  $\geq 90$  ml/min ( $n = 213$ ), blago ledvično okvaro, CrCL 60–89 ml/min ( $n = 59$ ), zmerno ledvično okvaro, CrCL 30–59 ml/min ( $n = 22$ ) in hudo ledvično okvaro CrCL  $< 30$  ml/min ( $n = 3$ ). Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da ledvična okvara nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost oritavancinu. Namenskih študij pri bolnikih na dializi niso izvedli.

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka oritavancina ni treba prilagajati, medtem ko so podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic preveč omejeni za pripravo priporočil glede prilagoditve odmerka.

### *Jetrna okvara*

Farmakokinetiko oritavancina so ovrednotili v študiji z osebami z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu,  $n = 20$ ) in jo primerjali z zdravimi prostovoljci ( $n = 20$ ) ustreznega spola, starosti in višine. Pomembnih sprememb v farmakokinetiki oritavancina pri osebah z zmerno jetrno okvaro ni bilo.

Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro odmerka oritavancina ni treba prilagajati.

Farmakokinetike oritavancina pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučili.

### *Učinek starosti, višine, spola ali rase*

Populacijska analiza farmakokinetike iz študij ABSSSI faze 3 z enkratnim odmerkom pri bolnikih je pokazala, da spol, starost, višina ali rasa nimajo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost oritavancinu. Pri teh podpopulacijah prilagajanje odmerka ni potrebno.

### *Pediatrična populacija*

Kompartimentalna populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bil pri odmerku 15 mg/kg standarden odklon  $AUC_{0-72}$  v povprečju, znotraj ciljnega območja za odrasle (965–2095  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) za vse simulirane pediatrične skupine v starosti od 3 mesecev do  $< 18$  let (glejte Preglednico 5).

**Preglednica 5: oritavancin farmakokinetični parametri izpeljani iz modela [povprečje (SD)] za pediatrično in odraslo populacijo z uporabo FK analize**

| <i>Populacija</i>        | <i><math>AUC_{0-72}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}</math>)<br/>povprečje (SD)</i> | <i><math>C_{\text{max}}</math> (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)<br/>povprečje (SD)</i> |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| odrasli                  | 1530 (565)                                                                                          | 138 (31,7)                                                                                 |
| 12 do $<18$ let          | 2065,5 (408,23)                                                                                     | 117,0 (25,09)                                                                              |
| 6 do $<12$ let           | 1766,9 (362,66)                                                                                     | 107,4 (22,73)                                                                              |
| 2 do $< 6$ let           | 1556,6 (319,32)                                                                                     | 102,5 (21,11)                                                                              |
| od 3 mesecev do $<2$ let | 1456,6 (309,24)                                                                                     | 103,0 (21,19)                                                                              |

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Primarni neželeni učinek pri dajanju oritavancina podganam in psom je bilo od odmerka odvisno kopičenje eozinofilnih granulo v tkivnih makrofagih, vključno s hepatociti, ledvičnimi kortikalnimi epitelijskimi celicami, celicami nadledvične žleze in makrofagi retikuloendotelijskega sistema. Eozinofilne granule se niso pojavile po dajanju enega odmerka in *in vitro* niso bistveno vplivale na naravno delovanje makrofagov pri predvidenih znotrajceličnih ravneh od enkratnega odmerka 1200 mg.

Pri podganah in psih so opazili zmerno, od odmerka odvisno povišanje vrednosti jetrnih encimov (alanin transaminaze in aspartat transaminaze), ki je bilo po prenehanju dajanja reverzibilno. Biokemične spremembe, povezane z delovanjem ledvic, vključno z znižanjem specifične teže urina, in pH urina ter blagim povišanjem dušika sečnine v krvi in sporadičnim povišanjem kreatinina so bile po 2-tedenskem zdravljenju prisotne pri podganah in psih. Pri podganah so opazili ekstramedularno hematopoezo vranice. Histopatološki izsledki so korelirali s povečanjem in večjo težo vranice. Izpostavljenost pri podganah na ravni brez vidnega neželenega učinka (NOAEL-no observed adverse effect level) je bila manjša ali le blago višja kot izpostavljenost pri ljudeh na podlagi AUC.

Reakcije, podobne kot pri infundiranju histamina, takoj po ali kmalu po odmerjanju oritavancina, so se pojavile pri podganah in psih. Te reakcije so bile v študijah z enkratnim odmerkom povezane s večjo smrtnostjo pri nižjih odmerkih pri podganjih samcih kot pri samicah; vendar pa enakih od spola odvisnih razlik pri drugih vrstah niso opazili. 30-dnevne študije pri novorojenih podganah in psih so pokazale enake učinke na tkivo kot pri odraslih živalih, vključno z občutljivostjo, ki jo povzroča oritavancin, v obliki reakcij, podobnih kot pri infundiranju histamina. Pri novorojenih podganah so smrtnost opazili pri nekoliko nižjih ravneh odmerkov kot pri odraslih podganah.

Standardni niz raziskav *in vitro* in *in vivo* glede genotoksičnega potenciala ni pokazal klinično pomembnih izsledkov. Študij za ugotavljanje kancerogenega potenciala oritavancina, pri katerih bi živali spremljali vse življenje, niso izvedli.

Pri intravenskem dajanju odmerkov do 30 mg/kg oritavancin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev ali samic. Študije pri brejih samicah podgan in kuncev niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj embria/fetusa, porod ali postnatalni razvoj. Pri brejih podganjih samicah ni bilo znakov prehajanja oritavancina skozi placento. Izpostavljenost pri podganah na ravni NOAEL je bila manjša ali le blago višja kot izpostavljenost pri ljudeh na podlagi AUC.

Po enem intravenskem infundiranju podganam v laktaciji se je radioaktivno označen [<sup>14</sup>C]oritavancin izločal v mleko in absorbiral pri dojenih mladičih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol

fosforna kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Za redčenje ne uporabljajte raztopine natrijevega klorida, saj ni združljiva z oritavancinom v jakosti 400 mg in lahko povzroča obarjanje zdravila. Zato se vialam oritavancina za enkratno uporabo ne sme dodajati drugih učinkovin, aditivov ali drugih učinkovin, primešanih raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo, ali jih hkrati infundirati skozi isto intravensko linijo ali skozi skupni intravenski vhod. Poleg tega so lahko z oritavancinom nezdružljiva tudi zdravila, formulirana tako, da imajo bazično ali nevtralno vrednost pH (glejte poglavje 6.6).

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

#### Po rekonstituciji

Rekonstituirano raztopino nadalje takoj razredčite v vreči za intravensko infuzijo z glukozo 50 mg/ml (5-%).

### Po redčenju

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj bi čas shranjevanja ne bil daljši od 12 ur pri 25 °C in 24 ur pri 2 °C do 8 °C po razredčitvi v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji in redčenju glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo>**

50 ml steklena viala iz stekla tipa 1 za enkratno uporabo z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko na poteg.

3 posamične viala so pakirane v škatlo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>**

Samo za enkratno uporabo. Zdravilo Tenkasi je treba pripraviti v lekarni po aseptičnem postopku.

Obstajata dve zdravili, ki vsebujeta oritavancin (zdravilo Tenkasi 400 mg in zdravilo Tenkasi 1200 mg):

- na voljo sta v dveh različnih jakostih oritavancina,
- imata različen priporočen čas trajanja infuzije,
- imata različen način priprave, vključno z različnim načinom rekonstitucije, redčenja in združljivosti topil.

Natančno upoštevajte priporočena navodila za posamezno zdravilo.

Rekonstituirati in razredčiti je treba tri viala zdravila Tenkasi 400 mg, da pripravite en i.v. odmerek 1200 mg za enkratno dajanje.

Prašek se rekonstituira s sterilno vodo za injekcije, dobljeni koncentrat pa se pred uporabo razredči v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo. Tako rekonstituirana raztopina kot razredčena raztopina za infuzijo morata biti bistri, brezbarvni do svetlorumeni raztopini. Parenteralna zdravila je treba po rekonstituciji in pred uporabo vizualno pregledati, ali vsebujejo delce.

### Odrasli

#### *Rekonstitucija*

- S sterilno injekcijsko brizgo je treba vsaki viali dodati 40 ml sterilne vode za injekcije, da dobimo raztopino s koncentracijo 10 mg/ml na vialo.
- Da se tekočina na peni preveč, je treba sterilno vodo za injekcije dodajati previdno vzdolž sten viala.
- Vsako vialo je treba nežno zavrteti, da se tekočina ne peni in da se zagotovi popolna rekonstitucija praška v raztopini.

