

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller oritavancindifosfat som motsvarar 400 mg oritavancin.

Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen 10 mg oritavancin.

Efter spädning innehåller 1 ml av infusionsvätskan, lösningen 1,2 mg oritavancin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tenkasi är avsett för behandling av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI) hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 3 månader och äldre (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

1 200 mg administreras som engångsdos via intravenös infusion under 3 timmar.

Pediatrika patienter i åldern 3 månader till < 18 år

15 mg/kg administreras som engångsdos via intravenös infusion under 3 timmar (maximalt 1 200 mg).

Se tabell 1 för relevant exempel, och avsnitt 6.6 för ytterligare information.

Tabell 1: Oritavancindos 15 mg/kg kroppsvikt, 3 timmars infusionstid (koncentration 1,2 mg/ml)

Patientens vikt (kg)	Beräknad oritavancindos (mg)	Total infusionsvolym (ml)	Volym av rekonstituerat oritavancin (ml)	Volym av glukos 5 % för infusion att tillsätta i intravenös påse (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

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns mycket begränsade tillgängliga data avseende patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen av oritavancin (se avsnitt 5.2), men försiktighet bör iaktas vid förskrivning av oritavancin till patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Oritavancin avlägsnas inte från blodet vid hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 5.2). Farmakokinetiken för oritavancin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har inte utvärderats, men baserat på farmakokinetiska parametrar förväntas svårt nedsatt leverfunktion inte påverka exponeringen för oritavancin. Därför krävs ingen dosjustering, men försiktighet ska iaktas när oritavancin ordineras för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för oritavancin för pediatrika patienter i åldern < 3 månader har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Det finns två läkemedel som innehåller oritavancin (Tenkasi 400 mg och 1 200 mg) som:

- tillhandahålls i olika styrkor av oritavancin
- har olika rekommenderade infusionstider
- har olika beredningsanvisningar, inklusive skillnader i beredning, spädning och kompatibla spädningsmedel.

Följ noggrant den rekommenderade doseringen (se avsnitt 4.2) och anvisningar om beredning och spädning för Tenkasi 400 mg före administrering (se avsnitt 6.6).

Var och en av de tre 400 mg injektionsflaskorna ska först beredas med 40 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. De beredda lösningarna ska dras upp och tillsättas i en 1 000 ml intravenös påse med glukos 5 % för intravenös infusion under 3 timmar (se avsnitt 6.6).

Endast glukos 5 % för infusion ska användas för spädning. Natriumkloridlösning får inte användas för spädning (se avsnitt 6.2).

För relevant information för det andra oritavancininnehållande läkemedlet, se Tenkasi 1 200 mg.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av intravenöst ofraktionerat heparinnatrium är kontraindicerad i 120 timmar (5 dagar) efter administrering av oritavancin, eftersom analysresultat för den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) kan förbli falskt förhöjda i upp till 120 timmar efter administrering av oritavancin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock har rapporterats vid användningen av oritavancin. Om en akut överkänslighetsreaktion uppstår under infusionen av oritavancin ska oritavancin omedelbart avbrytas och lämplig stödjande behandling ska sättas in.

Inga data finns tillgängliga om korsreaktivitet mellan oritavancin och andra glykopeptider, däribland vankomycin. Före användning av oritavancin är det viktigt att noggrant undersöka om patienten har haft tidigare överkänslighetsreaktioner mot glykopeptider (t.ex. vankomycin, telavancin). På grund av möjlig korsöverkänslighet ska patienter med en överkänslighetshistorik mot glykopeptider noggrant övervakas under och efter infusionen.

Infusionsrelaterade reaktioner

Oritavancin ges via intravenös infusion under 3 timmar för att minimera risken för infusionsrelaterade reaktioner. Intravenösa infusioner av oritavancin kan orsaka reaktioner såsom rodnad på överkroppen, urtikaria, pruritus och/eller utslag. Infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av bröstsmärta, obehagskänsla i bröstet, frossa, tremor, ryggsmärta, nacksmärta, dyspné, hypoxi, magsmärta och feber har observerats vid användning av oritavancin, bl.a. efter administrering av mer än en dos oritavancin under en behandlingsperiod. Om reaktioner uppstår kan dessa symtom upphöra om man avbryter eller saktar ned infusionen (se avsnitt 4.8).

Behov av ytterligare antibakteriella medel

Oritavancin är endast aktivt mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks ska oritavancin administreras samtidigt med lämpliga antibakteriella medel.

Samtidig användning av warfarin

Oritavancin har visats förlänga värdena PT (protrombintid) och INR (international normalized ratio) artificiellt i upp till 12 timmar, vilket gör övervakningen av antikoagulerings effekten av warfarin opålitlig i upp till 12 timmar efter en dos av oritavancin.

Interferens med koagulationsanalyser

Oritavancin har visat sig störa vissa koagulationstester i laboratorier (se avsnitt 4.3 och 4.5). Koncentrationer av oritavancin som har detekterats i blodet hos patienter efter administrering av en enkel dos har visat sig artificiellt förlänga:

- aPTT i upp till 120 timmar,
- PT och INR i upp till 12 timmar,
- aktiverad koagulationstid (ACT) i upp till 24 timmar
- koagulationstid för kiseldioxid (SCT) i upp till 18 timmar, samt

- Dilute Russell's Viper Venom Test (DRVVT) i upp till 72 timmar.

Dessa effekter härrör från oritavancin som binder till och förhindrar effekten av fosfolipidreagenserna, som aktiverar koagulering i vanligt förekommande koagulationsanalyser i laboratorier. För patienter som kräver aPTT-övervakning inom 120 timmar från att ha fått oritavancindosen kan man överväga en icke-fosfolipidberoende koagulationsanalys, t.ex. en Faktor Xa-analys (kromogenisk) eller ett alternativt antikoagulantium som inte kräver aPTT-övervakning.

Kromogenisk Faktor Xa-analys, trombintidsanalys (TT) och analyser som används för att diagnostisera heparininducerad trombocytopeni (HIT) påverkas inte av oritavancin. *In vitro* påverkade inte 46,6 µg/ml oritavancin en analys för aktiverad C-proteinresistens (APCR), vilket tyder på att det finns en liten sannolikhet för att oritavancin stör detta test. Men APCR är ett fosfolipidbaserat test och det kan inte uteslutas att högre koncentrationer av oritavancin, som kan förekomma under klinisk användning, kan störa det här testet.

Ingen effekt av oritavancin på koagulationssystem *in vivo* observerades i icke-kliniska eller kliniska studier.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för oritavancin och kan variera i allvarlighetsgrad från lätt till livshotande diarré. Det är därför viktigt att överväga den här diagnosen för patienter som får diarré efter att ha administrerats oritavancin (se avsnitt 4.8). I en sådan situation ska stödjande åtgärder tillsammans med administrering av specifik behandling av *Clostridioides difficile* övervägas.

Superinfektion

Användning av antibakteriella läkemedel kan öka risken för överväxt av okänsliga mikroorganismer. Om en superinfektion uppstår ska lämpliga åtgärder vidtas.

Osteomyelit

I kliniska fas 3 ABSSSI-studier rapporterades fler fall av osteomyelit i armen som behandlades med oritavancin än i armen som behandlades med vankomycin (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på osteomyelit efter administrering av oritavancin. Om man misstänker eller diagnostiserar osteomyelit ska lämplig alternativ antibakteriell behandling sättas in.

Abscess

I kliniska fas 3-studier rapporterades något fler fall av nya abscesser bland oritavancin-behandlade patienter än bland vankomycin-behandlade patienter (4,6 % respektive 3,4 %) (se avsnitt 4.8). Om nya abscesser uppstår ska lämpliga åtgärder vidtas.

Begränsningar i kliniska data

I de två stora studierna av ABSSSI behandlades endast infektionstyperna cellulit, abscesser och sårinfektion. Andra typer av infektioner har inte studerats. Det finns begränsad erfarenhet i kliniska studier av patienter med bakteriemi, perifer vaskulär sjukdom eller neutropeni, av patienter med nedsatt immunförsvar, av patienter som är > 65 år, av patienter med svårt nedsatt njurfunktion och av infektioner orsakade av *Streptococcus pyogenes*.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som metaboliseras av cytokrom P450

En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes på friska studiedeltagare (n=16) där man utvärderade den samtida administreringen av en enstaka 1 200 mg oritavancindos med undersökningssubstrat för flera CYP450-enzym. Oritavancin konstaterades vara en ospecifik, svag inhibitor (CYP2C9 och CYP2C19) eller en svag inducerare (CYP3A4 och CYP2D6) av flera CYP-isoformer.

Försiktighet bör iaktas när oritavancin administreras samtidigt med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som huvudsakligen metaboliseras av en av de påverkade CYP450-enzymerna (t.ex. warfarin), eftersom samtidig administrering kan öka (t.ex. för CYP2C9-substrat) eller minska (t.ex. för CYP2D6-substrat) koncentrationerna av läkemedlet med smalt terapeutiskt intervall. Patienter ska noggrant övervakas avseende tecken på toxicitet eller utebliven effekt om de har fått oritavancin samtidigt som de får en potentiellt påverkad förening (t.ex. ska patienten övervakas avseende blödning om patienten får oritavancin och warfarin samtidigt) (se avsnitt 4.4). En studie för att bedöma läkemedelsinteraktionen av en enstaka 1 200 mg oritavancindos på farmakokinetiken för S-warfarin efter en enstaka dos utfördes på 36 friska studiedeltagare. Farmakokinetiken för S-warfarin utvärderades efter en enstaka 25 mg warfarindos administrerad ensam, eller administrerad vid start av, 24 eller 72 timmar efter en enstaka 1 200 mg oritavancindos. Resultaten visade att oritavancin inte hade någon effekt på AUC och C_{max} för S-warfarin.