*Redčenje:* Za eno 1200 mg intravensko infuzijo je treba razredčiti tri rekonstituirane viala. Za redčenje je dovoljeno uporabljati le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W) (glejte poglavje 6.2) .

Redčenje:

- Iz 1.000 ml vreče za intravensko infuzijo D5W izvlecite 120 ml tekočine in jo zavrzite.

- Iz vsake od treh rekonstituiranih vial izvlecite 40 ml in vsebino vnesite v vrečo za intravensko infuzijo D5W, da dobite volumen vreče 1.000 ml. Tako dobite koncentracijo oritavancina 1,2 mg/ml. Za pripravo na dajanje uporabite PP (polipropilenske) ali PVC (polivinilkloridne) vreče.

#### Uporaba pri pediatrični populaciji (stari od 3 mesecev do < 18 let)

Potreben odmerek oritavancina izračunajte glede na bolnikovo maso (ena enkratna infuzija 15 mg/kg aplicirana intravensko v 3 urah).

Določite število vial oritavancina, ki jih potrebuje bolnik (vsaka viala vsebuje količino oritavancinijevega difosfata, ki ustreza 400 mg oritavancina)

#### *Rekonstitucija:*

- S sterilno injekcijsko brizgo je treba vsaki viali dodati 40 ml vode za injekcije, da dobimo raztopino s koncentracijo 10 mg/ml na vialo.
- Da se tekočina na peni preveč, je treba vodo za injekcije dodajati previdno vzdolž sten vial.
- Vsako vialo je treba nežno zavrteti, da se tekočina ne peni in da se zagotovi popolna rekonstitucija praška v raztopini.

*Redčenje:* Za redčenje je dovoljeno uporabljati le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W). Za redčenje se ne sme uporabljati raztopine natrijevega klorida (glejte poglavje 6.2).

#### *Redčenje:*

S sterilno injekcijsko brizgo izvlecite potrebno količino oritavancina in jo dodajte v IV vrečo, ki vsebuje sterilni D5W (prosimo, glejte Preglednico 4 za ustrezni primer). Velikost IV vreče bo temeljila na skupnem apliciranem volumnu. Za majhne količine se lahko uporabi črpalka za brizgo.

#### **Preglednica 6: 15 mg/kg oritavancina: 3-urna infuzija (v koncentraciji 1,2 mg/ml)**

| Bolnikova telesna masa (kg) | Izračunan odmerek oritavancina (mg) | Celoten volumen infuzije (ml) | Volumen rekonstituiranega oritavancina (ml) | Volumen D5W, ki se ga doda v IV vrečo (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                                        |

#### *Izračuni*

1) Uporabite bolnikovo dejansko telesno maso – **ZAOKROŽITE SAMO NA NAJBЛИŽJE CELO ŠTEVILO**

2) Odmerek: masa (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (največji odmerek 1200 mg)

3) Skupni volumen infuzije: odmerek (mg) ÷ 1,2 mg/ml = \_\_\_\_\_ ml

4) Volumen rekonstituiranega oritavancina: odmerek (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ ml

5) Volumen D5W za dodajanje v IV vrečo: skupni volumen infuzije (C) – volumen rekonstituiranega oritavancina (D) = \_\_\_\_\_ ml

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za ustrezne informacije o drugem zdravilu z oritavancinom glejte Tenkasi 1200 mg.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/989/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19/03/2015  
Datum zadnjega podaljšanja: 13/01/2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/> <in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 1200 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 30 mg oritavancina.

Po redčenju vsebuje 1 ml raztopine za infundiranje 4,8 mg oritavancina.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 2400 mg hidroksipropilbetadeksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bel do umazano bel ali roza prašek.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Tenkasi je indicirano za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (ABSSSI-acute bacterial skin and skin structure infections) pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih učinkovin.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

1200 mg se daje kot enkratni odmerek v obliki 1-urne intravenske infuzije.

#### Posebne populacije

##### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih, starih  $\geq 65$  let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Ledvična okvara*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebno. Na voljo so zelo omejeni podatki pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Okvara ledvic ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost oritavancina (glejte poglavje 5.2), vendar je pri predpisovanju oritavancina bolnikom s hudo okvaro ledvic potrebna pazljivost. Oritavancin se s hemodializnimi postopki ne izloči iz krvi. Hidroksipropil- $\beta$  ciklodekstrin (HP $\beta$ CD) se skoraj izključno izloča z glomerulno filtracijo preko ledvic. Njegova farmakokinetika ni bila preučevana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

##### *Jetrna okvara*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Farmakokinetike oritavancina niso ovrednotili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu), vendar se na podlagi farmakokinetičnih parametrov ne pričakuje, da bi imela huda jetrna okvara vpliv na izpostavljenost oritavancinu. Zato odmerka ni treba prilagajati, tudi če je pri predpisovanju oritavancina bolnikom s hudo jetrno okvaro potrebna previdnost (razred C po Child-Pughu).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost oritavancina pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

##### intravenska uporaba

Obstajata dve zdravili, ki vsebujeta oritavancin (Zdravilo Tenkasi 400 mg in Zdravilo Tenkasi 1200 mg):

- na voljo sta v dveh različnih jakostih oritavancina,
- imata različen priporočen čas trajanja infuzije,
- imata različen način priprave, vključno z različnim načinom rekonstitucije, redčenja in združljivosti topil.

Pred uporabo natančno upoštevajte priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 4.2) in navodila za rekonstitucijo in redčenje zdravila Tenkasi 1200 mg (glejte poglavje 6.6).

1200 mg vialo za enkratno dajanje je treba najprej rekonstituirati s 40 ml sterilne vode za injekcije. Rekonstituirano raztopino je treba izvreči in dodati v 250 ml vrečo za intravensko infuzijo 5-% glukoze (D5W) ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida namenjeno intravenskemu 1 urnemu dajanju (glejte poglavji 6.2 in 6.6).

Za ustrezne informacije o drugem zdravilu z oritavancinom glejte Tenkasi 400 mg.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba intravenskega nefrakcioniranega natrijevega heparinata je kontraindicirana 120 ur (5 dni) po dajanju oritavancina, saj so lahko rezultati testov aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTT-activated partial thromboplastin time) še do 120 ur po dajanju oritavancina lažno povečani (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi oritavancina so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in anafilaktičnim šokom. Če se med infundiranjem oritavancina pojavi akutna preobčutljivostna reakcija, je treba z uporabo oritavancina takoj prenehati in uvesti ustrezno podporno nego.

Podatki o navzkrižni reaktivnosti med oritavancinom in drugimi glikopeptidi, vključno z vankomicinom, niso na voljo. Pred uporabo oritavancina je pomembno, da se natančno pozanimate o predhodnih preobčutljivostnih reakcijah na glikopeptide (npr. vankomicin, telavancin). Zaradi možne navzkrižne preobčutljivosti morate bolnika s preobčutljivostjo na glikopeptid v anamnezi med infundiranjem in po njem skrbno spremljati.

### Reakcije, povezane z infundiranjem

Oritavancin se daje v obliki 3-urne intravenske infuzije, da se zmanjša tveganje reakcij, povezanih z infuzijo. Intravenske infuzije oritavancina lahko povzročijo reakcije, kot so rdečica na zgornjem delu telesa, urtikarija, pruritus in/ali izpuščaj. Reakcije, povezane z infundiranjem, za katere je značilna bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, mrzlica, tremor, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, dispneja, hipoksija, abdominalna bolečina in zvišana telesna temperatura, so opazili pri uporabi oritavancina, vključno po administraciji več kot enega odmerka oritavancina med enkratno terapijo. Če se pojavijo reakcije, se lahko ti simptomi odpravijo s prenehanjem ali upočasnitvijo infundiranja (glejte poglavje 4.8).

### Ledvična okvara

Solubilizator HP $\beta$ CD se izloča z urinom. Očistek HP $\beta$ CD je lahko zmanjšan pri bolnikih z ledvično okvaro. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

### Potreba po dodatnih protibakterijskih učinkovinah

Oritavancin je aktiven le proti grampozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na gramnegativne in/ali nekatere vrste anaerobnih bakterij, je treba oritavancin dajati skupaj z drugo ustrezno protibakterijsko učinkovino ali učinkovinami.

### Sočasna uporaba varfarina

Pokazalo se je, da Oritavancin umetno podaljšuje protrombinski čas (PT-prothrombin time) in internacionalno normalizirano razmerje (INR-international normalised ratio) za do 12 ur, zaradi česar je spremljanje antikoagulacijskega učinka varfarina do 12 ur po odmerku oritavancina nezanesljivo.

### Vplivi na koagulacijske teste

Pokazalo se je, da oritavancin vpliva na nekatere laboratorijske teste koagulacije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Izkazalo se je, da koncentracije oritavancina v krvi bolnikov po aplikaciji enkratnega odmerka umetno podaljšajo:

- aPTT za do 120 ur,
- PT in INR za do 12 ur,
- aktivirani čas strjevanja (ACT-activated clotting time) za do 24 ur,
- čas strjevanja s silicijem (SCT-silica clot time) za do 18 ur,
- čas strjevanja pri preizkusu z razredčenim strupom Russellovega gada (DRVVT-dilute Russell's viper venom time) za do 72 ur.

Ti učinki so posledica vezave oritavancina na fosfolipidne reagente, ki aktivirajo koagulacijo pri pogosto uporabljenih laboratorijskih testih koagulacije, in preprečitve njihovega delovanja. Za bolnike, pri katerih je treba spremljati aPTT v 120 urah po odmerjanju oritavancina, je treba razmisliti o drugih koagulacijskih testih, ki niso odvisni od fosfolipidov, kot je na primer (kromogeni) preizkus določanja aktivnosti faktorja Xa ali o alternativnem antikoagulantu, pri katerem ni treba spremljati aPTT.

Oritavancin ne vpliva na kromogeni preizkus določanja aktivnosti faktorja Xa, določanje trombinskega časa (TT-thrombin Time) in preizkus trombocitopenije, izzvane s heparinom (HIT-heparin induced thrombocytopenia). *In vitro* oritavancin v odmerku 46,6  $\mu$ g/ml ni vplival na preizkus odpornosti proti aktiviranemu proteinu C (APCR-activated protein C resistance), kar kaže na majhno verjetnost, da bo oritavancin vplival na ta preizkus. Vendar preizkus APCR temelji na fosfolipidih in ni mogoče izključiti, da bi višje koncentracije oritavancina, ki se lahko pojavijo med klinično uporabo, vplivale nanj.

V nekliničnih in kliničnih študijah ni bilo opaziti vpliva oritavancina na sistem strjevanja krvi *in vivo*.

### Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi oritavancina so poročali o kolitisu in o psevd-membranskem kolitisu, povezanem s protibakterijskimi zdravili, ki sta lahko blaga do življenjsko nevarna. Zato je pri bolnikih, ki imajo po dajanju oritavancina drisko, pomembno pomisliti na to diagnozo (glejte poglavje 4.8). V takih okoliščinah je treba razmisliti o uporabi podpornih ukrepov skupaj z dajanjem specifičnega zdravila proti *Clostridioides difficile*.

### Superinfekcija

Uporaba protibakterijskih zdravil lahko poveča tveganje pretirane rasti nedovzetnih mikroorganizmov. Če se pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

### Osteomielitis

V kliničnih preskušanjih ABSSSI faze 3 so poročali o več primerih osteomielitisa v kraku bolnikov, zdravljenih z oritavancinom, kot v kraku bolnikov, zdravljenih z vankomicinom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba po dajanju oritavancina opazovati pojav znakov in simptomov osteomielitisa. Pri sumu ali diagnozi osteomielitisa je treba uvesti ustrezno alternativno protibakterijsko zdravljenje.

### Absces

V kliničnih preskušanjih faze 3 so v kraku, zdravljenim z oritavancinom, poročali o nekoliko več primerih abscesov, ki so se pojavili na novo, kot v kraku, zdravljenim z vankomicinom (4,6 % v primerjavi s 3,4 %) (glejte poglavje 4.8). Če se na novo pojavijo abscesi, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

### Omejitve kliničnih podatkov

V dveh velikih preskušanjih z ABSSSI so bile vrste okužb, ki so jih zdravili, omejene samo na celulitis, abscese in okužene rane. Drugih vrst okužb niso preučili. Izkušnje iz kliničnih študij z bolniki z bakteriemijo, periferno vaskularno boleznijo ali nevtropenijo so omejene pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, pri bolnikih, starejših od > 65 let, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri okužbah s *Streptococcus pyogenes*.

### Pomožne snovi

Ena viala vsebuje 2400 mg hidroksipropilbetadeksa, kar je ekvivalentno 9,6 mg/ml.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Snovi, ki jih presnavlja citokrom P450

Izvedli so presejalno študijo medsebojnega delovanja med zdravili pri zdravih prostovoljcih (n = 16) za ocenitev sočasnega dajanja enega odmerka 1200 mg oritavancina s preiskovalnimi substrati za več encimov CYP450. Ugotovili so, da je oritavancin nespecifičen, šibak zaviralec (CYP2C9 in CYP2C19) ali šibak induktor (CYP3A4 in CYP2D6) več izooblik encima CYP.

Pri dajanju oritavancina sočasno z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki jih presnavlja predvsem kateri od zadevnih encimov CYP450 (npr. varfarin), je potrebna previdnost, saj lahko sočasno dajanje poveča (npr. za substrate CYP2C9) ali zmanjša (npr. za substrate CYP2D6) koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim razponom. Pri bolnikih je treba natančno spremljati znake toksičnosti ali pomanjkanja učinkovitosti, če dobivajo oritavancin sočasno z drugo zdravilno učinkovino, ki jo to zadeva (pri bolnikih je treba npr. spremljati znake krvavitve, če sočasno prejemajo oritavancin in varfarin) (glejte poglavje 4.4). Pri 36 zdravih osebah so izvedli študijo za oceno, kako pri medsebojnem delovanju med zdravili posamezen 1200 mg odmerek oritavancina učinkuje na

farmakokinetiko S-varfarina. Farmakokinetiko S-varfarina so ocenili po posameznem odmerku varfarina 25 mg v monoterapiji ali pa na začetku, 24 ali 72 ur po posameznem 1200 mg odmerku oritavancina. Rezultati niso pokazali nobenega učinka oritavancina na vrednosti AUC in  $C_{max}$  S-varfarina.

#### Vpliv zdravila na laboratorijske teste (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Oritavancin se veže na fosfolipidne reagente, ki aktivirajo koagulacijo pri pogosto uporabljenih laboratorijskih testih koagulacije, in preprečuje njihovo delovanje. Koncentracije oritavancina v krvi po 1200 mg odmerkih lahko povzročijo lažno povišane rezultate nekaterih laboratorijskih testov (glejte preglednico 2).

#### **Preglednica 2: Testi koagulacije, na katere vpliva oritavancin**

| Test                                                                         | Trajanje vpliva |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Protrombinski čas (PT)                                                       | Do 12 ur        |
| Internacionalno normalizirano razmerje (INR)                                 | Do 12 ur        |
| Aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT)                                 | Do 120 ur       |
| Aktivirani čas strjevanja (ACT)                                              | Do 24 ur        |
| Čas strjevanja s silicijem (SCT)                                             | Do 18 ur        |
| Čas strjevanja pri preizkusu z razredčenim strupom Russellovega gada (DRVVT) | Do 72 ur        |

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi oritavancina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte tudi poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Tenkasi med nosečnostjo bolje izogniti, razen, če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z oritavancinom.

#### Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje oritavancina v materino mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se oritavancin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tenkasi, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja zaradi oritavancina pri največjih dovoljenih koncentracijah, vendar pa ni podatkov o učinkih oritavancina na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tenkasi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavi se lahko omotica, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

## Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje ( $\geq 5\%$ ), so bili: navzea, preobčutljivostne reakcije, reakcije na mestu infundiranja in glavobol. Resen neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bil celulitis (1,1 %). Najpogostejša razloga, za katera so poročali, da sta povzročila prekinitev zdravljenja, sta bila celulitis (0,4 %) in osteomielitis (0,3 %). Pri bolnicah je bila stopnja poročanja neželenih učinkov večja kot pri bolnikih.

## Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki za oritavancin iz združenega programa kliničnih preskušanj ABSSSI faze 3 z enkratnim odmerjanjem oritavancina so naštet po organskih sistemih v naslednji preglednici.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih**

| Organski sistem                                                | Pogostnost         | Neželeni učinki                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                       |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | celulitis, abscesi (okončine in podkožni)                                                                |
|                                                                | občasni            | osteomielitis                                                                                            |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                    |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | anemija                                                                                                  |
|                                                                | občasni            | eozinofilija, trombocitopenija                                                                           |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                               |                    |                                                                                                          |
|                                                                | občasni            | preobčutljivost (glejte poglavji 4.3 in 4.4), anafilaktična reakcija                                     |
|                                                                | neznana pogostnost | anafilaktični šok                                                                                        |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                          |                    |                                                                                                          |
|                                                                | občasni            | hipoglikemija, hiperurikemija                                                                            |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                        |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | glavobol, omotica                                                                                        |
|                                                                | redki              | tremor*                                                                                                  |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | tahikardija                                                                                              |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                    |                                                                                                          |
|                                                                | občasni            | bronhospazem, sopenje                                                                                    |
|                                                                | redki              | hipoksija*                                                                                               |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | navzea, bruhanje, driska, zaprtje                                                                        |
|                                                                | občasni            | abdominalna bolečina*                                                                                    |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | nenormalni testi delovanja jeter (povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartata aminotransferaza) |
|                                                                | občasni            | povečana raven bilirubina v krvi                                                                         |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | urtikarija, izpuščaj, pruritus                                                                           |
|                                                                | občasni            | levkocitoklastični vaskulitis, angioedem, multiformni eritem, oblivanje                                  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   |                    |                                                                                                          |
|                                                                | pogosti            | mialgija                                                                                                 |

|                                                        |         |                                                       |
|--------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|
|                                                        | občasni | tenosinovitis                                         |
|                                                        | redki   | bolečina v hrbtu*, bolečina v vratu*                  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |         |                                                       |
|                                                        | pogosti | reakcije na mestu infundiranja**                      |
|                                                        | občasni | bolečina v prsnem košu*, zvišana telesna temperatura* |
|                                                        | redki   | nelagodje v prsnem košu*, mrzlica*                    |

\*Te reakcije so lahko povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.4)

\*\*Reakcije na mestu infundiranja vključujejo: flebitis na mestu infundiranja, eritem na mestu infundiranja, ekstrapazacijo, induracijo, pruritus, izpuščaj, periferni edem.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).\*

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnem programu s 3.017 bolniki, zdravljenimi z oritavancinom, ni bilo incidenc nenamernega prevelikega odmerjanja oritavancina.

Oritavancin se s hemodializnimi postopki ne izloči iz krvi. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti podpirne ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA05

#### Mehanizem delovanja

Oritavancin ima tri mehanizme delovanja: (i) stopnja zaviranja transglikozilacije (polimerizacije) biosinteze celične stene z vezavo na izvirne peptide peptidoglikanskih prekurzorjev (ii) korak zaviranja transpeptidacije (prečnega premreženja) biosinteze celične stene z vezavo na mostne segmente peptida v celični steni in (iii) prekinitev celovitosti bakterijske membrane, kar povzroči depolarizacijo, permeabilizacijo in hitro celično smrt.

#### Odpornost

Gramnegativni organizmi so intrinzično odporni na vse glikopeptide, vključno z oritavancinom.

Odpornost na oritavancin *in vitro* so opazili pri izolatih *Staphylococcus aureus*, ki so odporni na vankomicin. Ni znane navzkrižne odpornosti med oritavancinom in razredom neglikopeptidnih antibiotikov.

*In vitro* kaže oritavancin zmanjšano aktivnost proti nekaterim grampozitivnim organizmom iz rodov *Lactobacillus*, *Leuconostoc* in *Pediococcus*, ki so intrinzično odporni na glikopeptide.

#### Mejne vrednosti testiranja dovzetnosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC-minimum inhibitory concentration), kot jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST-European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so kot sledi

### Preglednica 3: Kriteriji za razlago dovzetnosti za oritavancin

| Skupina organizmov                                             | Mejna vrednost MIC (mg/l) |       |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|
|                                                                | D ≤                       | O >   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                   | 0,125                     | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (skupine A, B, C, G)                      | 0,25                      | 0,25  |
| Streptokoki skupine viridans (le skupina <i>S. anginosus</i> ) | 0,25                      | 0,25  |

D=dovzetno, O=odporno

### Farmakokinetično/farmakodinamično (FK/FD) razmerje

Pokazalo se je, da je parameter, ki najboljše korelira z učinkovitostjo, razmerje med površino pod krivuljo koncentracija-čas (AUC-area under the concentration-time curve) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC-minimum inhibitory concentration) oritavancina za povzročitelje okužbe.

### Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Učinkovitost je bila dokazana v kliničnih študijah za naslednje patogene, ki so bili *in vitro* dovzetni za oritavancin.

Grampozitivni mikroorganizmi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* group (vključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* in *S. constellatus*)

### Protibakterijsko delovanje proti drugim pomembnim patogenom

Klinične učinkovitosti proti naslednjim patogenom niso ugotovili, čeprav študije *in vitro* nakazujejo, da bi lahko bili dovzetni za oritavancin v odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- Betahemolitični streptokoki skupine G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tenkasi za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Oritavancin kaže linearno farmakokinetiko pri odmerkih do 1200 mg.

Povprečni ( $\pm$ SD) farmakokinetični parametri pri zdravih, ki vsebujejo oritavancin (zdravilo Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje in zdravilo Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje) pri bolnikih z ABSSSI, ki so prejeli enkratno 1200 mg odmero so prikazani v Preglednici 4.

**Preglednica 4: Povprečni ( $\pm$ SD) farmakokinetični parametri po prejemu enkratnega 1200 mg odmerka zdravila Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje z intravensko infuzijo v času ene ure ( $n=50$ ) in zdravilo Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje z intravensko infuzijo v času treh ur ( $n=50$ ) pri bolnikih z ABSSSI**

| <b>Farmakokinetični parametri</b>              | <b>Zdravilo Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje z intravensko infuzijo (1 ura)<br/>Povprečje (<math>\pm</math> SD)</b> | <b>Zdravilo Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje z intravensko infuzijo (3 ure)<br/>Povprečje (<math>\pm</math> SD)</b> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                | 148 ( $\pm 43.0$ )                                                                                                                                   | 112 ( $\pm 34.5$ )                                                                                                                                  |
| $AUC_{0-72}$ ( $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ ) | 1460 ( $\pm 511$ )                                                                                                                                   | 1470 ( $\pm 582$ )                                                                                                                                  |

$C_{\max}$ , največja plazemska koncentracija;  $AUC_{0-72}$ , površina pod krivuljo plazemske koncentracije v času od 0 do 72 ur; SD, standardni odklon.

Opomba: za zdravilo Tenkasi 400 mg se podatki nanašajo na uporabo 3 vial x 400 mg

#### Porazdelitev

Oritavancin se v 85 % veže na beljakovine plazme pri človeku. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je populacijski povprečni skupni volumen porazdelitve ocenjen na približno 87,6 l, kar kaže, da se oritavancin obsežno porazdeljuje po tkivih.

Izpostavljenosti ( $AUC_{0-24}$ ) oritavancinu v tekočini kožnih mehurjev so bile enake 20 % izpostavljenosti v plazmi po enem 800 mg odmerku pri zdravih prostovoljcih.

#### Biotransformacija

V plazmi ali žolču psov in podgan, ki so jim dajali oritavancin, niso opazili presnovkov. Tudi študije *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se oritavancin ne presnavlja.

#### Izločanje

Študij utežnega razmerja pri ljudeh niso izvajali. Pri ljudeh so po 2 tednih zbiranja prestregli manj kot 1 % izhodiščne učinkovine v blatu in manj kot 5 % v urinu, kar kaže, da se oritavancin počasi izloča v nespremenjeni obliki.

Povprečen končni razpolovni čas oritavancina v plazmi je 245 ur (14,9 % CV) na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikov z ABSSSI po prejemu enega 1200 mg odmerka. Ocenjuje se, da je populacijski povprečni skupni očistek 0,445 l/h (27,2 % CV).

V populacijski farmakokinetični analizi so ugotovili razmerje med višino in očistkom, pri čemer se je očistek povečeval z višino. Prilagajanje odmerka zaradi višine ni potrebno.