Interaktioner med laboratorieanalyser (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Oritavancin binder till och förhindrar verkan av fosfolipidreagenserna som aktiverar koagulation i vanliga koagulationstester i laboratorier. Koncentrationer av oritavancin som uppnås i blodet efter en dos på 1 200 mg kan ge falskt förhöjda resultat i vissa laborietester (se tabell 2).

Tabell 2: Koagulationstester som påverkas av oritavancin

Analys	Varaktighet för störning
Protrombintid (PT)	Upp till 12 timmar
International normalized ratio (INR)	Upp till 12 timmar
Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)	Upp till 120 timmar
Aktiverad koagulationstid (ACT)	Upp till 24 timmar
Koagulationstid för kiseldioxid (SCT)	Upp till 18 timmar
Dilute Russell's viper venom time (DRVVT)	Upp till 72 timmar

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användningen av oritavancin i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Tenkasi under graviditet såvida inte tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med oritavancin.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att oritavancin utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). Det är okänt om oritavancin/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Tenkasi efter att man tagit hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier har visat att det inte finns några belägg för nedsatt fertilitet på grund av oritavancin vid de högsta administrerade koncentrationerna. Däremot finns inga data om effekterna av oritavancin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tenkasi har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma och detta kan ha en effekt på framförande av fordon och användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 5\%$) var: illamående, överkänslighetsreaktioner, reaktioner vid infusionsstället och huvudvärk. Den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen var cellulit (1,1 %). De vanligaste rapporterade orsakerna för behandlingsavbrott var cellulit (0,4 %) och osteomyelit (0,3 %). Kvinnliga patienter har en högre rapporterad frekvens av biverkningar än manliga patienter.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar av oritavancin från de poolade kliniska fas 3 ABSSSI-studierna med engångsdos av oritavancin är listade efter klassificering av organsystem i tabellen nedan.

Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Frekvens av biverkningar efter klassificering av organsystem

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Vanliga	Cellulit, abscess (i extremitet och subkutant)
	Mindre vanliga	Osteomyelit
Blodet och lymfsystemet		
	Vanliga	Anemi
	Mindre vanliga	Eosinofili, trombocytopeni
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Överkänslighet (se avsnitt 4.3 och 4.4), anafylaktisk reaktion
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition		
	Mindre vanliga	Hypoglykemi, hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet		
	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Sällsynta	Tremor*
Hjärtat		
	Vanliga	Takykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mindre vanliga	Bronkospasm, väsande andning, dyspné*
	Sällsynta	Hypoxi*

Magtarmkanalen		
	Vanliga	Illamående, kräkning, diarré, förstoppning
	Mindre vanliga	Magsmärt*
Lever och gallvägar		
	Vanliga	Onormal leverfunktionsanalys (ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas)
	Mindre vanliga	Ökat bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad		
	Vanliga	Urtikaria, utslag, pruritus
	Mindre vanliga	Leukocytoklastisk vaskulit, angioödem, erythema multiforme, rodnad
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Vanliga	Myalgi
	Mindre vanliga	Tenosynovit
	Sällsynta	Ryggsmärta*, nacksmärta*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Vanliga	Reaktioner vid infusionsstället**
	Mindre vanliga	Bröstmärta*, pyrexia*
	Sällsynta	Obehagskänsla i bröstet*, frossa*

*Dessa reaktioner kan vara infusionsrelaterade (se avsnitt 4.4)

**Reaktioner vid infusionsstället innefattar: flebit vid infusionsstället, erytem på infusionsstället, extravasering, induration, pruritus, utslag, perifert ödem.

Pediatrisk population

Säkerhetsbedömningen hos pediatriska patienter baseras på data från en studie där 38 patienter i åldern 3 månader till 18 år med misstänkt eller bekräftad grampositiv bakteriell infektion fick Tenkasi. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos dessa 38 patienter jämförbar med den som observerades hos den vuxna populationen. Följande biverkningar som inte rapporterats i tabell 3 hos vuxna patienter har observerats hos högst 1 pediatrisk patient: irritabilitet, QT-förlängning på EKG (övergående, asymtomatisk och inte associerad med andra avvikelser på EKG), *Clostridioides difficile*-kolit (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Det fanns inga fall av oavsiktlig överdosering av oritavancin i det kliniska programmet som bestod av 3 017 patienter som behandlades med oritavancin.

Oritavancin avlägsnas inte från blodet vid hemodialys. Vid överdos ska stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA05

Verkningsmekanism

Oritavancin har tre verkningsmekanismer: (i) hämning av transglykosyleringssteget (polymerisering) i cellväggssyntesen genom bindning till peptidoglykanprekursorers stampeptid; (ii) hämning av transpeptideringssteget (korsbindande) i cellväggssyntesen genom bindning till de peptidbindande delarna av cellväggen; och (iii) upplösning av bakteriella membranets struktur, vilket leder till depolarisering, permeabilisering och snabb celldöd.

Resistens

Gramnegativa organismer är naturligt resistent mot alla glykopeptider, däribland oritavancin.

Resistens mot oritavancin observerades *in vitro* i vankomycinresistent isolat av *Staphylococcus aureus*. Det finns ingen känd korsresistens mellan oritavancin och antibiotika som inte tillhör glykopeptidklassen.

Oritavancin uppvisar minskad *in vitro*-aktivitet mot vissa grampositiva organismer av släktet *Lactobacillus*, *Leuconostoc* och *Pediococcus* som är naturligt resistent mot glykopeptider.

Brytpunkter i känslighetsanalyser

Brytpunkter för minsta hämmandekoncentrationer (MIC) etablerade av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) är följande:

Tabell 4. Tolkningskriterier för känslighet avseende Oritavancin

Organismer	MIC-brytpunkter (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> (grupp A, B, C, G)	0,25	0,25
Viridansstreptokocker (endast <i>S. anginosus</i> -gruppen)	0,25	0,25

S = Känsliga, R = Resistent

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

Oritavancins förhållande mellan arean under kurvan för koncentration över tid (AUC) och den minsta hämmandekoncentrationen (MIC) för den infekterande organismen har visats vara den parameter som bäst korrelerar med effekten.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekten har visats i kliniska studier mot följande patogener som var känsliga för oritavancin *in vitro*.

Grampositiva mikroorganismer:

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener även om *in vitro*-studier antyder att de skulle vara känsliga för oritavancin i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

- Betahemolytiska streptokocker grupp G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Pediatrisk population

Tenkasi har utvärderats hos pediatriska patienter med ABSSSI i en öppen fas 1 multicenterstudie som inkluderade 38 patienter i åldern 3 månader till < 18 år som hade fått oritavancin. Dess syfte var att utvärdera farmakokinetiken, säkerheten och tolerabiliteten av en intravenös (i.v.) infusion av oritavancin hos patienter med misstänkt eller bekräftad grampositiv bakteriell infektion som behandlats med vanliga antibiotika eller hos patienter som får perioperativ antibiotikaproylax. Det primära effektmåttet var ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC); sekundära effektmått är säkerhetsbedömning och andra farmakokinetiska parametrar.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Tenkasi för den pediatriska populationen i åldern 0 till < 3 månader för behandlingen av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oritavancin uppvisar linjär farmakokinetik vid en dos på upp till 1 200 mg. Den genomsnittliga ($\pm$ SD) högsta koncentrationen av oritavancin ($C_{\max}$) och AUC_{0-72} hos ABSSSI-patienter som får en engångsdos på 1 200 mg är 112 ($\pm$ 34,5) μ g/ml respektive 1 470 ($\pm$ 582) μ g•h/ml.

Distribution

Oritavancin är till cirka 85 % bundet till humana plasmaproteiner. Utifrån en populationsfarmakokinetisk analys beräknas populationens genomsnittliga totala distributionsvolym vara cirka 87,6 l, vilket indikerar att oritavancin i stor utstäckning distribueras ut i vävnaderna.

Koncentrationen (AUC_{0-24}) av oritavancin i var från hudblåsor var 20 % av koncentrationen i plasma efter en engångsdos på 800 mg hos friska patienter.

Metabolism

Inga metaboliter observerades i plasma eller galla hos hund och råttor som behandlats med oritavancin. Dessutom visade *in vitro*-studier med humana levermikrosomer att oritavancin inte metaboliseras.

Eliminering

Inga massbalansstudier har utförts på människa. Hos människa återfanns mindre än 1 % till 5 % av dosen som aktiv substans i avföring respektive urin efter två veckors provtagning, vilket indikerar att oritavancin långsamt utsöndras oförändrad.

Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden i plasma för oritavancin är 245 timmar (14,9 % CV) utifrån den populationsfarmakokinetiska analysen av ABSSSI-patienter som får en engångsdos på 1 200 mg. Populationens genomsnittliga totalclearance är beräknad till 0,445 l/h (27,2 % CV).

I en populationsfarmakokinetisk analys identifierades korrelationen mellan längd och clearance, där clearance ökade med ökande längd. Det är inte nödvändigt att ändra dosen utifrån patientens längd.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av oritavancin undersöktes i fas 3 ABSSSI-endosstudierna hos patienter med

normal njurfunktion, CrCL ≥ 90 ml/min (n=213), lätt nedsatt njurfunktion, CrCL 60–89 ml/min (n=59), måttligt nedsatt njurfunktion, CrCL 30–59 ml/min (n=22) och svårt nedsatt njurfunktion CrCL < 30 ml/min (n=3). En populationsfarmakokinetisk analys indikerade att nedsatt njurfunktion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av oritavancin. Inga särskilda studier med dialyspatienter har genomförts.