#### Posebne populacije

##### *Ledvična okvara*

Farmakokinetiko oritavancina so preučili v študijah ABSSSI faze 3 z enim odmerkom pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, očistek kreatinina ( $\text{CrCL}$ -creatinine clearance)  $\geq 90$  ml/min ( $n = 213$ ), blago ledvično okvaro,  $\text{CrCL}$  60–89 ml/min ( $n = 59$ ), zmerno ledvično okvaro,  $\text{CrCL}$  30–59 ml/min ( $n = 22$ ) in hudo ledvično okvaro  $\text{CrCL} < 30$  ml/min ( $n = 3$ ). Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da ledvična okvara nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost oritavancinu.

Namenskih študij pri bolnikih na dializi niso izvedli.

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka oritavancina ni treba prilagajati, medtem ko so podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic preveč omejeni za pripravo priporočil glede prilagoditve odmerka.

Pomožna snov hidroksipropilbetadeks se izloča preko urina. Očistek hidroksipropilbetadeksa je lahko zmanjšan pri bolnikih z okvaro ledvic.

#### *Jetrna okvara*

Farmakokinetiko oritavancina so ovrednotili v študiji z osebami z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu,  $n = 20$ ) in jo primerjali z zdravimi prostovoljci ( $n = 20$ ) ustreznega spola, starosti in višine. Pomembnih sprememb v farmakokinetiki oritavancina pri osebah z zmerno jetrno okvaro ni bilo.

Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro odmerka oritavancina ni treba prilagajati.

Farmakokinetike oritavancina pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučili.

#### *Učinek starosti, višine, spola ali rase*

Populacijska analiza farmakokinetike iz študij ABSSSI faze 3 z enkratnim odmerkom pri bolnikih je pokazala, da spol, starost, višina ali rasa nimajo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost oritavancinu. Pri teh podpopulacijah prilagajanje odmerka ni potrebno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Primarni neželeni učinek pri dajanju oritavancina podganam in psom je bilo od odmerka odvisno kopičenje eozinofilnih granulo v tkivnih makrofagih, vključno s hepatociti, ledvičnimi kortikalnimi epiteljskimi celicami, celicami nadledvične žleze in makrofagi retikuloendotelijskega sistema. Eozinofilne granule se niso pojavile po dajanju enega odmerka in *in vitro* niso bistveno vplivale na naravno delovanje makrofagov pri predvidenih znotrajceličnih ravneh od enkratnega odmerka 1200 mg.

Pri podganah in psih so opazili zmerno, od odmerka odvisno povišanje vrednosti jetrnih encimov (alanin transaminaze in aspartat transaminaze), ki je bilo po prenehanju dajanja reverzibilno. Biokemične spremembe, povezane z delovanjem ledvic, vključno z znižanjem specifične teže urina, in pH urina ter blagim povišanjem dušika sečnine v krvi in sporadičnim povišanjem kreatinina so bile po 2-tedenskem zdravljenju prisotne pri podganah in psih. Na ledvicah podgan so prav tako opazili reverzibilno minimalno tubularno vaskularno degeneracijo zaradi dobro znanega učinka hidroksipropilbetadeksa v zdravilu. Pri podganah so opazili ekstramedularno hematopoezo vranice. Histopatološki izsledki so korelirali s povečanjem in večjo težo vranice. Izpostavljenost pri podganah na ravni brez vidnega neželenega učinka (NOAEL-no observed adverse effect level) je bila manjša ali le blago višja kot izpostavljenost pri ljudeh na podlagi AUC.

Reakcije, podobne kot pri infundiranju histamina, takoj po ali kmalu po odmerjanju oritavancina, so se pojavile pri podganah in psih. Te reakcije so bile v študijah z enkratnim odmerkom povezane s večjo smrtnostjo pri nižjih odmerkih pri podganjih samcih kot pri samicah; vendar pa enakih od spola odvisnih razlik pri drugih vrstah niso opazili. 30-dnevne študije pri novorojenih podganah in psih so pokazale enake učinke na tkivo kot pri odraslih živalih, vključno z občutljivostjo, ki jo povzroča oritavancin, v obliki reakcij, podobnih kot pri infundiranju histamina. Pri novorojenih podganah so smrtnost opazili pri nekoliko nižjih ravneh odmerkov kot pri odraslih podganah.

Standardni niz raziskav *in vitro* in *in vivo* glede genotoksičnega potenciala ni pokazal klinično pomembnih izsledkov. Študij za ugotavljanje kancerogenega potenciala oritavancina, pri katerih bi živali spremljali vse življenje, niso izvedli.

Pri intravenskem dajanju odmerkov do 30 mg/kg oritavancin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev ali samic. Študije pri brejih samicah podgan in kuncev niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj embria/fetusa, porod ali

postnatalni razvoj. Pri brejih podganjih samicah ni bilo znakov prehajanja oritavancina skozi placento. Izpostavljenost pri podganah na ravni NOAEL je bila manjša ali le blago višja kot izpostavljenost pri ljudeh na podlagi AUC.

Po enem intravenskem infundiranju podganam v laktaciji se je radioaktivno označen <sup>[14C]</sup>oritavancin izločal v mleko in absorbiral pri dojenih mladičih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidroksipropilbetadeks

manitol

fosforna kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Z oritavancinom so lahko nezdržljiva tudi zdravila, formulirana tako, da imajo bazično ali nevtralno vrednost pH (glejte poglavje 6.6).

To zdravilo ne smemo mešati z drugimi zdravili ali raztopinami razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

Po rekonstituciji

Rekonstituirano raztopino nadalje takoj razredčite v vreči za intravensko infuzijo z glukozo 50 mg/ml (5-%) ali z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida.

Po redčenju

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj bi čas shranjevanja ne bil daljši od 4 ur pri 25 °C in 12 ur pri 2 °C do 8 °C po razredčitvi v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo ali z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji in redčenju glejte poglavje 6.3.

### **6.6 Vrsta ovojnine in vsebina**

50 ml steklena viala iz stekla tipa 1 za enkratno uporabo z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko na poteg.

1 posamična viala je pakirana v škatlo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo. Zdravilo Tenkasi je treba pripraviti po aseptičnem postopku.

Obstajata dve zdravili, ki vsebujeta oritavancin (zdravilo Tenkasi 400 mg in zdravilo Tenkasi 1200 mg):

- na voljo sta v dveh različnih jakostih oritavancina,
- imata različen priporočen čas trajanja infuzije,
- imata različen način priprave, vključno z različnim načinom rekonstitucije, redčenja in združljivosti topil.

Natančno upoštevajte priporočena navodila za posamezno zdravilo.

Zdravilo Tenkasi 1200 mg vial je potrebno rekonstituirati in razredčiti, da pripravimo 1200 mg odmerka za i.v. enkratno dajanje. Prašek se rekonstituira s sterilno vodo za injekcije, dobljeni koncentrat pa se pred uporabo razredči v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida. Tako rekonstituirana raztopina kot razredčena raztopina za infuzijo morata biti bistri, brezbarvni do roza obarvani raztopini. Parenteralna zdravila je treba po rekonstituciji in pred uporabo vizualno pregledati, ali vsebujejo delce.

#### *Rekonstitucija:*

- S sterilno injekcijsko brizgo je treba viali dodati 40 ml vode za injekcije, da dobimo raztopino s koncentracijo 30 mg/ml na vialo.
- Da se tekočina na peni preveč, je treba sterilno vodo za injekcije dodajati previdno vzdolž sten vial.
- Vsako vialo je treba nežno zavrteti, da se tekočina ne peni in da se zagotovi popolna rekonstitucija praška v raztopini.

*Redčenje:* Za redčenje uporabljamo le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W) ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida.

#### *Redčenje:*

- Iz 250 ml vreče za intravensko infuzijo D5W ali 0,9 % raztopine natrijevega klorida izvlecite 40 ml tekočine in jo zavržite.
- Iz rekonstituirane vial izvlecite 40 ml in vsebino vnesite v vrečo za intravensko infuzijo D5W ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida, da dobite volumen vreče 250 ml. Tako dobite koncentracijo oritavancina 4,8 mg/ml. Za pripravo na dajanje uporabite PP (polipropilenske) ali PVC (polivinilkloridne) vreče.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za ustrezne informacije o drugem zdravilu z oritavancinom glejte Tenkasi 400 mg.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/989/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19/03/2015

Datum zadnjega podaljšanja: 13/01/2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
oritavancin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 400 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.  
Po rekonstituciji in redčenju vsebuje 1 ml raztopine za infundiranje 1,2 mg oritavancina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol  
fosforna kislina (za uravnavanje pH)

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
3 viale

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/989/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat  
oritavancin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

400 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol  
fosforna kislina

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/989/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
oritavancin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1200 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.  
Po rekonstituciji in redčenju vsebuje 1 ml raztopine za infundiranje 4,8 mg oritavancina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

hidroksipropilbetadeks  
manitol  
fosforna kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/989/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat  
oritavancin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1200 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

hidroksipropilbetadeks  
manitol  
fosforna kislina  
natrijev hidroksid

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/989/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## **Navodilo za uporabo**

### **Tenkasi 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje oritavancin**

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tenkasi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tenkasi
3. Kako boste dobili zdravilo Tenkasi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tenkasi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Tenkasi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Tenkasi je antibiotik, ki vsebuje učinkovino oritavancin. Oritavancin je vrsta antibiotika (lipoglikopeptidni antibiotik), ki lahko ubije nekatere bakterije ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Tenkasi se uporablja za zdravljenje okužb kože in tkiv pod kožo.

Namenjeno je odraslim in pediatričnim bolnikom, starim 3 mesece in več.

Zdravilo Tenkasi se lahko uporablja le za zdravljenje okužb, ki jih povzročijo grampozitivne bakterije. Pri sumu na mešane okužbe z drugimi bakterijami vam bo zdravnik dal drug ustrezni antibiotik skupaj z zdravilom Tenkasi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tenkasi**

##### **Zdravila Tenkasi vam ne smejo dati**

- če ste alergični na oritavancin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če se pričakuje, da boste morda morali prejeti zdravilo za redčenje krvi nefrakcioniran natrijev heparinat v roku 5 dni (120 ur) po odmerku zdravila Tenkasi.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom prejemanja zdravila Tenkasi se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste že kdaj imeli alergijsko reakcijo na drugi glikopeptidni antibiotik (kot sta vankomicin in telavancin)
- ste med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem v preteklosti dobili hudo drisko.
- imate ali obstaja sum, da imate kostno okužbo, ki jo povzroča bakterija (osteomielitis). Vaš zdravnik vas bo zdravil, kot je potrebno
- imate ali sumite, da imate boleč ognojek na koži (absces). Zdravnik vas bo po potrebi zdravil.

Intravensko infundiranje zdravila Tenkasi lahko povzroči redečico na zgornjem delu telesa, koprivnico, srbenje in/ali izpuščaj. Opazili so tudi reakcije, ki so lahko znaki hipoksije (pomanjkanje kisika) in so povezane z infundiranjem, za katere je značilna bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, mrzlica, tremor (tresavica), bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, oteženo dihanje, bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura in glavobol, utrujenost ter zaspanost.

Če se pri vas pojavijo takšne reakcije, se bo zdravnik morda odločil za zaustavitev ali upočasnitev infundiranja.

Zdravilo Tenkasi lahko vpliva na laboratorijske teste za merjenje strjevanja krvi in povzroči napačne odčitke.

Antibiotiki kot je Tenkasi uspešno zatirajo nekatere bakterije, proti drugim bakterijam ali glivam pa morda niso uspešni, zato lahko še naprej rastejo. To se imenuje razraščanje. Vaš zdravnik vas bo spremljal, če se to zgodi, in vas po potrebi zdravil.

Po tem, ko boste dobili zdravilo Tenkasi, se lahko na drugem mestu na koži pojavi nova okužba. Vaš zdravnik vas bo spremljal in v tem primeru zdravil, kot je potrebno.

### **Otroci in mladostniki**

Otroci, stari manj kot 3 mesece, ne smejo uporabljati zdravila Tenkasi. Uporaba zdravila Tenkasi še ni bila preučena v tej starostni skupini.

### **Druga zdravila in zdravilo Tenkasi**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če boste dobili učinkovino za redčenje krvi, imenovano nefrakcionirani heparin, zdravniku povejte, če ste v zadnjih 5 dneh (120 urah) dobili zdravilo Tenkasi.

Zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (peroralne antikoagulate, npr. kumarinski antikoagulanti). Zdravilo Tenkasi lahko vpliva na laboratorijske teste ali osebni diagnostični test, ki meri strjevanje krvi (INR), in povzroči lažne rezultate do 12 ur po infuziji.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste dobili to zdravilo.

Tega zdravila med nosečnostjo ne smete dobivati, razen če so pričakovane koristi večje, kot je tveganje za otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Tenkasi povzroča omotičnost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

## **3. Kako boste dobili zdravilo Tenkasi**

Zdravilo Tenkasi je na voljo kot zdravilo Tenkasi 400 mg in zdravilo Tenkasi 1200 mg. Zdravili se razlikujeta v količini oritavancina na vialo, trajanju infuzije in navodilom za pripravo za dajanje zdravila.

Zdravilo Tenkasi 400 mg vam bosta previdno dala zdravnik ali sestra v obliki infuzije (kapanja) v veno.

Priporočeni odmerek zdravila Tenkasi pri odraslih je ena 3-urna infuzija 1200 mg v veno (kar ustreza 3 vialam po 400 mg).

Za pediatrične bolnike, stare 3 mesece in več, bo priporočeni odmerek zdravila Tenkasi izračunan glede na telesno maso in starost: ena infuzija 15 mg za vsak kg telesne mase aplicirana v veno v 3 urah (največ 1200 mg). Za nadaljnje podrobnosti glejte poglavje 6.

### **Če dobite večji odmerek zdravila Tenkasi, kot bi smeli**

Vaš zdravnik se bo odločil o tem, kako vas bo zdravil, vključno z ustavitvijo zdravljenja in spremljanje bolezenskih znakov.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če se pojavi reakcija na infuzijo, ki lahko vključuje katerega od naslednjih simptomov:**

- rdečica na obrazu in zgornjem delu telesa, koprivnica, srbenje in/ali izpuščaj
- sopenje
- kratka sapa
- oteklina okoli žrela ali pod kožo, ki se razvije v kratkem času
- tresenje ali drgetanje
- hiter ali šibek utrip
- bolečina ali stiskanje v prsnem košu
- znižanje krvnega tlaka (zaradi česar se lahko počutite slabotni ali omotični)

Takšne reakcije so lahko življenje ogrožajoče.

Drugi neželeni učinki se pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

**Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)**

- zmanjšano število rdečih krvnih celic in znižanje hemoglobina pod normalno vrednost
- vrtoglavica
- glavobol
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- driska
- zaprtje
- bolečina ali draženje na mestu dajanja injekcije
- srbenje, kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah
- povišane vrednosti jetrnih encimov (spremenjene vrednosti jetrnih testov)
- razbijanje ali hitro utripanje srca
- slabšanje okužbe ali pojav nove okužbe na drugem mestu na koži
- otekel, rdeč predel kože ali pod kožo, ki je na otip vroč in občutljiv
- kopičenje gnoja pod kožo

**Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)**

- povišana raven eozinofilcev, vrste belih krvnih celic (eozinofilija)
- nizek krvni sladkor
- visoke ravni sečne kisline v krvi
- zvišane ravni bilirubina v krvi
- hud izpuščaj
- vročinski oblivi
- vnetje okoli tetive (tenosinovitis);
- kostna okužba, ki jo povzroča bakterija (osteomielitis)
- zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitopenija)
- bolečina v trebuhu
- bolečina v prsnem košu
- zvišana telesna temperatura
- kratka sapa

**Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1000 bolnikov)**

- glavobol, utrujenost, zaspanost, ki so lahko znaki pomanjkanja kisika v telesu (hipoksija);

- bolečina v hrbtu
- bolečina v vratu
- mrzlica
- tremor (tresavica).

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih so podobni tistim pri odraslih. Neželeni učinki, ki so jih opazili samo pri pediatričnih bolnikih, so: razdražljivost, spremembe v EKG srca (prehodne, asimptomatske in niso povezane z drugimi nepravilnostmi EKG), okužba črevesja (kolitis povzročen s *Clostridioides difficile*).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Tenkasi**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial za kratico EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj bi čas shranjevanja ne bil daljši od 12 ur pri 25 °C in 24 ur pri 2 °C do 8 °C za zdravilo Tenkasi, razredčeno v vreči za intravensko infuzijo s 5 % glukozo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Tenkasi**

- Učinkovina je oritavancin. Ena viala vsebuje 400 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.
- Drugi sestavini zdravila sta manitol in fosforna kislina (za uravnavanje pH).