Dosjusteringar av oritavancin är inte nödvändiga för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Vid svårt nedsatt njurfunktion finns det otillräckliga data för att ge rekommendationer för dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken av oritavancin utvärderades i en studie med studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, n=20) och jämfördes med friska studiedeltagare (n=20) av samma kön, ålder och vikt. Det fanns inga relevanta förändringar i farmakokinetiken av oritavancin hos studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion.

Dosjusteringar av oritavancin är inte nödvändiga för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken av oritavancin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Effekter av ålder, vikt, kön och etnisk tillhörighet

En populations-PK-analys från fas 3 ABSSSI-endosstudierna på patienter indikerade att kön, ålder, vikt och etnisk tillhörighet inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av oritavancin. Ingen dosjustering är berättigad i dessa subpopulationer.

Pediatrisk population

En kompartmental populations-PK-analys visade att en dos på 15 mg/kg gav ett genomsnittligt modellhärlett AUC₀₋₇₂-värde som låg inom målintervall $^{(965-2095 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml})}$ för vuxna hos alla simulerade pediatrika grupper från 3 månader till < 18 år (se tabell 5).

Tabell 5: Modellhärledda farmakokinetiska parametrar för oritavancin [genomsnitt (SD)] för pediatrika patienter och vuxna enligt populations-PK-analys

<i>Population</i>	<i>AUC₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) genomsnitt (SD)</i>	<i>C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) genomsnitt (SD)</i>
Vuxna	1 530 (565)	138 (31,7)
12 till < 18 år	2 065,5 (408,23)	117,0 (25,09)
6 till < 12 år	1 766,9 (362,66)	107,4 (22,73)
2 till < 6 år	1 556,6 (319,32)	102,5 (21,11)
Från 3 månader till < 2 år	1 456,6 (309,24)	103,0 (21,19)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den primära biverkningen av administrering av oritavancin hos råtta och hund var en dosrelaterad ansamling av eosinofila korni vävnadsmakrofager inklusive hepatocyter, renala kortikala epitelceller, binjureceller och makrofager i det retikuloendoteliala systemet. Förekomsten av eosinofila korn uppstod inte efter administrering av en engångsdos och påverkade inte makrofagernas naturliga funktion *in vitro* markant på intracellulära nivåer som förväntat från en engångsdos på 1 200 mg.

Måttliga dosrelaterade ökningar av leverenzymerna (alanintransaminas och aspartattransaminas) observerades hos råtta och hund och var reversibla när behandlingen avslutades. Biokemiska förändringar associerade med njurfunktionen, däribland minskad urinspecifik densitet, minskat pH-

värde och något förhöjd blodureakväve och sporadiska ökningar av kreatinin sågs hos både råtta och hund efter två veckors behandling. Extramedullär hematopoies i mjälten observerades hos råtta. Detta histopatologiska fynd korrelerade med en förstörd och tyngre mjälte. Exponeringen hos råtta vid nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) var lägre till enbart lite högre än exponeringen hos människa utifrån AUC.

Histaminliknande infusionsreaktioner som följde omedelbart eller kort efter doseringen av oritavancin uppstod hos både råtta och hund. Dessa reaktioner associerades med mortalitet vid lägre doser hos hanråtta än hos honråtta i endosstudier. Däremot observerades inte samma könsrelaterade olikheter hos andra arter. Studier på neonatal råtta och hund i 30 dagar visade samma vävnadseffekter som de som sågs hos vuxna djur, inklusive känslighet för oritavancin-medierade histaminliknande infusionsreaktioner. Mortalitet observerades hos neonatal råtta vid något lägre doser än hos vuxen råtta.

En standardpanel med *in vitro*- och *in vivo*-analyser av den genotoxiska potentialen identifierade inga kliniskt relevanta fynd. Livstidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera karcinogeniciteten av oritavancin.

När läkemedlet administrerades intravenöst i doser upp till 30 mg/kg hade oritavancin ingen effekt på fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos han- och honråtta. Studier på dräktig råtta och kanin visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Det fanns inga belägg för att oritavancin passerar till placenta hos dräktig råtta. Exponeringen hos råtta vid NOAEL var lägre till enbart lite högre än exponeringen hos människa utifrån AUC.

Efter en enstaka intravenös infusion hos lakterande råtta utsöndrades radioaktivt märkt [¹⁴C]oritavancin i mjölken och återfanns hos diande ungar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Fosforsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Natriumkloridlösning får inte användas för spädning eftersom den är oförenlig med oritavancin i styrkan 400 mg och kan orsaka fällning av läkemedlet. Andra substanser, tillsatser eller andra läkemedel som är blandade i natriumkloridlösning för intravenös användning får därför inte tillsättas i oritavancin-injektionsflaskor för engångsbruk eller infunderas samtidigt genom samma intravenösa slang eller genom en gemensam intravenös port. Dessutom kan läkemedel som har ett basiskt eller neutralt pH-värde vara oförenliga med oritavancin (se avsnitt 6.6).

6.3 Hållbarhet

4 år

Efter beredning

Den beredda lösningen ska omedelbart spädas ytterligare i glukos 50 mg/ml (5 %) intravenös infusionspåse.

Efter spädning

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning. Efter utspädning i glukos 5 % intravenös infusionspåse ska produkten vanligtvis inte förvaras i mer än 12 timmar vid 25 °C och 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaskor av glas typ 1 med gummipropp och kapsyl av aluminium för engångsbruk.

Tre injektionsflaskor är förpackade i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast avsedd för engångsbruk. Tenkasi ska beredas med en aseptisk teknik.

Det finns två läkemedel som innehåller oritavancin (Tenkasi 400 mg och 1 200 mg) som:

- tillhandahålls i olika styrkor av oritavancin
- har olika rekommenderade infusionstider
- har olika beredningsanvisningar, inklusive skillnader i beredning, spädning och kompatibla spädningsmedel.

Följ noggrant de rekommenderade instruktionerna för varje läkemedel.

Tre Tenkasi 400 mg injektionsflaskor måste beredas och spädas för att förbereda en enstaka intravenös dos på 1 200 mg.

Pulvret måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor och koncentratet måste spädas med glukos 5 % intravenös infusionspåse före användning. Både den beredda lösningen och den utspädda lösningen för infusion ska vara en klar, färglös till blekgul lösning. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar efter beredningen.

Vuxna

Beredning:

- 40 ml sterilt vatten för injektionsvätskor ska tillsättas med en steril spruta vid beredning av varje injektionsflaska, så att varje injektionsflaska innehåller 10 mg/ml lösning.
- För att undvika överdriven skumbildning rekommenderas det att sterilt vatten för injektionsvätskor försiktigt ska tillsättas längs med injektionsflaskornas väggar.
- Varje injektionsflaska ska försiktigt snurras för att undvika skumbildning. Kontrollera att allt pulver är helt upplöst i vätskan.

Spädning: Tre beredda injektionsflaskor behövs för spädningen för administrering av en enstaka 1 200 mg intravenös infusion. Endast glukos 5 % för infusion intravenös påse ska användas för spädning. Natriumkloridlösning får inte användas för spädning (se avsnitt 6.2).

Spädning:

- Dra upp och kassera 120 ml från en 1 000 ml glukos 5 % för infusion intravenös påse.
- Dra upp 40 ml ur samtliga tre beredda injektionsflaskor och tillsätt det i glukos 5 % för infusion intravenösa påsen så att påsens volym på nytt blir 1 000 ml. Detta ger en koncentration på

1,2 mg/ml oritavancin. Påsar av PP (polypropen) eller PVC (polyvinylklorid) ska användas för förberedelse av administreringen.

Användning i den pediatriiska populationen (i åldern 3 månader till < 18 år)

Beräkna dosen av oritavancin som behövs baserat på patientens vikt (en enstaka infusion på 15 mg/kg administrerat intravenöst under 3 timmar).

Bestäm antalet injektionsflaskor med oritavancin som behövs för patienten (varje injektionsflaska innehåller oritavancindifosfat motsvarande 400 mg oritavancin).

Beredning:

- 40 ml vatten för injektionsvätskor ska tillsättas med en steril spruta vid beredning av varje injektionsflaska, så att varje injektionsflaska innehåller 10 mg/ml lösning.
- För att undvika överdriven skumbildning rekommenderas det att vatten för injektionsvätskor försiktigt ska tillsättas längs med injektionsflaskornas väggar.
- Varje injektionsflaska ska försiktigt snurras för att undvika skumbildning. Kontrollera att allt pulver är helt upplöst i vätskan.

Spädning: Endast glukos 5 % för infusion intravenös påse ska användas för spädning. Natriumkloridlösning får inte användas för spädning (se avsnitt 6.2).

Spädning:

Dra upp den nödvändiga volymen oritavancin med en steril spruta och tillsätt i den intravenösa påsen innehållande steril glukos 5 % för infusion (se tabell 6 för relevant exempel). Storleken på den intravenösa påsen kommer att baseras på den totala volym som administreras. För små volymer kan en sprutpump användas.

Tabell 6: 15 mg/kg oritavancin: 3-timmars infusion (koncentration på 1,2 mg/ml)

Patientens vikt (kg)	Beräknad oritavancindos (mg)	Total infusionsvolym (ml)	Volym av rekonstituerat oritavancin (ml)	Volym av glukos 5 % för infusion att tillsätta i intravenös påse (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

Beräkningar

- 1) Använd patientens faktiska vikt – AVRUNDA ENDAST TILL NÄRMASTE HELTAL
- 2) Dos: Vikt (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maximal dos 1 200 mg)
- 3) Total infusionsvolym: Dos (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Volym av rekonstituerat oritavancin: Dos (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Volym av glukos 5 % för infusion att tillsätta i intravenös påse: Total infusionsvolym (C) – Volym av rekonstituerat oritavancin (D) = _____ ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För relevant information för det andra oritavancininnehållande läkemedlet, se Tenkasi 1 200 mg.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/989/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 mars 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 13 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller oritavancindifosfat som motsvarar 1 200 mg oritavancin.

Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen 30 mg oritavancin.

Efter spädning innehåller 1 ml av infusionsvätskan, lösningen 4,8 mg oritavancin.

Hjälpämnen med känd effekt.

Varje injektionsflaska innehåller 2 400 mg hydroxietylacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt eller rosa pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tenkasi är avsett för behandling av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSI) hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

1 200 mg administreras som engångsdos via intravenös infusion under 1 timme.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns mycket begränsade tillgängliga data avseende patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen av oritavancin (se avsnitt 5.2), men försiktighet bör iaktas vid förskrivning av oritavancin till patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Oritavancin avlägsnas inte från blodet vid hemodialys. Hydroxietyl- β -cyclodextrin (HP β CD) elimineras nästan uteslutande genom njurarna via glomerulär filtration. Dess farmakokinetik hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion har inte utvärderats.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B)

(se avsnitt 5.2). Farmakokinetiken för oritavancin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har inte utvärderats, men baserat på farmakokinetiska parametrar förväntas svårt nedsatt leverfunktion inte påverka exponeringen för oritavancin. Därför krävs ingen dosjustering, men försiktighet ska iakttas när oritavancin ordineras för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för oritavancin för barn och ungdomar (< 18 år) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Det finns två läkemedel som innehåller oritavancin (Tenkasi 1 200 mg och 400 mg) som:

- tillhandahålls i olika styrkor av oritavancin
- har olika rekommenderade infusionstider
- har olika beredningsinstruktioner, inklusive skillnader i beredning, spädning och kompatibla spädningsmedel.

Följ noggrant den rekommenderade doseringen (se avsnitt 4.2) och anvisningarna för beredning och spädning för Tenkasi 1 200 mg före administrering (se avsnitt 6.6).

Den enstaka 1 200 mg injektionsflaskan ska först beredas med 40 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Den beredda lösningen ska dras upp och tillsättas i en 250 ml intravenös påse med glukos 5 % för infusion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för intravenös infusion under 1 timme (se avsnitt 6.2 och 6.6).

För relevant information för det andra oritavancininnehållande läkemedlet se Tenkasi 400 mg.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av intravenöst ofraktionerat heparinnatrium är kontraindicerad i 120 timmar (5 dagar) efter administrering av oritavancin eftersom analysresultat för den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) kan förbli falskt förhöjda i upp till 120 timmar efter administrering av oritavancin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock har rapporterats vid användningen av oritavancin. Om en akut överkänslighetsreaktion uppstår under infusionen av oritavancin ska oritavancin omedelbart avbrytas och lämplig stödjande behandling ska sättas in.

Inga data finns tillgängliga om korsreaktivitet mellan oritavancin och andra glykopeptider, däribland vankomycin. Före användning av oritavancin är det viktigt att noggrant undersöka om patienten har haft tidigare överkänslighetsreaktioner mot glykopeptider (t.ex. vankomycin, telavancin). På grund av möjlig korsöverkänslighet ska patienter med en överkänslighetshistorik mot glykopeptider noggrant övervakas under och efter infusionen.

Infusionsrelaterade reaktioner

Oritavancin ges via intravenös infusion under 1 timme för att minimera risken för infusionsrelaterade

reaktioner. Intravenösa infusioner av oritavancin kan orsaka reaktioner såsom rodnad på överkroppen, urtikaria, pruritus och/eller utslag. Infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av bröstsmärta, obehagskänsla i bröstet, frossa, tremor, ryggsmärta, nacksmärta, dyspné, hypoxi, magsmärta och feber har observerats vid användning av oritavancin, bl.a. efter administrering av mer än en dos oritavancin (1 200 mg) under en behandlingsperiod. Om reaktioner uppstår kan dessa symtom upphöra om man avbryter eller saktar ned infusionen (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Solubilisatorn HPβCD utsöndras i urinen. Clearance av HPβCD kan minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

Behov av ytterligare antibakteriella medel

Oritavancin är endast aktivt mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks ska oritavancin administreras samtidigt med lämpliga antibakteriella medel.

Samtidig användning av warfarin

Oritavancin har visats öka värdena PT (protrombintid) och INR (international normalized ratio) artificiellt i upp till 12 timmar, vilket gör övervakningen av antikoagulerings effekten av warfarin opålitlig i upp till 12 timmar efter en dos av oritavancin.

Interferens med koagulationsanalyser

Oritavancin har visat sig störa vissa koagulationstester i laboratorier (se avsnitt 4.3 och 4.5). Koncentrationer av oritavancin som har detekterats i blodet hos patienter efter administrering av en enkel dos har visat sig artificiellt förlänga eller öka:

- aPTT i upp till 120 timmar,
- PT och INR i upp till 12 timmar,
- aktiverad koagulationstid (ACT) i upp till 24 timmar
- koagulationstid för kiseldioxid (SCT) i upp till 18 timmar, samt
- Dilute Russell's Viper Venom Test (DRVVT) i upp till 72 timmar.

Dessa effekter härrör från oritavancin som binder till och förhindrar effekten av fosfolipidreagenserna, som aktiverar koagulering i vanligt förekommande koagulationsanalyser i laboratorier. För patienter som kräver aPTT-övervakning inom 120 timmar från att ha fått oritavancindosen kan man överväga en icke-fosfolipidberoende koagulationsanalys, t.ex. en Faktor Xa-analys (kromogenisk) eller ett alternativt antikoagulantium som inte kräver aPTT-övervakning.

Kromogenisk Faktor Xa-analys, trombintidsanalys (TT) och analyser som används för att diagnostisera heparininducerad trombocytopeni (HIT) påverkas inte av oritavancin. *In vitro* påverkade inte 46,6 µg/ml oritavancin en analys för aktiverad C-proteinresistens (APCR), vilket tyder på att det finns en liten sannolikhet för att oritavancin stör detta test. Men APCR är ett fosfolipidbaserat test och det kan inte uteslutas att högre koncentrationer av oritavancin, som kan förekomma under klinisk användning, kan störa det här testet.

Ingen effekt av oritavancin på koagulationssystem *in vivo* observerades i icke-kliniska eller kliniska studier.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för oritavancin och kan variera i allvarlighetsgrad från lätt till livshotande diarré. Det är därför viktigt att överväga den här diagnosen för patienter som får diarré efter att ha administrerats oritavancin (se avsnitt 4.8). I en sådan

situation ska stödjande åtgärder tillsammans med administrering av specifik behandling av *Clostridioides difficile* övervägas.

Superinfektion

Användning av antibakteriella läkemedel kan öka risken för överväxt av okänsliga organismer. Om en superinfektion uppstår ska lämpliga åtgärder vidtas.

Osteomyelit

I kliniska fas 3 ABSSSI-studier rapporterades fler fall av osteomyelit i armen som behandlades med oritavancin än i armen som behandlades med vankomycin (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på osteomyelit efter administrering av oritavancin. Om man misstänker eller diagnostiserar osteomyelit ska lämplig alternativ antibakteriell behandling sättas in.

Abscess

I kliniska fas 3-studier rapporterades något fler fall av nya abscesser bland oritavancin-behandlade patienter än bland vankomycin-behandlade patienter (4,6 % respektive 3,4 %) (se avsnitt 4.8). Om nya abscesser uppstår ska lämpliga åtgärder vidtas.

Begränsningar i kliniska data

I de två stora studierna av ABSSSI behandlades endast infektionstyperna cellulit, abscesser och sårinfektioner. Andra typer av infektioner har inte studerats. Det finns begränsad erfarenhet i kliniska studier av patienter med bakteriemi, perifer vaskulär sjukdom eller neutropeni, av patienter med nedsatt immunförsvar, av patienter som är > 65 år, av patienter med svårt nedsatt njurfunktion och av infektioner orsakade av *Streptococcus pyogenes*.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 2 400 mg hydroxietylpropylbetadex i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 9,6 mg/ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanter som metaboliseras av cytokrom P450

En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes på friska studiedeltagare (n=16) där man utvärderade den samtida administreringen av en enstaka 1 200 mg oritavancindos med undersökningssubstrat för flera CYP450-enzym. Oritavancin konstaterades vara en ospecifik, svag inhibitor (CYP2C9 och CYP2C19) eller en svag inducerare (CYP3A4 och CYP2D6) av flera CYP-isoformer.

Försiktighet bör iaktas när oritavancin administreras samtidigt med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som huvudsakligen metaboliseras av en av de påverkade CYP450-enzymerna (t.ex. warfarin), eftersom samtidig administrering kan öka (t.ex. för CYP2C9-substrat) eller minska (t.ex. för CYP2D6-substrat) koncentrationerna av läkemedlet med smalt terapeutiskt intervall. Patienter ska noggrant övervakas avseende tecken på toxicitet eller utebliven effekt om de har fått oritavancin samtidigt som de får en potentiellt påverkad förening (t.ex. ska patienten övervakas avseende blödning om patienten får oritavancin och warfarin samtidigt) (se avsnitt 4.4). En studie för att bedöma läkemedelsinteraktionen av en enstaka 1 200 mg oritavancindos på farmakokinetiken för S-warfarin efter en enstaka dos utfördes på 36 friska studiedeltagare. Farmakokinetiken för S-warfarin utvärderades efter en enstaka 25 mg warfarindos administrerad ensam, eller administrerad vid start av, 24 eller 72 timmar efter en enstaka 1 200 mg oritavancindos. Resultaten visade att oritavancin inte hade någon effekt på AUC och C_{max} för S-warfarin.

Interaktioner med laboratorieanalyser (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Oritavancin binder till och förhindrar verkan av fosfolipidreagenserna som aktiverar koagulation i vanliga koagulationstester i laboratorier. Koncentrationer av oritavancin som uppnås i blodet efter en dos på 1 200 mg kan ge falskt förhöjda resultat i vissa laborietester (se tabell 1).

Tabell 1: Koagulationstester som påverkas av oritavancin

Analys	Varaktighet för störning
Protrombintid (PT)	Upp till 12 timmar
International normalized ratio (INR)	Upp till 12 timmar
Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)	Upp till 120 timmar
Aktiverad koagulationstid (ACT)	Upp till 24 timmar
Koagulationstid för kiseldioxid (SCT)	Upp till 18 timmar
Dilute Russell's viper venom time (DRVVT)	Upp till 72 timmar

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användningen av oritavancin i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Tenkasi under graviditet såvida inte tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med oritavancin.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att oritavancin utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). Det är okänt om oritavancin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Tenkasi efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier har visat att det inte finns några belägg för nedsatt fertilitet på grund av oritavancin vid de högsta administrerade koncentrationerna. Däremot finns inga data om effekterna av oritavancin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tenkasi har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma och detta kan ha en effekt på framförande av fordon och användning av maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 5\%$) var: illamående, överkänslighetsreaktioner, reaktioner vid infusionsstället och huvudvärk. Den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen var cellulit (1,1 %). De vanligaste rapporterade orsakerna för behandlingsavbrott var cellulit (0,4 %) och osteomyelit (0,3 %). Kvinnliga patienter har en högre rapporterad frekvens av biverkningar än manliga

patienter.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar av oritavancin från de poolade kliniska fas 3 ABSSSI-studierna med engångsdos av oritavancin är listade efter klassificering av organsystem i tabellen nedan.

Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar efter klassificering av organsystem

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Vanliga	Cellulit, abscess (i extremitet och subkutant)
	Mindre vanliga	Osteomyelit
Blodet och lymfsystemet		
	Vanliga	Anemi
	Mindre vanliga	Eosinofili, trombocytopeni
Immunsystemet		
	Mindre vanliga	Överkänslighet (se avsnitt 4.3 och 4.4) anafylaktisk reaktion
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition		
	Mindre vanliga	Hypoglykemi, hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet		
	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Sällsynta	Tremor*
Hjärtat		
	Vanliga	Takykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mindre vanliga	Bronkospasm, väsande andning, dyspné*
	Sällsynta	Hypoxi*
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Illamående, kräkning, diarré, förstoppning
	Mindre vanliga	Magsmärt*
Lever och gallvägar		
	Vanliga	Onormal leverfunktionsanalys (ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas)
	Mindre vanliga	Ökat bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad		
	Vanliga	Urtikaria, utslag, pruritus
	Mindre vanliga	Leukocytoklastisk vaskulit, angioödem, erythema multiforme, rodnad
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Vanliga	Myalgi
	Mindre vanliga	Tenosynovit
	Sällsynta	Ryggsmärt*, nacksmärt*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Vanliga	Reaktioner vid infusionsstället**
	Mindre vanliga	Bröstmärt*, pyrexia*

	Sällsynta	Obehagskänsla i bröstet*, frossa*
--	-----------	-----------------------------------

*Dessa reaktioner kan vara infusionsrelaterade (se avsnitt 4.4)

**Reaktioner vid infusionsstället innefattar: flebit på infusionsstället, erytem på infusionsstället, extravasering, induration, pruritus, utslag, perifert ödem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det fanns inga fall av oavsiktlig överdosering av oritavancin i det kliniska programmet som bestod av 3 017 patienter som behandlades med oritavancin.

Oritavancin avlägsnas inte från blodet vid hemodialys. Vid överdos ska stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA05

Verkningsmekanism

Oritavancin har tre verkningsmekanismer: (i) hämning av transglykosyleringssteget (polymerisering) i cellväggssyntesen genom bindning till peptidoglykanprekursorns stampeptid; (ii) hämning av transpeptideringssteget (korsbindande) i cellväggssyntesen genom bindning till de peptidbindande delarna av cellväggen; och (iii) upplösning av bakteriella membranets struktur, vilket leder till depolarisering, permeabilisering och snabb celldöd.

Resistens

Gramnegativa organismer är naturligt resistenta mot alla glykopeptider, däribland oritavancin.

Resistens mot oritavancin observerades *in vitro* i vankomycinresistenta isolat av *Staphylococcus aureus*. Det finns ingen känd korsresistens mellan oritavancin och antibiotika som inte tillhör glykopeptidklassen.

Oritavancin uppvisar minskad *in vitro*-aktivitet mot vissa grampositiva organismer av släktet *Lactobacillus*, *Leuconostoc* och *Pediococcus* som är naturligt resistenta mot glykopeptider.

Brytpunkter i känslighetsanalyser

Brytpunkter för minsta hämmandekoncentrationer (MIC) etablerade av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) är följande:

Tabell 3. Tolkningskriterier för känslighet avseende Oritavancin

Organismer	MIC-brytpunkter (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Streptococcus</i> – (grupp A, B, C, G)	0,25	0,25

Viridansstreptokocker (endast <i>S. anginosus</i> -gruppen)	0,25	0,25
---	------	------

S = Känsliga, R = Resistent

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

Oritavancins förhållande mellan arean under kurvan för koncentration över tid (AUC) och den minsta hämmandekoncentrationen (MIC) för den infekterande organismen har visats vara den parameter som bäst korrelerar med effekten.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekten har visats i kliniska studier mot följande patogener som var känsliga för oritavancin *in vitro*.

Grampositiva mikroorganismer:

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener även om *in vitro*-studier antyder att de skulle vara känsliga för oritavancin i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

- Betahemolytiska streptokocker grupp G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Tenkasi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oritavancin uppvisar linjär farmakokinetik vid en dos på upp till 1 200 mg.

De genomsnittliga ($\pm$ SD) farmakokinetiska parametrarna av oritavancinprodukter (Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning och Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning) hos ABSSSI-patienter efter en engångsdos på 1 200 mg presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Genomsnittliga ($\pm$ SD) farmakokinetiska parametrar efter en engångsdos på 1 200 mg av Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning genom intravenös infusion under 1 timme (N = 50) och Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning genom intravenös infusion under 3 timmar (N = 50) hos ABSSSI-patienter

Farmakokinetisk parameter	Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (1 timme) Genomsnitt ($\pm$ SD)	Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (3 timmar) Genomsnitt ($\pm$ SD)
C _{max} (μ g/ml)	148 ($\pm$ 43,0)	112 ($\pm$ 34,5)
AUC ₀₋₇₂ (h• μ g/ml)	1 460 ($\pm$ 511)	1 470 ($\pm$ 582)

$C_{\max}$, maximal plasmakoncentration; AUC_{0-72} , arean under plasmakoncentration-tid-kurvan från tid noll till 72 timmar; SD, standardavvikelse.

Obs.: för Tenkasi 400 mg visar angiven data administrering av 3 injektionsflaskor på 400 mg

Distribution

Oritavancin är till cirka 85 % bundet till humana plasmaproteiner. Utifrån en populationsfarmakokinetisk analys beräknas populationens genomsnittliga totala distributionsvolym vara cirka 87,6 l, vilket indikerar att oritavancin i stor utstäckning distribueras ut i vävnaderna.

Koncentrationen (AUC_{0-24}) av oritavancin i var från hudblåsor var 20 % av koncentrationen i plasma efter en engångsdos på 800 mg hos friska patienter.

Metabolism

Inga metaboliter observerades i plasma eller galla hos hund och råtta som behandlats med oritavancin. Dessutom visade *in vitro*-studier med humana levermikrosomer att oritavancin inte metaboliseras.

Eliminering

Inga massbalansstudier har utförts på människa. Hos människa återfanns mindre än 1 % till 5 % av dosen som aktiv substans i avföring respektive urin efter två veckors provtagning, vilket indikerar att oritavancin långsamt utsöndras oförändrad.

Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden i plasma för oritavancin är 245 timmar (14,9 % CV) utifrån den populationsfarmakokinetiska analysen av ABSSSI-patienter som får en engångsdos på 1 200 mg. Populationens genomsnittliga totalclearance är beräknad till 0,445 l/h (27,2 % CV).

I en populationsfarmakokinetisk analys identifierades korrelationen mellan längd och clearance, där clearance ökade med ökande längd. Det är inte nödvändigt att ändra dosen utifrån patientens längd.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av oritavancin undersöktes i fas 3 ABSSSI-endosstudierna hos patienter med normal njurfunktion, $CrCL \geq 90$ ml/min ($n=213$), lätt nedsatt njurfunktion, $CrCL$ 60–89 ml/min ($n=59$), måttligt nedsatt njurfunktion, $CrCL$ 30–59 ml/min ($n=22$) och svårt nedsatt njurfunktion $CrCL < 30$ ml/min ($n=3$). En populationsfarmakokinetisk analys indikerade att nedsatt njurfunktion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av oritavancin. Inga särskilda studier med dialyspatienter har genomförts.

Dosjusteringar av oritavancin är inte nödvändiga för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Vid svårt nedsatt njurfunktion finns det för otillräckliga data för att ge rekommendationer för dosjustering.

Hjälpämnet hydroxipropylbetadex utsöndras i urinen. Clearance av hydroxipropylbetadex kan minska hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken av oritavancin utvärderades i en studie med studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, $n=20$) och jämfördes med friska studiedeltagare ($n=20$) av samma kön, ålder och vikt. Det fanns inga relevanta förändringar i farmakokinetiken av oritavancin hos studiedeltagare med måttligt nedsatt leverfunktion.

Dosjusteringar av oritavancin är inte nödvändiga för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken av oritavancin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion har inte

studerats.

Effekter av ålder, vikt, kön och etnisk tillhörighet

En populations-PK-analys från fas 3 ABSSSI-endosstudierna på patienter indikerade att kön, ålder, vikt och etnisk tillhörighet inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av oritavancin. Ingen dosjustering är berättigad i dessa subpopulationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den primära biverkningen av administrering av oritavancin hos råtta och hund var en dosrelaterad ansamling av eosinofila korni vävnadsmakrofager inklusive hepatocyter, renala kortikala epitelceller, binjureceller och makrofager i det retikuloendoteliala systemet. Förekomsten av eosinofila korn uppstod inte efter administrering av en engångsdos och påverkade inte makrofagernas naturliga funktion *in vitro* markant på intracellulära nivåer som förväntat från en engångsdos på 1 200 mg.

Måttliga dosrelaterade öknings av leverenzymerna (alanintransaminas och aspartattransaminas) observerades hos råtta och hund och var reversibla när behandlingen avslutades. Biokemiska förändringar associerade med njurfunktionen, däribland minskad urinspecifik densitet, minskat pH-värde och något förhöjd blodureakväve och sporadiska öknings av kreatinin sågs hos både råtta och hund efter två veckors behandling. På grund av en välkänd effekt av hydroxipropylbetadex i formuleringen, observerades också reversibel minimal tubulär vakuolär degeneration i njurarna hos råttor. Extramedullär hematopoies i mjälten observerades hos råtta. Detta histopatologiska fynd korrelerade med en förstörd och tyngre mjälte. Exponeringen hos råtta vid nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) var lägre till enbart lite högre än exponeringen hos människa utifrån AUC.

Histaminliknande infusionsreaktioner som följde omedelbart eller kort efter doseringen av oritavancin uppstod hos både råtta och hund. Dessa reaktioner associerades med mortalitet vid lägre doser hos hanråtta än hos honråtta i endosstudier. Däremot observerades inte samma könsrelaterade olikheter hos andra arter. Studier på neonatal råtta och hund i 30 dagar visade samma vävnadseffekter som de som sågs hos vuxna djur, inklusive känslighet för oritavancin-medierade histaminliknande infusionsreaktioner. Mortalitet observerades hos neonatal råtta vid något lägre doser än hos vuxen råtta.

En standardpanel med *in vitro*- och *in vivo*-analyser av den genotoxiska potentialen identifierade inga kliniskt relevanta fynd. Livstidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera karcinogeniciteten av oritavancin.

När läkemedlet administrerades intravenöst i doser upp till 30 mg/kg hade oritavancin ingen effekt på fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos han- och honråtta. Studier på dräktig råtta och kanin visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Det fanns inga belägg för att oritavancin passerar till placenta hos dräktig råtta. Exponeringen hos råtta vid NOAEL var lägre till enbart lite högre än exponeringen hos människa utifrån AUC.

Efter en enstaka intravenös infusion hos lakterande råtta utsöndrades radioaktivt märkt [¹⁴C]oritavancin i mjölken och återfanns hos diande ungar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex

Mannitol

Fosforsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Läkemedel som har ett basiskt eller neutralt pH-värde kan vara oförenliga med oritavancin (se avsnitt 6.6).

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller lösningar förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år

Efter beredning

Den beredda lösningen ska omedelbart spädas ytterligare i glukos 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös infusionspåse.

Efter spädning

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning. Efter utspädning i glukos 5 % eller natriumklorid 0,9 % intravenös infusionspåse ska produkten vanligtvis inte förvaras i mer än 4 timmar vid 25 °C och 12 timmar vid 2 °C–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaskor av glas typ 1 med gummipropp och kapsyl av aluminium för engångsbruk.

En injektionsflaska är förpackad i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast avsedd för engångsbruk. Tenkasi ska beredas med en aseptisk teknik.

Det finns två läkemedel som innehåller oritavancin (Tenkasi 400 mg och 1 200 mg) som:

- tillhandahålls i olika styrkor av oritavancin
- har olika rekommenderade infusionstider
- har olika beredningsanvisningar, inklusive skillnader i beredning, spädning och kompatibla spädningsmedel.

Följ noggrant de rekommenderade anvisningarna för varje läkemedel.

Tenkasi 1 200 mg injektionsflaska måste beredas och spädas för att förbereda en enstaka intravenös dos på 1 200 mg. Pulvret måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor och koncentratet måste spädas med glukos 5 % eller natriumklorid 0,9 % intravenös infusionspåse före användning. Både den beredda lösningen och den utspädda lösningen för infusion ska vara en klar, färglös till rosa lösning. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar efter beredningen.

Beredning:

- 40 ml sterilt vatten för injektionsvätskor ska tillsättas med en steril spruta vid beredning av injektionsflaskan, så att varje injektionsflaska innehåller 30 mg/ml lösning.
- För att undvika överdriven skumbildning rekommenderas det att sterilt vatten för injektionsvätskor försiktigt ska tillsättas längs med injektionsflaskornas väggar.
- Injektionsflaskan ska försiktigt snurras för att undvika skumbildning. Kontrollera att allt pulver är helt upplöst i vätskan.

Spädning: Glukos 5 % för infusion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös påse ska användas för spädning.

Spädning:

- Dra upp och kassera 40 ml från en 250 ml glukos 5 % för infusion eller 0,9 % natriumklorid intravenös påse.
- Dra upp 40 ml ur den beredda injektionsflaskan och tillsätt det i glukos 5 % för infusion eller 0,9 % natriumklorid intravenösa påsen så att påsens volym blir 250 ml. Detta ger en koncentration på 4,8 mg/ml oritavancin. Påsar av PP (polypropen) eller PVC (polyvinylklorid) ska användas för förberedelse av administreringen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För relevant information för det andra oritavancinnehållande läkemedlet, se Tenkasi 400 mg.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/989/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 mars 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 13 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
oritavancin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller oritavancindifosfat som motsvarar 400 mg oritavancin.
Efter beredning och spädning innehåller 1 ml av infusionsvätskan, lösningen 1,2 mg oritavancin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol
Fosforsyra (för pH-justering)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
3 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast avsedd för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/989/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat
oritavancin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

400 mg oritavancin (som difosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol
Fosforsyra

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast avsedd för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/989/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
oritavancin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller oritavancindifosfat som motsvarar 1 200 mg oritavancin.
Efter beredning och spädning innehåller 1 ml av infusionsvätskan, lösningen 4,8 mg oritavancin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hydroxipropylbetadex
Mannitol
Fosforsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast avsedd för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/989/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

19. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

20. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat
oritavancin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Innehåller 1 200 mg oritavancin (som difosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hydroxipropylbetadex
Mannitol
Fosforsyra
Natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast avsedd för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/989/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tenkasi 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning oritavancin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tenkasi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tenkasi
3. Hur du får Tenkasi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tenkasi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tenkasi är och vad det används för

Tenkasi är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen oritavancin. Oritavancin är en typ av antibiotikum (lipoglykopeptidantibiotikum) som kan döda eller stoppa tillväxten av vissa bakterier. Tenkasi används för att behandla infektioner i hud och underliggande vävnader. Det får användas på vuxna och barn i åldern 3 månader och äldre.

Tenkasi kan endast användas för att behandla infektioner som orsakats av bakterier som kallas grampositiva bakterier. Vid blandade infektioner där andra bakterietyper misstänks kommer läkaren att ge dig andra lämpliga antibiotika tillsammans med Tenkasi.

2. Vad du behöver veta innan du får Tenkasi

Du ska inte få Tenkasi

- om du är allergisk mot oritavancin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du förväntas behöva ett blodförtunnande läkemedel (ofraktionerat heparinnatrium) inom 5 dagar (120 timmar) efter att du har fått Tenkasidosen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tenkasi om du:

- någon gång har fått en allergisk reaktion mot annat glykopeptidantibiotikum (exempelvis vankomycin och telavancin)
- tidigare har utvecklat svår diarré under eller efter en antibiotikabehandling
- har eller misstänks ha en skelettinfektion som orsakats av bakterier (osteomyelit). Läkaren ger dig den behandling du behöver
- har eller misstänks ha en smärtsam varansamling (abscess) på huden. Läkaren ger dig den behandling du behöver.

Intravenösa infusioner av Tenkasi kan orsaka rodnad på överkroppen, nässelfeber, klåda och/eller utslag. Infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av bröstsmärta, obehagskänsla i bröstet,

frossa, tremor, ryggsmärta, nacksmärta, andfåddhet, magsmärta, feber och huvudvärk, trötthet, sömnhet (som kan vara symptom på hypoxi) har också observerats. Om du drabbas av den här typen av reaktioner kan läkaren besluta att avbryta eller sakta ned infusionen.

Tenkasi kan störa laboratorieanalyser som mäter hur väl blodet koagulerar och kan därför orsaka falska resultat.

Även om antibiotika, som Tenkasi, har effekt på vissa bakterier behöver de inte vara effektiva mot andra typer av bakterier eller svampar, som därför kan fortsätta att växa. Detta kallas för överväxt. Läkaren bevakar detta och om det skulle hända får du behandling efter behov.

När du har fått Tenkasi kan det hända att du får en ny infektion på ett annat ställe på huden. Läkaren bevakar detta och ger dig behandling efter behov.

Barn och ungdomar

Tenkasi ska inte användas till barn under 3 månaders ålder. Användning av Tenkasi har ännu inte undersökts i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Tenkasi

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Om du ska få ett blodförtunnande läkemedel som kallas ofraktionerat heparin, ska du berätta för läkaren om du har fått Tenkasi under de senaste 5 dagarna (120 timmarna).

Det är särskilt viktigt att du berättar för läkaren om du tar läkemedel som förhindrar blodet från att levera sig (oral antikoagulantia, t.ex. kumarinantikoagulantia). Tenkasi kan störa laboratorieanalyser eller självtest som mäter hur väl blodet koagulerar (INR) och kan därför orsaka falska resultat upp till 12 timmar efter infusionen.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte ta det här läkemedlet om du är gravid, såvida inte nyttan anses vara större än risken för barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Tenkasi får dig att känna dig yr, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du får Tenkasi

Tenkasi tillhandahålls i olika styrkor: Tenkasi 400 mg och Tenkasi 1 200 mg. De två produkterna skiljer sig åt i mängd oritavancin per injektionsflaska, infusionstiden och i anvisningarna för beredning av läkemedlet före administrering.

En läkare eller sjuksköterska kommer noggrant att ge Tenkasi 400 mg via infusion (dropp) i en ven. Hos vuxna är den rekommenderade dosen för Tenkasi en engångsdos via infusion på 1 200 mg (motsvarande 3 injektionsflaskor med 400 mg) som ges i en ven under 3 timmar.

För barn i åldern 3 månader och äldre beräknas den rekommenderade dosen för Tenkasi baserat på vikt och ålder: en engångsdos via infusion på 15 mg/kg kroppsvikt som ges i en ven under 3 timmar (högst 1 200 mg). Se avsnitt 6 för ytterligare information.

Om du har fått för stor mängd av Tenkasi

Läkaren avgör hur du ska behandlas samt om behandlingen behöver avbrytas. Läkaren bevakar dig

avseende tecken på biverkningar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med läkare eller sjuksköterska om du får biverkningar mot infusionen, däribland något av följande symtom:

- Rodnad i ansiktet och på överkroppen, nässelfeber, klåda och/eller utslag
- Väsande andning
- Andfåddhet
- Svullnad runt halsen eller under huden som utvecklas under en kort tid
- Skakningar eller darrningar
- Snabb eller svag puls
- Bröstmärta eller tryck över bröstet
- Sänkt blodtryck (som kan få dig att känna dig svimfärdig eller yr).

Sådana reaktioner kan vara livshotande.

Övriga biverkningar förekommer enligt följande frekvenser:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- Färre röda blodkroppar eller mindre hemoglobin än vanligt
- Yrsel
- Huvudvärk
- Illamående eller kräkning
- Diarré
- Förstoppning
- Smärta eller irritation vid injektionsstället
- Klåda, hudutslag
- Muskelvärk
- Fler enzymer produceras i levern (visas i blodprov)
- Hjärtklappning
- Förvärrad infektion eller ny infektion på annat ställe på huden
- Svullet, rött område på eller under huden som känns varmt eller ömt
- Ansamling av var under huden.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare)

- Högre eosinofilnivåer än vanligt (en typ av vita blodkroppar) (eosinofili)
- Lågt blodsocker
- Höga urinsyranivåer i blodet
- Ökade bilirubinnivåer i blodet
- Svårt utslag
- Vallning
- Inflammation runt en sena (kallas tenosynovit)
- Skeletinfektion som orsakas av bakterier (kallas osteomyelit)
- Minskat antal blodplättar under normalgränsen (kallas trombocytopeni)
- Magsmärta
- Bröstmärta
- Feber
- Andfåddhet.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare)

- Huvudvärk, trötthet, sömnighet som kan vara symtom på låga nivåer av syre i dina

- kroppsvävnader (hypoxi)
- Ryggsmärta
- Nacksmärta
- Frossa
- Tremor.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningarna hos barn och ungdomar är liknande som biverkningarna hos vuxna. Biverkningar som endast ses hos barn och ungdomar är: irritabilitet, ändringar i EKG-hjärtspårning (övergående, asymtomatisk och inte associerad med andra ändringar i hjärtspårning), tarminfektion (*Clostridioides difficile*-kolit).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tenkasi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning. Tenkasi utspädd i glukos 5 % intravenös infusionspåse ska vanligtvis inte förvaras i mer än 12 timmar vid 25 °C och 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är oritavancin. Varje injektionsflaska innehåller oritavancindifosfat som motsvarar 400 mg oritavancin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol och fosforsyra (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Tenkasi är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Tenkasi ett vitt till benvitt pulver i en 50 ml injektionsflaska av glas.
- Tenkasi finns tillgänglig i kartonger innehållande tre injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

L-1611, Luxembourg
Luxembourg

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.
Tfn: +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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Tenkasi är avsett för intravenös (IV) administrering enbart efter beredning och spädning.
Tenkasi ska beredas med en aseptisk teknik.

Det finns två läkemedel som innehåller oritavancin (Tenkasi 400 mg och 1 200 mg) som:

- tillhandahålls i olika dosstyrkor av oritavancin
- har olika rekommenderade infusionstider
- har olika beredningsanvisningar, inklusive skillnader i beredning, spädning och kompatibla spädningsmedel.

Följ noggrant de rekommenderade anvisningarna för samtliga läkemedel.

Tre Tenkasi 400 mg injektionsflaskor ska beredas och spädas för att förbereda en enstaka intravenös dos på 1 200 mg. Pulvret måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor och koncentratet måste spädas med glukos 5 % intravenös infusionspåse före användning. Både den beredda lösningen och den utspädda lösningen för infusion ska vara en klar, färglös till blekgul lösning. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar efter beredningen. Aseptiska metoder ska användas för beredning av Tenkasi.

Vuxna

Tre Tenkasi 400 mg injektionsflaskor ska beredas och spädas för att förbereda en enstaka intravenös dos på 1 200 mg.

Beredning: En aseptisk teknik ska användas vid beredningen av de tre Tenkasi 400 mg injektionsflaskorna.

- 40 ml sterilt vatten för injektionsvätskor ska tillsättas med en steril spruta vid beredning av varje injektionsflaska, så att varje injektionsflaska innehåller 10 mg/ml lösning.
- För att undvika överdriven skumbildning rekommenderas det att sterilt vatten för injektionsvätskor försiktigt ska tillsättas längs med injektionsflaskornas väggar.
- Varje injektionsflaska ska försiktigt snurras för att undvika skumbildning. Kontrollera att allt Tenkasi-pulver är helt upplöst i vätskan.

Den beredda lösningen ska omedelbart spädas ytterligare i glukos 5 % intravenös infusionspåse.

Spädning: Tre beredda injektionsflaskor behövs för spädningen för administrering av en enstaka 1 200 mg intravenös infusion. Endast glukos 5 % för infusion intravenös påse ska användas för spädning.

Hur spädning utförs:

- Dra upp och kassera 120 ml från en 1 000 ml glukos 5 % för infusion intravenös påse.
- Dra upp 40 ml ur samtliga tre beredda injektionsflaskor och tillsätt det i glukos 5 % för infusion intravenösa påsen så att påsens volym på nytt blir 1 000 ml. Detta ger en koncentration på 1,2 mg/ml oritavancin. Påsar av PP (polypropen) eller PVC (polyvinylklorid) ska användas för förberedelse av administreringen.

Användning i den pediatrika populationen (i åldern 3 månader till < 18 år)

Beräkna dosen av oritavancin som behövs baserat på patientens vikt (en enstaka infusion på 15 mg/kg administrerat intravenöst under 3 timmar).

Bestäm antalet injektionsflaskor med oritavancin som behövs för patienten (varje injektionsflaska innehåller 400 mg).

Beredning:

- 40 ml vatten för injektionsvätskor ska tillsättas med en steril spruta vid beredning av varje injektionsflaska, så att varje injektionsflaska innehåller 10 mg/ml lösning.
- För att undvika överdriven skumbildning rekommenderas det att vatten för injektionsvätskor försiktigt ska tillsättas längs med injektionsflaskornas väggar.
- Varje injektionsflaska ska försiktigt snurras för att undvika skumbildning. Kontrollera att allt pulver är helt upplöst i vätskan.

Spädning: Endast glukos 5 % för infusion intravenös påse ska användas för spädning.

Natriumkloridlösning får inte användas för spädning.

Hur spädning utförs:

Dra upp den nödvändiga volymen oritavancin med en steril spruta och tillsätt i den intravenösa påsen innehållande steril glukos 5 % för infusion (se tabell 1 för relevant exempel). Storleken på den intravenösa påsen kommer att baseras på den totala volym som administreras. För små volymer kan en sprutpump användas.

Tabell 1: 15 mg/kg oritavancin: 3-timmars infusion (koncentration på 1,2 mg/ml)

Patientens vikt (kg)	Beräknad oritavancindos (mg)	Total infusionsvolym (ml)	Volym av rekonstituerat oritavancin (ml)	Volym av glukos 5 % för infusion att tillsätta i
----------------------	------------------------------	---------------------------	--	--

				intravenös påse (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

Beräkningar

- 1) Använd patientens faktiska vikt – AVRUNDA ENDAST TILL NÄRMASTE HELTAL
- 2) Dos: Vikt (kg) x 15 mg/kg = _____ mg (maximal dos 1 200 mg)
- 3) Total infusionsvolym: Dos (mg) ÷ 1,2 mg/ml = _____ ml
- 4) Volym av rekonstituerat oritavancin: Dos (mg) ÷ 10 = _____ ml
- 5) Volym av glukos 5 % för infusion att tillsätta i intravenös påse: Total infusionsvolym (C) – Volym av rekonstituerat oritavancin (D) = _____ ml

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning. Tenkasi utspädd i glukos 5 % intravenös infusionspåse ska vanligtvis inte förvaras i mer än 12 timmar vid 25 °C och 24 timmar vid 2 °C–8 °C.

Bipacksedel: Information till patienten

Tenkasi 1 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning oritavancin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tenkasi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tenkasi
3. Hur du får Tenkasi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tenkasi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tenkasi är och vad det används för

Tenkasi är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen oritavancin. Oritavancin är en typ av antibiotikum (lipoglykopeptidantibiotikum) som kan döda eller stoppa tillväxten av vissa bakterier. Tenkasi används för att behandla infektioner i hud och underliggande vävnader. Det får användas på vuxna.

Tenkasi kan endast användas för att behandla infektioner som orsakats av bakterier som kallas grampositiva bakterier. Vid blandade infektioner där andra bakterietyper misstänks kommer läkaren att ge dig andra lämpliga antibiotika tillsammans med Tenkasi.

2. Vad du behöver veta innan du får Tenkasi

Du ska inte få Tenkasi

- om du är allergisk mot oritavancin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du förväntas behöva ett blodförtunnande läkemedel (ofraktionerat heparinnatrium) inom 5 dagar (120 timmar) efter att du har fått Tenkasidosen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tenkasi om du:

- någon gång har fått en allergisk reaktion mot annat glykopeptidantibiotikum (exempelvis vankomycin och telavancin)
- tidigare har utvecklat svår diarré under eller efter en antibiotikabehandling
- har eller misstänks ha en skelettinfektion som orsakats av bakterier (osteomyelit). Läkaren ger dig den behandling du behöver
- har eller misstänks ha en smärtsam varansamling (abscess) på huden. Läkaren ger dig den behandling du behöver.

Intravenösa infusioner av Tenkasi kan orsaka rodnad på överkroppen, nässelfeber, klåda och/eller utslag. Infusionsrelaterade reaktioner som kännetecknas av bröstsmärta, obehagskänsla i bröstet,

frossa, tremor, ryggsmärta, nacksmärta, andfåddhet, magsmärta, feber och huvudvärk, trötthet, sömnhet (som kan vara symtom på hypoxi) har också observerats. Om du drabbas av den här typen av reaktioner kan läkaren besluta att avbryta eller sakta ned infusionen.

Tenkasi kan störa laboratorieanalyser som mäter hur väl blodet koagulerar och kan därför orsaka falska resultat.

Även om antibiotika, som Tenkasi, har effekt på vissa bakterier behöver de inte vara effektiva mot andra typer av bakterier eller svampar, som därför kan fortsätta att växa. Detta kallas för överväxt. Läkaren bevakar detta och om det skulle hända får du behandling efter behov.

När du har fått Tenkasi kan det hända att du får en ny infektion på ett annat ställe på huden. Läkaren bevakar detta och ger dig behandling efter behov.

Barn och ungdomar

Tenkasi ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Tenkasi

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Om du ska få ett blodförtunnande läkemedel som kallas ofraktionerat heparin, ska du berätta för läkaren om du har fått Tenkasi under de senaste 5 dagarna (120 timmarna).

Det är särskilt viktigt att du berättar för läkaren om du tar läkemedel som förhindrar blodet från att levera sig (oral antikoagulantia, t.ex. kumarinantikoagulantia). Tenkasi kan störa laboratorieanalyser eller självtest som mäter hur väl blodet koagulerar (INR) och kan därför orsaka falska resultat upp till 12 timmar efter infusionen.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte ta det här läkemedlet om du är gravid, såvida inte nyttan anses vara större än risken för barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Tenkasi kan orsaka yrsel, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Tenkasi innehåller cyclodextrin

Tenkasi 1 200 mg innehåller 2 400 mg hydroxiipropylbetadex i varje injektionsflaska, vilket motsvarar en koncentration på 9,6 mg/ml.

3. Hur du får Tenkasi

Tenkasi tillhandahålls i olika styrkor: Tenkasi 1 200 mg och Tenkasi 400 mg. De två produkterna skiljer sig åt i mängd oritavancin per injektionsflaska, infusionstid och i anvisningarna för beredning av läkemedlet före administrering.

En läkare eller sjuksköterska kommer noggrant att ge Tenkasi 1 200 mg via infusion (dropp) i en ven.

Rekommenderad dos för Tenkasi är en engångsdos via infusion på 1 200 mg som ges i en ven under 1 timme.

Om du har fått för stor mängd av Tenkasi

Läkaren avgör hur du ska behandlas samt om behandlingen behöver avbrytas. Läkaren bevakar dig avseende tecken på biverkningar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med läkare eller sjuksköterska om du får biverkningar mot infusionen, däribland något av följande symtom:

- Rodnad i ansiktet och på överkroppen, nässelfeber, klåda och/eller utslag
- Väsande andning
- Andfåddhet
- Svullnad runt halsen eller under huden som utvecklas under en kort tid
- Skakningar eller darrningar
- Snabb eller svag puls
- Bröstmärta eller tryck över bröstet
- Sänkt blodtryck (som kan få dig att känna dig svimfärdig eller yr).

Sådana reaktioner kan vara livshotande.

Övriga biverkningar förekommer enligt följande frekvenser:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- Färre röda blodkroppar eller mindre hemoglobin än vanligt
- Yrsel
- Huvudvärk
- Illamående eller kräkning
- Diarré
- Förstoppning
- Smärta eller irritation vid injektionsstället
- Klåda, hudutslag
- Muskelvärk
- Fler enzymer produceras i levern (visas i blodprov)
- Hjärtklappning
- Förvärrad infektion eller ny infektion på annat ställe på huden
- Svullet, rött område på eller under huden som känns varmt eller ömt
- Ansamling av var under huden.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare)

- Högre eosinofilnivåer än vanligt (en typ av vita blodkroppar) (eosinofili)
- Lågt blodsocker
- Höga urinsyranivåer i blodet
- Ökade bilirubinnivåer i blodet
- Svårt utslag
- Vallning
- Inflammation runt en sena (kallas tenosynovit)
- Skeletinfektion som orsakas av bakterier (kallas osteomyelit)
- Minskat antal blodplättar under normalgränsen (kallas trombocytopeni)
- Magsmärta
- Bröstmärta
- Feber
- Andfåddhet.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare)

- Huvudvärk, trötthet, sömnhet som kan vara symtom på låga nivåer av syre i dina kroppsvävnader (hypoxi)
- Ryggsmärta

- Nacksmärta
- Frossa
- Tremor.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tenkasi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning. Tenkasi utspädd i glukos 5 % eller 0,9 % natriumklorid intravenös infusionspåse ska vanligtvis inte förvaras i mer än 4 timmar vid 25 °C och 12 timmar vid 2 °C-8 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är oritavancin. Injektionsflaskan innehåller oritavancindifosfat som motsvarar 1 200 mg oritavancin.
- Övriga innehållsämnen är hydroxietylcellulosa (se avsnitt 2 "Tenkasi innehåller cyklodextrin"), mannitol, fosforsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Tenkasi är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
- Tenkasi ett vitt till benvitt till rosa pulver i en 50 ml injektionsflaska av glas.
- Tenkasi finns tillgänglig i kartonger innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.

Slovenská republika

Berlin-Chemie A. Menarini Distribution Slovakia
s.r.o

Sími: +352 264976

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.

Tfn: +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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Tenkasi är avsett för intravenös (IV) administrering enbart efter beredning och spädning.

Tenkasi ska beredas med en aseptisk teknik.

Det finns två läkemedel som innehåller oritavancin (Tenkasi 400 mg och 1 200 mg) som:

- tillhandahålls i olika dosstyrkor av oritavancin
- har olika rekommenderade infusionstider
- har olika beredningsanvisningar, inklusive skillnader i beredning, spädning och kompatibla spädningsmedel.

Följ noggrant de rekommenderade anvisningarna för samtliga läkemedel.

Tenkasi 1 200 mg injektionsflaska ska beredas och spädas för att förbereda en enstaka intravenös dos på 1 200 mg. Pulvret måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor och koncentratet måste spädas med glukos 5 % eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös infusionspåse före användning. Både den beredda lösningen och den utspädda lösningen för infusion ska vara en klar, färglös till rosa lösning. Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar efter beredningen. Aseptiska metoder ska användas för beredning av Tenkasi.

Beredning:

- 40 ml sterilt vatten för injektionsvätskor ska tillsättas med en steril spruta vid beredning av injektionsflaskan, så att varje injektionsflaska innehåller 30 mg/ml lösning .
- För att undvika överdriven skumbildning rekommenderas det att sterilt vatten för injektionsvätskor försiktigt ska tillsättas längs med injektionsflaskornas väggar.
- Injektionsflaskan ska försiktigt snurras för att undvika skumbildning. Kontrollera att allt Tenkasi-pulver är helt upplöst i vätskan.

Spädning: Glukos 5 % för infusion eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös påse ska användas för spädning.

Hur spädning utförs:

- Dra upp och kassera 40 ml från en 250 ml glukos 5 % för infusion eller 0,9 % natriumklorid intravenös påse.
- Dra upp 40 ml ur den beredda injektionsflaskan och tillsätt det i glukos 5 % för infusion eller 0,9 % natriumklorid intravenösa påsen så att påsens volym blir 250 ml. Detta ger en koncentration på 4,8 mg/ml oritavancin. Påsar av PP (polypropen) eller PVC (polyvinylklorid) ska användas för förberedelse av administreringen.

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning. Tenkasi utspädd i glukos 5 % eller 0,9 % natriumklorid intravenös infusionspåse ska vanligtvis inte förvaras i mer än 4 timmar vid 25 °C och 12 timmar vid 2 °C –8 °C.