#### **Izgled zdravila Tenkasi in vsebina pakiranja**

- Zdravilo Tenkasi je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
- Zdravilo Tenkasi je bel do umazano bel prašek v 50 ml stekleni viali.
- Zdravilo Tenkasi je na voljo v pakiranjih s 3 vialami.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Zdravilo Tenkasi je namenjeno intravenskemu (i.v.) dajanju po rekonstituciji in redčenju.

Zdravilo Tenkasi je treba pripraviti po aseptičnem postopku.

Obstajata dve zdravili, ki vsebujeta oritavancin (zdravilo Tenkasi 400 mg in zdravilo Tenkasi 1200 mg):

- na voljo sta v dveh različnih jakostih oritavancina,
- imata različen priporočen čas trajanja infuzije,
- zdravili imata različen način priprave, vključno z različnim načinom rekonstitucije, redčenja in združljivosti topil.

Rekonstituirati in razredčiti je treba tri vial zdravila Tenkasi 400 mg, da pripravite en i.v. odmerek 1200 mg za enkratno dajanje. Prašek se rekonstituira s sterilno vodo za injekcije, dobljeni koncentrat pa se pred uporabo razredči v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo. Tako rekonstituirana raztopina kot razredčena raztopina za infuzijo morata biti bistri, brezbarvni do svetlorumeni raztopini. Parenteralna zdravila je treba po rekonstituciji in pred uporabo vizualno pregledati, ali vsebujejo delce. Priprava zdravila Tenkasi mora potekati po aseptičnih postopkih.

**Odrasli**

Rekonstituirati in razredčiti je treba tri vial zdravila Tenkasi 400 mg, da pripravite en i.v. odmerek 1200 mg za enkratno dajanje.

*Rekonstitucija:* Za rekonstitucijo treh vial zdravila Tenkasi 400 mg je treba uporabljati aseptično tehniko.

- S sterilno injekcijsko brizgo je treba vsaki viali dodati 40 ml sterilne vode za injekcije, da dobimo raztopino s koncentracijo 10 mg/ml na vialo.
- Da se tekočina na peni preveč, je treba sterilno vodo za injekcije dodajati previdno vzdolž sten vial.
- Vsako vialo je treba nežno zavrteti, da se tekočina ne peni in da se zagotovi popolna rekonstitucija praška zdravila Tenkasi v raztopini.

Rekonstituirano raztopino nadalje takoj razredčite v vreči za intravensko infuzijo z glukozo (5-%).

*Redčenje:* Za eno 1200 mg i.v. infuzijo je treba razredčiti tri rekonstituirane viale. Za redčenje je dovoljeno uporabljati le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W).

*Redčenje:*

- Iz 1.000 ml vreče za intravensko infuzijo D5W izvlecite 120 ml tekočine in jo zavrzite.
- Iz vsake od treh rekonstituiranih vial izvlecite 40 ml in vsebino vnesite v vrečo za intravensko infuzijo D5W, da dobite volumen vreče 1.000 ml. Tako dobite koncentracijo oritavancina 1,2 mg/ml. Za pripravo na dajanje uporabite PP (polipropilenske) ali PVC (polivinilkloridne) vreče.

Uporaba pri pediatrični populaciji (stari od 3 mesecev do < 18 let):

Potreben odmerek oritavancina izračunajte glede na bolnikovo maso (ena enkratna infuzija 15 mg/kg aplicirana intravensko v 3 urah).

Določite število vial oritavancina, ki jih potrebuje bolnik (vsaka viala vsebuje količino oritavancinijevega difosfata, ki ustreza 400 mg oritavancina)

*Rekonstitucija:*

- S sterilno injekcijsko brizgo je treba vsaki viali dodati 40 ml vode za injekcije, da dobimo raztopino s koncentracijo 10 mg/ml na vialo.
- Da se tekočina na peni preveč, je treba vodo za injekcije dodajati previdno vzdolž sten vial.
- Vsako vialo je treba nežno zavrteti, da se tekočina ne peni in da se zagotovi popolna rekonstitucija praška v raztopini.

*Redčenje:* Za redčenje je dovoljeno uporabljati le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W). Za redčenje se ne sme uporabljati raztopine natrijevega klorida.

*Redčenje:*

S sterilno injekcijsko brizgo izvlecite potrebno količino oritavancina in jo dodajte v IV vrečo, ki vsebuje sterilni D5W (prosimo, glejte Preglednico 4 za ustrezni primer). Velikost IV vreče bo temeljila na skupnem apliciranem volumnu. Za majhne količine se lahko uporabi črpalka za brizgo.

**Preglednica 6: 15 mg/kg oritavancina: 3-urna infuzija (v koncentraciji 1,2 mg/ml)**

| Bolnikova telesna masa (kg) | Izračunan odmerek oritavancina (mg) | Celoten volumen infuzije (ml) | Volumen rekonstituiranega oritavancina (ml) | Volumen D5W, ki se ga doda v IV vrečo (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 |

Izračuni

1) Uporabite bolnikovo dejansko telesno maso – ZAOKROŽITE SAMO NA NAJBЛИŽJE CELO ŠTEVILO

2) Odmerek: masa (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (največji odmerek 1200 mg)

3) Skupni volumen infuzije: odmerek (mg) ÷ 1,2 mg/ml = \_\_\_\_\_ ml

4) Volumen rekonstituiranega oritavancina: odmerek (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ ml

5) Volumen D5W za dodajanje v IV vrečo: skupni volumen infuzije (C) – volumen rekonstituiranega oritavancina (D) = \_\_\_\_\_ ml

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj bi čas shranjevanja ne bil daljši od 12 ur pri 25 °C in 24 ur pri 2 do 8 °C za zdravilo Tenkasi, razredčeno v vreči za intravensko infuzijo z glukozo, razen če je rekonstitucija ali redčenje potekalo pod nadziranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

## Navodilo za uporabo

### Tenkasi 1200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje oritavancin

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tenkasi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tenkasi
3. Kako boste dobili zdravilo Tenkasi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tenkasi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Tenkasi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tenkasi je antibiotik ki vsebuje učinkovino oritavancin. Oritavancin je vrsta antibiotika (lipoglikopeptidni antibiotik), ki lahko ubije nekatere bakterije ali ustavi njihovo rast. Zdravilo Tenkasi se uporablja za zdravljenje okužb kože in tkiv pod kožo. Namenjeno je samo odraslim.

Zdravilo Tenkasi se lahko uporablja le za zdravljenje okužb, ki jih povzročijo grampozitivne bakterije. Pri sumu na mešane okužbe z drugimi bakterijami vam bo zdravnik dal drug ustrezni antibiotik skupaj z zdravilom Tenkasi.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tenkasi

##### Zdravila Tenkasi vam ne smejo dati

- če ste alergični na oritavancin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če se pričakuje, da boste morda morali prejeti zdravilo za redčenje krvi nefrakcioniran natrijev heparinat v roku 5 dni (120 ur) po odmerku zdravila Tenkasi.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Tenkasi se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste že kdaj imeli alergijsko reakcijo na drugi glikopeptidni antibiotik (kot sta vankomicin in telavancin)
- ste med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem v preteklosti dobili hudo drisko.
- imate ali obstaja sum, da imate kostno okužbo, ki jo povzroča bakterija (osteomielitis). Vaš zdravnik vas bo zdravil, kot je potrebno
- imate ali sumite, da imate boleč ognojek na koži (absces). Zdravnik vas bo po potrebi zdravil.

Intravensko infundiranje zdravila Tenkasi lahko povzroči redečico na zgornjem delu telesa, koprivnico, srbenje in/ali izpuščaj. Opazili so tudi reakcije, ki so lahko znaki hipoksije (pomanjkanje kisika) in so povezane z infundiranjem, za katere je značilna bolečina v prsnem košu, nelagodje v prsnem košu, mrzlica, tremor (tresavica), bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, oteženo dihanje, bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura in glavobol, utrujenost ter zaspanost.

Če se pri vas pojavijo takšne reakcije, se bo zdravnik morda odločil za zaustavitev ali upočasnitev infundiranja.

Zdravilo Tenkasi lahko vpliva na laboratorijske teste za merjenje strjevanja krvi in povzroči napačne odčitke.

Antibiotiki kot je Tenkasi uspešno zatirajo nekatere bakterije, proti drugim bakterijam ali glivam pa morda niso uspešni, zato lahko še naprej rastejo. To se imenuje razraščanje. Vaš zdravnik vas bo spremljal, če se to zgodi, in vas po potrebi zdravil.

Po tem, ko boste dobili zdravilo Tenkasi, se lahko na drugem mestu na koži pojavi nova okužba. Vaš zdravnik vas bo spremljal in v tem primeru zdravil, kot je potrebno.

### **Otroci in mladostniki**

Otroci in mladostniki, stari manj kot 18 let, ne smejo uporabljati zdravila Tenkasi.

### **Druga zdravila in zdravilo Tenkasi**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če boste dobili učinkovino za redčenje krvi, imenovano nefrakcionirani heparin, zdravniku povejte, če ste v zadnjih 5 dneh (120 urah) dobili zdravilo Tenkasi.

Zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete zdravila za preprečevanje strjevanja krvi (peroralne antikoagulate, npr. kumarinski antikoagulanti). Zdravilo Tenkasi lahko vpliva na laboratorijske teste ali osebni diagnostični test, ki meri strjevanje krvi (INR), in povzroči lažne rezultate do 12 ur po infuziji.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste dobili to zdravilo.

Tega zdravila med nosečnostjo ne smete dobivati, razen če so pričakovane koristi večje, kot je tveganje za otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Tenkasi povzroča omotičnost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **Zdravilo Tenkasi vsebuje ciklodekstrin**

V viali zdravila Tenkasi 1200 mg je 2400 mg hidroksipropilbetadeksa, kar je ekvivalentno 9,6 mg/ml.

## **3. Kako boste dobili zdravilo Tenkasi**

Zdravilo Tenkasi je na voljo kot zdravilo Tenkasi 1200 mg in zdravilo Tenkasi 400 mg. Zdravili se razlikujeta po količini oritavancina na vialo, trajanju infuzije in navodilom za pripravo za dajanja zdravila.

Zdravilo Tenkasi 1200 mg vam bosta previdno dala zdravnik ali sestra v obliki infuzije (kapanja) v veno.

Priporočeni odmerki pri odraslih je ena 1-urna infuzija 1200 mg v veno.

### **Če dobite večji odmerek zdravila Tenkasi, kot bi smeli**

Vaš zdravnik se bo odločil o tem, kako vas bo zdravil, vključno z ustavitvijo zdravljenja in spremljanje bolezenskih znakov.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če se pojavi reakcija na infuzijo, ki lahko vključuje katerega od naslednjih simptomov:**

- rdečica na obrazu in zgornjem delu telesa, koprivnica, srbenje in/ali izpuščaj
- sopenje
- kratka sapa
- oteklina okoli žrela ali pod kožo, ki se razvije v kratkem času
- tresenje ali drgetanje
- hiter ali šibek utrip
- bolečina ali stiskanje v prsnem košu
- znižanje krvnega tlaka (zaradi česar se lahko počutite slabotni ali omotični)

Takšne reakcije so lahko življenje ogrožajoče.

Drugi neželeni učinki se pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

**Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)**

- zmanjšano število rdečih krvnih celic in znižanje hemoglobina pod normalno vrednost
- vrtoglavica
- glavobol
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- driska
- zaprtje
- bolečina ali draženje na mestu dajanja injekcije
- srbenje, kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah
- povišane vrednosti jetrnih encimov (spremenjene vrednosti jetrnih testov)
- razbijanje ali hitro utripanje srca
- slabšanje okužbe ali pojav nove okužbe na drugem mestu na koži
- otekel, rdeč predel kože ali pod kožo, ki je na otip vroč in občutljiv
- kopičenje gnoja pod kožo

**Občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov)**

- povišana raven eozinofilcev, vrste belih krvnih celic (eozinofilija)
- nizek krvni sladkor
- visoke ravni sečne kisline v krvi
- zvišane ravni bilirubina v krvi
- hud izpuščaj
- vročinski oblivi
- vnetje okoli tetive (tenosinovitis);
- kostna okužba, ki jo povzroča bakterija (osteomielitis)
- zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitopenija)
- bolečina v trebuhu
- bolečina v prsnem košu
- zvišana telesna temperatura
- kratka sapa

**Redki neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 1000 bolnikov)**

- glavobol, utrujenost, zaspanost, ki so lahko znaki pomanjkanja kisika v telesu (hipoksija);
- bolečina v hrbtu
- bolečina v vratu
- mrzlica
- tremor (tresavica).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Tenkasi**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial za kratico EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Razredčeno raztopino je potrebno uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in razmere med uporabo odgovoren uporabnik. V normalnih okoliščinah ti ne smejo biti daljši od 4 ure pri pogojih hranjenja pri 25 °C in 12 ur pri pogojih hranjenja od 2 °C -8 °C za zdravilo Tenkasi v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Tenkasi**

- Učinkovina je oritavancin. Viala vsebuje 1200 mg oritavancina v obliki oritavancin difosfata.
- Druge sestavine zdravila so hidroksipropilbetadeks (glejte poglavje 2 “Zdravilo Tenkasi vsebuje ciklodekstrin”), manitol, fosforna kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

### **Izgled zdravila Tenkasi in vsebina pakiranja**

- Zdravilo Tenkasi je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
- Zdravilo Tenkasi je bel do umazano bel do roza prašek v 50 ml stekleni viali.
- Zdravilo Tenkasi je na voljo v pakiranjih z 1 vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

A. Menarini - Industrie Farmaceutiche Riunite -  
s.r.l.

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

Tel: +39-055 56801

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Zdravilo Tenkasi je namenjeno intravenskemu (i.v.) dajanju po rekonstituciji in redčenju.

Zdravilo Tenkasi je treba pripraviti po aseptičnem postopku.

Obstajata dve zdravili, ki vsebujeta oritavancin (zdravilo Tenkasi 400 mg in zdravilo Tenkasi 1200 mg):

- na voljo sta v dveh različnih jakostih oritavancina,
- imata različen priporočen čas trajanja infuzije,
- imata različen način priprave, vključno z različnim načinom rekonstitucije, redčenja in združljivosti topil.

Natančno upoštevajte priporočena navodila za vsako zdravilo.

Vialo zdravila Tenkasi 1200 mg je najprej potrebno rekonstruirati in razredčiti z namenom, da se pripravi enkratni 1200 mg i.v. odmerek. Prašek se rekonstituirata s sterilno vodo za injekcije, dobljeni koncentrat pa se pred uporabo razredči v vreči za intravensko infuzijo s 5-% glukozo ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. Tako rekonstituirana raztopina kot razredčena raztopina za infuzijo morata biti bistri, brezbarvni do roza obarvani raztopini. Parenteralna zdravila je treba po rekonstituciji in pred uporabo vizualno pregledati, ali vsebujejo delce.

Priprava zdravila Tenkasi mora potekati po aseptičnih postopkih.

**Rekonstitucija:**

- S sterilno injekcijsko brizgo je treba viali dodati 40 ml sterilne vode za injekcije, da dobimo raztopino s koncentracijo 30 mg/ml na vialo.
- Da se tekočina na peni preveč, je treba sterilno vodo za injekcije dodajati previdno vzdolž sten vial.
- Vialo je treba nežno zavrteti, da se tekočina ne peni in da se zagotovi popolna rekonstitucija praška zdravila Tenkasi v raztopini.

**Redčenje:** Za redčenje je dovoljeno uporabljati le vreče za intravensko infuzijo s 5-% glukozo (D5W) ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida.

**Redčenje:**

- Iz 250 ml vreče za intravensko infuzijo D5W ali 0,9 % raztopine natrijevega klorida izvlecite 40 ml tekočine in jo zavrzite.
- Iz rekonstituirane viala izvlecite 40 ml in vsebino vnesite v vrečo za intravensko infuzijo D5W ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida, da dobite volumen vreče 250 ml. Tako dobite koncentracijo oritavancina 4,8 mg/ml. Za pripravo za dajanje uporabite PP (polipropilenske) ali PVC (polivinilkloridne) vreče.

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj bi čas shranjevanja ne bil daljši od 4 ur pri 25 °C in 12 ur pri 2 °C do 8 °C za zdravilo Tenkasi, razredčeno v vreči za intravensko infuzijo z glukozo ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida.