

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 mg orytawancyny, w postaci orytawancyny difosforanu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 10 mg orytawancyny.

Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu do infuzji zawiera 1,2 mg orytawancyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały lub prawie biały proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tenkasi jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

1200 mg podane w pojedynczej dawce w 3-godzinnym wlewie dożylnym.

##### *Dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy oraz młodzież do <18 lat*

15 mg/kg podane w pojedynczej dawce w 3-godzinnym wlewie dożylnym (maksymalnie 1200 mg).

W Tabeli 1 przedstawiono dane dla konkretnych przykładów, a w celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 6.6.

#### **Tabela 1:**

**Dawka orytawancyny 15 mg/kg masy ciała: 3-godzinny wlew dożylny (stężenie 1,2 mg/ml)**

| Masa ciała pacjenta (kg) | Obliczona dawka orytawancyny (mg) | Całkowita objętość wlewu (ml) | Objętość zrekonstruowanej orytawancyny (ml) | Objętość 5% roztworu glukozy (D5W) do dodania do |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|

|    |     |       |      | <b>worka IV (ml)</b> |
|----|-----|-------|------|----------------------|
| 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                  |

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na orytawancynę (patrz punkt 5.2), należy jednak zachować ostrożność, kiedy orytawancynę przepisuje się pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Orytawancyna nie jest usuwana z krwi podczas hemodializy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa B według Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2). Nie badano farmakokinetyki orytawancyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według Childa-Pugha), jednak na podstawie parametrów farmakokinetycznych nie należy oczekiwać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję na orytawancynę. Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawkowania, nawet jeśli należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania orytawancyny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według Childa-Pugha).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności orytawancyny u dzieci w wieku <3 miesięcy.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające orytawancynę (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg), które różnią się od siebie:

- mocą dawki orytawancyny;
- zalecanym czasem trwania infuzji;
- instrukcjami dotyczącymi przygotowania, w tym wykonywaniem rekonstytucji, rozcieńczania i użytymi zgodnymi rozcieńczalnikami.

Przed podaniem należy dokładnie zapoznać się z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2) oraz instrukcjami dotyczącymi rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Tenkasi 400 mg (patrz punkt 6.6).

Zawartość każdej z trzech 400 mg fiolek należy najpierw rozpuścić w 40 ml sterylnej wody do wstrzykiwań (WFI). Tak przygotowane roztwory należy pobrać i dodać do 1000 ml worka do infuzji dożylnych z 5% roztworem glukozy (D5W), a następnie wykonać trwający 3 godziny wlew dożylny (patrz punkt 6.6).

Do rozcieńczania należy stosować wyłącznie 5% roztwór glukozy (D5W). Do rozcieńczania nie należy stosować roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2).

Odpowiednie informacje o drugim z produktów leczniczych zawierającym orytawancynę przedstawiono w materiałach informacyjnych produktu leczniczego Tenkasi 1200 mg.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dożylne podawanie heparyny sodowej niefrakcjonowanej jest przeciwwskazane przez okres 120 godzin (5 dni) po podaniu orytawancyny, ponieważ przez okres do 120 godzin po podaniu orytawancyny wyniki badania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) mogą pozostać fałszywie wydłużone (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje nadwrażliwości

Opisano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i wstrząsu anafilaktycznego po zastosowaniu orytawancyny. W razie wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości podczas infuzji orytawancyny, należy natychmiast przerwać podawanie orytawancyny i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie ma dostępnych danych dotyczących reakcji krzyżowych między orytawancyną a innymi glikopeptydami, włącznie z wankomycyną. Przed zastosowaniem orytawancyny należy dokładnie wypytać o występujące wcześniej reakcje nadwrażliwości na glikopeptydy (np. wankomycynę, telawancynę). Ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej, pacjenci z nadwrażliwością na glikopeptydy w wywiadzie, powinni być uważnie monitorowani w trakcie infuzji i po jej zakończeniu.

#### Reakcje związane z infuzją

Orytawancynę należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 3 godziny, aby uniknąć reakcji związanych z infuzją. Wlewy dożylne orytawancyny mogą wywołać reakcje, takie jak nagłe zaczerwienienie skóry górnej części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. Podczas stosowania orytawancyny obserwowano reakcje związane z infuzją, które charakteryzowały się bólem w klatce piersiowej, dyskomfortem w klatce piersiowej, dreszczami, drżeniem, bólem pleców, bólem szyi, dusznościami, niedotlenieniem, bólem brzucha i gorączką, również po podaniu więcej niż jednej dawki orytawancyny podczas jednego cyklu leczenia. W razie wystąpienia reakcji przerwanie lub zmniejszenie szybkości infuzji może spowodować ustąpienie tych objawów (patrz punkt 4.8).

#### Konieczność jednoczesnego stosowania innych antybiotyków

Orytawancyna działa wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie (patrz punkt 5.1). W zakażeniach mieszanych, w których podejrzewa się zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi i (lub) niektórymi bakteriami beztlenowymi, orytawancynę należy stosować jednocześnie z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

### Jednoczesne stosowanie warfaryny

Wykazano, że orytawancyna zafałszowuje wynik pomiaru (wydłuża) czasu protrombinowego (PT) i zwiększa międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) przez okres do 12 godzin. Z tego względu do 12 godzin po podaniu orytawancyny kontrola przeciwwzakrzepowego działania warfaryny jest niewiarygodna.

### Wpływ na wyniki badań krzepliwości krwi

Wykazano, że orytawancyna zaburza wyniki niektórych badań laboratoryjnych krzepliwości krwi (patrz punkt 4.3 i 4.5). Wykazano, że stwierdzane we krwi stężenia orytawancyny po podaniu pojedynczej dawki 1200 mg fałszywie wydłużają:

- czas APTT do 120 godzin po podaniu,
- PT i INR do 12 godzin po podaniu,
- czas krzepnięcia po aktywacji (ang. *Activated Clotting Time*, ACT) do 24 godzin po podaniu,
- czas krzepnięcia z zastosowaniem aktywatora - krzemionki (ang. *Silica Clot Time*, SCT) do 18 godzin po podaniu, oraz
- wyniki testu z użyciem rozcieńzonego jadu żmii Russella (ang. *Dilute Russell's Viper Venom Test*, DRVVT) do 72 godzin po podaniu.

Takie działanie wynika z faktu, że orytawancyna wiąże fosfolipidowe odczynniki - które w powszechnie stosowanych laboratoryjnych badaniach krzepliwości krwi aktywują koagulację - uniemożliwiając ich działanie. W przypadku pacjentów, u których w ciągu 120 godzin po podaniu orytawancyny konieczna jest kontrola APTT, można rozważyć zastosowanie badań krzepliwości krwi niewykorzystujących fosfolipidów, to jest pomiar aktywności anty-Xa (metodą chromogenną), lub alternatywny lek przeciwwzakrzepowy niewymagający monitorowania APTT.

Nie wykazano wpływu orytawancyny na oznaczenie czynnika Xa metodą chromogenną, oznaczenie czasu trombinowego (ang. *Thrombin Time*, TT), ani badań w kierunku małopłytkowości indukowanej podawaniem heparyny (ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia*, HIT). W badaniach *in vitro* orytawancyna w stężeniu o wartości 46,6 µg/ml nie wywierała wpływu na oznaczanie oporności na aktywowane białko C (ang. *Activated protein C resistance*, APCR). Sugeruje to, że istnieje małe prawdopodobieństwo, że orytawancyna zaburzy wyniki tego badania. Badanie APCR jest jednak badaniem wykorzystującym fosfolipidy i nie można wykluczyć, że większe stężenia orytawancyny, które mogą wystąpić podczas zastosowania klinicznego, mogłyby zaburzać wyniki tego badania.

Nie zaobserwowano wpływu orytawancyny na układ krzepnięcia *in vivo* w badaniach nieklinicznych ani klinicznych.

### Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Zgłaszano przypadki poantybiotykowego zapalenia jelit i rzekomobłoniastego zapalenia jelit podczas stosowania orytawancyny. Może mieć ono przebieg od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne, aby wziąć tę możliwość pod uwagę u pacjentów, u których po podaniu orytawancyny wystąpi biegunka (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego z jednoczesnym leczeniem zakażenia *Clostridioides difficile*.

### Nadkażenie

Stosowanie przeciwbakteryjnych produktów leczniczych może zwiększać ryzyko nadmiernego wzrostu drobnoustrojów opornych na leczenie. Jeżeli w trakcie leczenia dojdzie do nadkażenia, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

### Zapalenie kości i szpiku

W III fazie badań klinicznych nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI), w ramieniu grupy pacjentów leczonych orytawancyną zgłaszano więcej przypadków zapalenia kości i szpiku niż w ramieniu grupy pacjentów leczonych wankomycyną (patrz punkt 4.8). Po podaniu orytawancyny pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia kości i szpiku. Jeśli u pacjenta podejrzewa się lub rozpoznano zapalenie kości i szpiku, należy rozpocząć leczenie właściwym, alternatywnym lekiem przeciwbakteryjnym.

### Ropień

W III fazie badań klinicznych w ramieniu grupy pacjentów leczonych orytawancyną zgłaszano nieco więcej przypadków nowopowstałych ropni niż w ramieniu grupy pacjentów leczonych wankomycyną (odpowiednio 4,6% vs 3,4%) - patrz punkt 4.8. Jeśli dojdzie do powstania nowych ropni, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

### Ograniczone dane kliniczne

Podczas dwóch głównych badań nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) ograniczono się do leczenia zapaleń tkanki łącznej, ropni i zakażenia ran. Nie badano innych rodzajów zakażeń. Istnieją ograniczone doświadczenia w zakresie danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z bakteriecią, chorobą tętnic obwodowych lub neutropenią, pacjentów z niedoborem odporności, pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz z zakażeniami wywołanymi przez *Streptococcus pyogenes*.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Substancje metabolizowane z udziałem cytochromu P450

W przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników (n=16) badaniu mającym na celu wykrycie interakcji typu lek-lek badano jednoczesne podanie pojedynczej 1200 mg dawki orytawancyny z substratami kilku enzymów CYP450. Stwierdzono, że orytawancyna jest nieswoistym słabym inhibitorem (CYP2C9 i CYP2C19) lub słabym induktorem (CYP3A4 i CYP2D6) kilku izoform CYP.

Należy zachować ostrożność podczas stosowaniu orytawancyny jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim zakresie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez jeden z tych enzymów CYP450 (np. warfaryna), ponieważ ich równoczesne podanie może zwiększać (np. z substratami CYP2C9) lub zmniejszać (np. z substratami CYP2D6) stężenie produktu leczniczego o wąskim zakresie terapeutycznym. Pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie występują u nich objawy toksyczności lub braku skuteczności, jeśli podaje się im orytawancynę w czasie stosowania leku, którego może to dotyczyć; np. pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy krwawienia, jeżeli jednocześnie otrzymują orytawancynę i warfarynę (patrz punkt 4.4). U 36 zdrowych osób przeprowadzono badanie oceniające wpływ interakcji typu lek-lek po podaniu orytawancyny w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę S-warfaryny po jej podaniu w pojedynczej dawce. Farmakokinetykę S-warfaryny oceniano po podaniu warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg w monoterapii lub podawanej równocześnie z orytawancyną w pojedynczej dawce 1200 mg bądź 24 lub 72 godziny po jej podaniu. Wyniki badania nie wykazały wpływu orytawancyny na AUC i C<sub>max</sub> S-warfaryny.

### Interakcje lek - testy laboratoryjne (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Orytawancyna wiąże fosfolipidowe czynniki, które w powszechnie stosowanych laboratoryjnych badaniach krzepliwości aktywują koagulację, uniemożliwiając ich działanie. Orytawancyna w stężeniu we krwi uzyskanym po jej podaniu w dawce 1200 mg, może fałszywie zwiększać wartości wyników niektórych badań laboratoryjnych (patrz Tabela 2).

**Tabela 2: Badania krzepliwości zaburzone przez orytawancynę**

| <b>Badanie</b>   | <b>Czas trwania zaburzeń</b> |
|--|------------------------------|
| Czas protrombinowy (PT)  | Do 12 godzin                 |
| Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)               | Do 12 godzin                 |
| Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)             | Do 120 godzin                |
| Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)                            | Do 24 godzin                 |
| Czas krzepnięcia z zastosowaniem aktywatora - krzemionki (SCT) | Do 18 godzin                 |
| Test z użyciem rozcieńzonego jadu żmii Russella (DRVVT)        | Do 72 godzin                 |

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania orytawancyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako postępowanie zapobiegawcze, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Tenkasi w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia orytawancyną.

##### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt wykazano, że orytawancyna przenika do mleka (w celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy orytawancyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub zrezygnować z podawania produktu leczniczego Tenkasi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu orytawancyny podawanej w największych dawkach na płodność. Nie ma jednak dostępnych danych dotyczących wpływu orytawancyny na płodność u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Tenkasi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie produktu może wiązać się z wystąpieniem zawrotów głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 5\%$ ) były nudności, reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z infuzją oraz ból głowy. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie tkanki łącznej (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi przyczynami przerwania leczenia były zapalenie tkanki łącznej (0,4%) i zapalenie kości i szpiku (0,3%). U pacjentek płci żeńskiej działania niepożądane zgłaszano częściej niż u pacjentów płci męskiej.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane orytawancyny na podstawie łącznych danych z III fazy badań klinicznych nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) pojedynczą dawką orytawancyny są przedstawione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją organów i narządów.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów**

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Częstość występowania | Działania niepożądane  |
|---|-----------------------|--|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                       |  |
|   | Często                | Zapalenie tkanki łącznej, ropień (na kończynie i podskórny)  |
|   | Niezbyt często        | Zapalenie kości i szpiku   |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                       |  |
|   | Często                | Niedokrwistość   |
|   | Niezbyt często        | Eozynofilia, małopłytkowość  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                       |  |
|   | Niezbyt często        | Nadwrażliwość (patrz punkt 4.3 i 4.4), reakcja anafilaktyczna  |
|   | Częstość nieznana     | Wstrząs anafilaktyczny   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                       |  |
|   | Niezbyt często        | Hipoglikemia, hiperurykemia  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                       |  |
|   | Często                | Ból głowy, zawroty głowy   |
|   | Rzadko                | Drżenie*   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |                       |  |
|   | Często                | Tachykardia  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                       |  |
|   | Niezbyt często        | Skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność*  |
|   | Rzadko                | Niedotlenienie*  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                       |  |
|   | Często                | Nudności, wymioty, biegunka, zaparcie  |
|   | Niezbyt często        | Ból brzucha*   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                       |  |
|   | Często                | Nieprawidłowy wynik testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej) |
|   | Niezbyt często        | Podwyższony poziom bilirubiny we krwi  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                       |  |
|   | Często                | Pokrzywka, wysypka, świąd  |
|   | Niezbyt często        | Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń   |



|  |                |   |
|--|----------------|---|
|  |                | krwionośnych, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, nagłe zaczerwienienie |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                |   |
|  | Często         | Mialgia   |
|  | Niezbyt często | Zapalenie pochewki ścięgna  |
|  | Rzadko         | Ból pleców*, ból szyi*  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                |   |
|  | Często         | Reakcje w miejscu podania**   |
|  | Niezbyt często | Ból w klatce piersiowej*, gorączka*   |
|  | Rzadko         | Dyskomfort w klatce piersiowej*, dreszcze*  |

\* Reakcje te mogą być związane z infuzją (patrz punkt 4.4)

\*\* Reakcje w miejscu podania obejmują: zapalenie żył w miejscu podania, rumień w miejscu podania, wynaczynienie, stwardnienie, świąd, wysypkę, obrzęki obwodowe.

### Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży opiera się na danych z jednego badania, w którym produkt leczniczy Tenkasi otrzymało 38 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 18 lat z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi. Ogólnie profil bezpieczeństwa u tych 38 pacjentów był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych. Następujące działania niepożądane niezgłoszone w Tabeli 3 u dorosłych pacjentów zaobserwowano u nie więcej niż 1 pacjenta pediatrycznego: drażliwość, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (przemijające, bezobjawowe i niezwiązane z innymi nieprawidłowościami w zapisie EKG), zapalenie okrężnicy *Clostridioides difficile* (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Podczas badań klinicznych z udziałem 3017 osób nie doszło do żadnego przypadku przypadkowego przedawkowania.

Orytawancyna nie jest usuwana z krwi podczas hemodializy. W przypadku przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne o działaniu ogólnym, antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01XA05

#### Mechanizm działania

Orytawancyna ma trzy mechanizmy działania: (i) inhibicja biosyntezy ściany komórkowej na etapie transglikozylacji (polimeryzacji) poprzez wiązanie z grupami peptydowymi prekursorów peptydoglikanu, (ii) inhibicja biosyntezy ściany komórkowej na etapie tworzenia wiązań poprzecznych (transpeptydacji) poprzez wiązanie z mostkami peptydowymi w ścianie komórkowej,

oraz (iii) przerywanie ciągłości bakteryjnych błon komórkowych, prowadzące do depolaryzacji, zwiększenia przepuszczalności błony i gwałtownej śmierci komórek.

### Oporność

Bakterie Gram-ujemne są naturalnie odporne na wszystkie glikopeptydy, w tym orytawancyne.

Oporność na orytawancyne zaobserwowano *in vitro* u szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na wankomycyne. Nieznane są przypadki oporności krzyżowej pomiędzy orytawancyną a innymi antybiotykami nieglikopeptydowymi.

Orytawancyne wykazuje słabsze działanie *in vitro* na bakterie Gram-dodatnie z rodzajów *Lactobacillus*, *Leuconostoc* i *Pediococcus*, które są naturalnie odporne na glikopeptydy.

### Badanie lekowrażliwości - wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) są następujące:

**Tabela 4: Kryteria interpretacji badań wrażliwości na orytawancyne**

| Grupa bakterii   | Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (mg/L) |       |
|--|---|-------|
|  | S≤  | R>    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 0,125   | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (grupy A, B, C, G)                                | 0,25  | 0,25  |
| Paciorkowce grupy <i>Viridans</i> (jedynie grupa <i>S. anginosus</i> ) | 0,25  | 0,25  |

S=Wrażliwe, R=Oporne

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że parametr najlepiej skorelowany ze skutecznością orytawancyne przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, to stosunek pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC) orytawancyne.

### Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko poniższym drobnoustrojom chorobotwórczym, które *in vitro* były wrażliwe na orytawancyne.

Bakterie Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupa *Streptococcus anginosus* (należą tu *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

### Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym czynnikom zakaźnym

Nie ustalono, jaka jest skuteczność kliniczna przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, choć badania *in vitro* wskazują, że ze względu na brak nabytego mechanizmu odpornościowego mogą być one wrażliwe na orytawancyne:

- paciorkowce beta-hemolizujące grupy G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

## Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tenkasi oceniano u dzieci i młodzieży z ostrym bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) w jednym otwartym, wielośrodowym badaniu I fazy obejmującym 38 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do <18 lat, którym podawano orytawancynę. Oceniano w nim farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję dożylnego (IV) wlewu orytawancyny u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi, z powodu którego otrzymywali standardową antybiotykoterapię lub u pacjentów otrzymujących okołooperacyjną profilaktykę antybiotykową. Pierwszorzędnym punktem końcowym było pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w krwi od czasu (AUC); drugorzędowe punkty końcowe obejmują ocenę bezpieczeństwa i inne parametry farmakokinetyczne.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tenkasi u dzieci w wieku od 0 do <3 miesięcy w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Orytawancyna w dawce do 1200 mg wykazuje farmakokinetykę liniową. U pacjentów z ostrym bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) leczonych pojedynczą 1200 mg dawką orytawancyny, średnie ( $\pm$ SD) maksymalne stężenie orytawancyny ( $C_{max}$ ) i  $AUC_{0-72}$  wynosiły odpowiednio 112 ( $\pm$ 34.5)  $\mu$ g/ml i 1470 ( $\pm$ 582)  $\mu$ g·h/ml.

### Dystrybucja

Orytawancyna wiąże się z białkami osocza ludzkiego w około 85%. Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji szacuje się, że średnia całkowita objętość dystrybucji wynosi około 87,6 l, co oznacza, że orytawancyna podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu.

U zdrowych osób, które otrzymały pojedynczą dawkę 800 mg orytawancyny, wartości ( $AUC_{0-24}$ ) stężenia orytawancyny w płynie w pęcherzach skórnych stanowiły 20% stężenia w osoczu.

### Metabolizm

Nie stwierdzono metabolitów orytawancyny w osoczu u psów ani w żółci u szczurów, którym podawano orytawancynę. Dodatkowo badania *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że orytawancyna nie jest metabolizowana.

### Eliminacja

Analiza bilansu masowego u ludzi nie została przeprowadzona. U ludzi mniej niż 1% dawki odzyskano w postaci niezmienionej substancji czynnej z kału i mniej niż 5% z moczu po dwóch tygodniach zbierania, co wskazuje na powolne wydalanie orytawancyny w postaci niezmienionej.

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji, obejmującej pacjentów z ostrym bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) otrzymujących pojedynczą dawkę 1200 mg, średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 245 godzin (14,9% CV). Szacuje się, że średni całkowity klirens wynosi 0,445 l/h (27,2 %CV).

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji stwierdzono związek między wzrostem a klirensem, w którym klirens zwiększa się wraz ze wzrostem. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wzrostu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetykę orytawancyny badano w III fazie badań klinicznych nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) pojedynczą dawką orytawancyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek -  $CCr \geq 90$  ml/min (n=213), lekkimi zaburzeniami czynności nerek -  $CCr$  60-89 ml/min (n=59), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek -  $CCr$  30-59 ml/min (n=22), oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek -  $CCr < 30$  ml/min (n=3). Analiza danych farmakokinetycznych populacji wskazuje, że zaburzenia czynności nerek nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na orytawancynę. Nie przeprowadzono badań u pacjentów dializowanych.

Nie ma konieczności dostosowania dawki orytawancyny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast dane dotyczące ciężkich zaburzeń czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wydać zalecenia dotyczące dostosowania dawki.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Farmakokinetykę orytawancyny badano w badaniu z udziałem pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha, n=20) i porównano z osobami zdrowymi (n=20) dobranymi pod względem płci, wieku i masy ciała. Nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki orytawancyny u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie ma konieczności dostosowania dawki orytawancyny u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki orytawancyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy*

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych (PK) z III fazy badania klinicznego nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) pojedynczą dawką orytawancyny wskazuje, że płeć, wiek, masa ciała i rasa nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na orytawancynę. Nie ma konieczności dostosowania dawki w tych podgrupach.

#### *Dzieci i młodzież*

Analiza farmakokinetyki w populacji przedziałowej wykazała dla dawki 15 mg/kg mc średnie  $AUC_{0-72}$  pochodzące z modelu, które mieściło się w docelowym zakresie dla dorosłych (965 - 2095  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) dla wszystkich symulowanych grup pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do <18 lat (patrz tabela 5).

Tabela 5: Oparte na modelu parametry farmakokinetyczne orytawancyny [średnia (SD)] dla dzieci, młodzieży i dorosłych na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Głównym niepożądanym objawem podawania orytawancyny szczurom i psom była zależna od dawki kumulacja ziarnistości granulocytów kwasochłonnych w makrofagach tkanek, w tym hepatocytów, komórek nabłonkowych kory nerkowej, komórek nadnerczy i makrofagów w układzie fagocytarnym. Ziarnistości granulocytów kwasochłonnych nie pojawiały się po podaniu pojedynczej dawki. Nie odnotowano też znaczącego wpływu na czynność makrofagów *in vitro* przy stężeniu wewnątrzkomórkowym, jakiego można się spodziewać po podaniu pojedynczej 1200 mg dawki.

U szczurów i psów zaobserwowano umiarkowane, zależne od dawki zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej). Wykazano, że było ono odwracalne po zakończeniu leczenia. U szczurów i psów po dwutygodniowym leczeniu wystąpiły zmiany biochemiczne związane z czynnością nerek, w tym zmniejszenie ciężaru właściwego i pH moczu oraz niewielkie zwiększenie stężenia azotu mocznika i sporadyczne zwiększenie stężenia kreatyniny. U szczurów zaobserwowano hematopoezę pozaszpikową w śledzionie. Te wyniki badania histopatologicznego były związane z powiększeniem śledziony i zwiększeniem jej masy. Ekspozycja u szczurów po podaniu leku w największych dawkach niewywołujących działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), była mniejsza lub tylko trochę większa niż ekspozycja u ludzi, na podstawie AUC.

U szczurów i psów bezpośrednio lub wkrótce po podaniu orytawancyny, wystąpiły histaminopodobne reakcje związane z infuzją. W badaniach na szczurach z zastosowaniem pojedynczej dawki, tego rodzaju reakcje wiązały się ze śmiertelnością samców po mniejszych dawkach niż u samic. U innych gatunków nie zaobserwowano podobnych różnic między płciami. Badania na noworodkach szczurów i psów trwające 30 dni, wykazały taki sam wpływ na tkanki jak u zwierząt dorosłych, w tym spowodowane działaniem orytawancyny histaminopodobne reakcje związane z infuzją. U noworodków szczurów zaobserwowano śmiertelność po nieco mniejszej dawce niż u osobników dorosłych.

Standardowy zestaw badań *in vivo* i *in vitro* dotyczący potencjalnej genotoksyczności nie dostarczył żadnych klinicznie istotnych wyników. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości na zwierzętach, obejmujących obserwację całego okresu życia zwierząt, w celu ustalenia potencjalnego rakotwórczego działania orytawancyny.

Orytawancyna podawana dożylnie w dawkach do 30 mg/kg mc. nie wywierała wpływu na płodność ani zdolności rozrodcze samców i samic szczurów. Badania na ciężarnych samicach szczura i królika nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego niekorzystnego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród i rozwój postnatalny. Nie ma dowodów na przenikanie orytawancyny przez łożysko u ciężarnych samic szczura. Ekspozycja u szczurów po podaniu leku w zakresie NOAEL, była mniejsza lub tylko trochę większa niż ekspozycja u ludzi, na podstawie AUC.

Radioaktywnie oznakowana [<sup>14</sup>C]orytawancyna po jednorazowym podaniu dożylnym karmiącym samicom szczura przenikała do mleka matki i była przyswajana przez karmione młode.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Kwas fosforowy (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie należy stosować roztworu chlorku sodu do rozcieńczenia, ponieważ wykazuje niezgodność z orytawancyna w dawce 400 mg i może spowodować wytrącanie się produktu leczniczego. Innych substancji, dodatków czy innych produktów leczniczych rozpuszczonych w roztworze chlorku sodu do podania dożylnego nie należy dodawać do jednorazowych fiolek z orytawancyną, podawać

jednocześnie w tym samym zestawie do wlewu dożylnego ani przez ten sam port naczyniowy. Również produkty lecznicze o zasadowym lub obojętnym pH mogą wykazywać niezgodność z orytawancyną (patrz punkt 6.6).

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

#### Po rekonstytucji (rozpuszczeniu)

Roztwór uzyskany po rozpuszczeniu produktu leczniczego, należy natychmiast rozcieńczyć 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy w worku infuzyjnym.

#### Po rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór należy wykorzystać natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast. Jeśli lek nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Okres przechowywania po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy w worku infuzyjnym nie powinien być dłuższy niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jednorazowe fiolki ze szkła typu I o objętości 50 ml, z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

3 pojedyncze fiolki w jednym pudełku tekturowym.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Produkt Tenkasi powinien być przygotowywany z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające orytawancynę (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg), które różnią się od siebie:

- mocą dawki orytawancyny.
- zalecanym czasem trwania infuzji.
- instrukcjami dotyczącymi przygotowania, w tym wykonywaniem rekonstytucji, rozcieńczania i użytymi zgodnymi rozcieńczalnikami.

Należy dokładnie zapoznać się z zalecanymi instrukcjami dla każdego produktu leczniczego.

Aby przygotować pojedynczą jednorazową 1200 mg dawkę do podania dożylnego, należy rozpuścić i rozcieńczyć zawartość trzech fiolek produktu leczniczego Tenkasi 400 mg.

Przed użyciem proszek należy rozpuścić w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat rozcieńczyć w worku infuzyjnym zawierającym 5% roztwór glukozy. Uzyskany po rozpuszczeniu proszku roztwór i rozcieńczony roztwór do infuzji powinny być przezroczyste, bezbarwne do zabarwienia jasnożółtego. Podawane parenteralnie produkty lecznicze należy obejrzeć, aby sprawdzić, czy po rekonstytucji nie zawierają stałych cząstek.

## Dorośli

### *Rekonstytucja:*

- Do każdej fiolki należy dodać za pomocą sterylnej strzykawki 40 mL sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór o stężeniu 10 mg/mL na fiolkę.
- Zaleca się ostrożne wlewanie sterylnej wody do wstrzykiwań po ściance fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
- Każdą fiolkę należy delikatnie pokręcić, aby uniknąć pienienia i upewnić się, że cały proszek rozpuścił się w roztworze.

*Rozcieńczanie:* w celu podania dożylnego jednej dawki 1200 mg, należy rozcieńczyć zawartość trzech fiolek z rozpuszczonym proszkiem (po rekonstytucji). Do rozcieńczania należy stosować wyłącznie worek infuzyjny z 5% roztworem glukozy (D5W). Do rozcieńczania nie należy używać roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2).

### Rozcieńczanie:

- z 1000 mL worka do infuzji zawierającego 5% roztwór glukozy (D5W) pobrać i wylać 120 mL płynu;
- pobrać 40 mL płynu z każdej z trzech fiolek z rozpuszczonym proszkiem (po rekonstytucji) i dodać do worka do infuzji z 5% roztworem glukozy (D5W), dzięki czemu objętość płynu w worku osiągnie 1000 mL. Uzyskamy w ten sposób stężenie orytawancyny wynoszące 1,2 mg/mL. W celu przygotowania produktu leczniczego do podania, należy używać worka z polipropylenu lub polichlorku winylu.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku powyżej 3 miesięcy do <18 lat)

Należy obliczyć wymaganą dawkę orytawancyny na podstawie masy ciała pacjenta (jeden pojedynczy wlew 15 mg/kg mc. podany dożylnie przez 3 godziny).

Należy określić liczbę fiolek orytawancyny potrzebnych pacjentowi (każda fiolka zawiera 400 mg orytawancyny w postaci orytawancyny difosforanu).

### *Rekonstytucja:*

- Do każdej fiolki należy dodać za pomocą sterylnej strzykawki 40 mL sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór o stężeniu 10 mg/mL na fiolkę.
- Zaleca się ostrożne wlewanie wody do wstrzykiwań po ściance fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
- Każdą fiolkę należy delikatnie pokręcić, aby uniknąć pienienia i upewnić się, że cały proszek rozpuścił się w roztworze.

*Rozcieńczanie:* Do rozcieńczania należy stosować wyłącznie 5% roztwór glukozy (D5W) w worku infuzyjnym. Do rozcieńczania nie należy używać roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2).

### Rozcieńczanie:

Należy pobrać wymaganą objętość orytawancyny za pomocą sterylnej strzykawki i dodać do worka do infuzji IV zawierającego 5% sterylny roztwór glukozy (D5W) (patrz tabela 6 dla konkretnego przykładu). Rozmiar worka IV zależy od całkowitej objętości podawanego wlewu. W przypadku małych objętości można użyć pompy strzykawkowej.

**Tabela 6: 15 mg/kg orytawancyny: 3-godzinny wlew dożylny (stężenie 1,2 mg/ml)**

| <b>Masa ciała pacjenta (kg)</b> | <b>Obliczona dawka orytawancyny (mg)</b> | <b>Całkowita objętość wlewu (ml)</b> | <b>Objętość zrekonstruowanej orytawancyny (ml)</b> | <b>Objętość 5% roztworu glukozy (D5W), do dodania do worka IV (mL)</b> |
|---------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|
|---------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|

|    |     |       |      |     |
|----|-----|-------|------|-----|
| 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 |

#### Obliczenia

1) Należy przyjąć rzeczywistą masę ciała —ZAOKRĄGLAJĄC JEJ WARTOŚĆ TYLKO DO NAJBLIŻSZEJ LICZBY CAŁKOWITEJ

2) Dawka: Masa ciała (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (maksymalna dawka 1200 mg)

3) Całkowita objętość wlewu: dawka (mg) ÷ 1,2 mg/ml = \_\_\_\_\_ ml

4) Objętość zrekonstruowanej orytawancyny: dawka (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ ml

5) Objętość 5% roztworu glukozy (D5W) dodawanego do worka IV: Całkowita objętość wlewu (C) – Objętość zrekonstruowanej orytawancyny (D) = \_\_\_\_\_ ml

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Odpowiednie informacje o drugim z produktów leczniczych zawierającym orytawancynę przedstawiono w materiałach informacyjnych produktu leczniczego Tenkasi 1200 mg.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/989/001

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/03/2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13/01/2020

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera 1200 mg orytawancyny, w postaci orytawancyny difosforanu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 30 mg orytawancyny.

Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu do infuzji zawiera 4,8 mg orytawancyny.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 2400 mg hydroksypropylobetadeksu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek o barwie od białej do prawie białej lub różowej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Tenkasi jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) u dorosłych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

1200 mg podane w pojedynczej dawce w 1-godzinnym wlewie dożylnym.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na orytawancynę (patrz punkt 5.2), należy jednak zachować ostrożność, kiedy orytawancynę przepisuje

się pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Orytawancyna nie jest usuwana z krwi podczas hemodializy.

Hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryna (HP $\beta$ CD) jest prawie wyłącznie wydalana przez nerki poprzez przesączanie kłębuszkowe; nie oceniano jej farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa B według Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2). Nie badano farmakokinetyki orytawancyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według Childa-Pugha), jednak wnioskuje się na podstawie parametrów farmakokinetycznych nie należy oczekiwać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję na orytawancynę. Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawkowania, nawet jeśli należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania orytawancyny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według Childa-Pugha).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności orytawancyny u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające orytawancynę (Tenkasi 1200 mg i Tenkasi 400 mg), które różnią się od siebie:

- mocą dawki orytawancyny;
- zalecanym czasem trwania infuzji;
- instrukcjami dotyczącymi przygotowania, w tym wykonywaniem rekonstytucji, rozcieńczania i użytymi zgodnymi rozcieńczalnikami.

Przed podaniem należy dokładnie zapoznać się z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2) oraz instrukcjami dotyczącymi rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Tenkasi 1200 mg (patrz punkt 6.6).

Zawartość jednej fiolki 1200 mg należy najpierw rozpuścić w 40 mL sterylnej wody do wstrzykiwań (WFI). Tak przygotowany roztwór należy pobrać i dodać do 250 mL worka do infuzji dożylnych z 5% roztworem glukozy (D5W) lub 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, a następnie wykonać trwający 1 godzinę wlew dożylny (patrz punkty 6.2 i 6.6).

Odpowiednie informacje o drugim z produktów leczniczych zawierającym orytawancynę przedstawiono w materiałach informacyjnych produktu leczniczego Tenkasi 400 mg.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dożylne podawanie heparyny sodowej niefrakcjonowanej jest przeciwwskazane przez okres 120 godzin (5 dni) po podaniu orytawancyny, ponieważ przez okres do 120 godzin po podaniu orytawancyny wyniki badania czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) mogą pozostać fałszywie wydłużone (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje nadwrażliwości

Opisano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i wstrząsu anafilaktycznego po zastosowaniu orytawancyny. W razie wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości podczas infuzji orytawancyny, należy natychmiast przerwać podawanie orytawancyny i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie ma dostępnych danych dotyczących reakcji krzyżowych między orytawancyną a innymi glikopeptydami, włącznie z wankomycyną. Przed zastosowaniem orytawancyny należy dokładnie wypytać o występujące wcześniej reakcje nadwrażliwości na glikopeptydy (np. wankomycynę, telawancynę). Ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej, pacjenci z nadwrażliwością na glikopeptydy w wywiadzie, powinni być uważnie monitorowani w trakcie infuzji i po jej zakończeniu.

#### Reakcje związane z infuzją

Orytawancynę należy podawać w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę, aby uniknąć reakcji związanych z infuzją. Wlewy dożylne orytawancyny mogą wywołać reakcje, takie jak nagłe zaczerwienienie skóry górnej części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. Podczas stosowania orytawancyny obserwowano reakcje związane z infuzją, które charakteryzowały się bólem w klatce piersiowej, dyskomfortem w klatce piersiowej, dreszczami, drżeniem, bólem pleców, bólem szyi, dusznościami, niedotlenieniem, bólem brzucha i gorączką, również po podaniu więcej niż jednej dawki orytawancyny podczas jednego cyklu leczenia. W razie wystąpienia reakcji przerwanie lub zmniejszenie szybkości infuzji może spowodować ustąpienie tych objawów (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia czynności nerek

Solubilizator HP $\beta$ CD jest wydalany z moczem. Klirens HP $\beta$ CD może być zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest znane.

#### Konieczność jednoczesnego stosowania innych antybiotyków

Orytawancyna działa wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie (patrz punkt 5.1). W zakażeniach mieszanych, w których podejrzewa się zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi i (lub) niektórymi bakteriami beztlenowymi, orytawancynę należy stosować jednocześnie z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

#### Jednoczesne stosowanie warfaryny

Wykazano, że orytawancyna przez okres do 12 godzin zafałszowuje (wydłuża) wynik pomiaru czasu protrombinowego (PT) i zwiększa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Z tego względu do 12 godzin po podaniu orytawancyny kontrola przeciwzakrzepowego działania warfaryny jest niewiarygodna.

#### Wpływ na wyniki badań krzepliwości krwi

Wykazano, że orytawancyna zaburza wyniki niektórych badań laboratoryjnych krzepliwości krwi (patrz punkt 4.3 i 4.5). Wykazano, że stwierdzane we krwi stężenia orytawancyny po podaniu pojedynczej dawki 1200 mg fałszywie wydłużają:

- czas APTT do 120 godzin po podaniu,
- PT i INR do 12 godzin po podaniu,
- czas krzepnięcia po aktywacji (ang. *Activated Clotting Time*, ACT) do 24 godzin po podaniu,
- czas krzepnięcia z zastosowaniem aktywatora - krzemionki ( ang. *Silica Clot Time*, SCT) do 18 godzin po podaniu, oraz
- wyniki testu z użyciem rozcieńzonego jadu żmii Russella (ang. *Dilute Russell's Viper Venom Test*, DRVVT) do 72 godzin po podaniu.

Takie działanie wynika z faktu, że orytawancyna wiąże fosfolipidowe odczynniki - które w powszechnie stosowanych laboratoryjnych badaniach krzepliwości krwi aktywują koagulację - uniemożliwiając ich działanie. W przypadku pacjentów, u których w ciągu 120 godzin po podaniu orytawancyny konieczna jest kontrola APTT, można rozważyć zastosowanie badań krzepliwości krwi niewykorzystujących fosfolipidów, to jest pomiar aktywności anty-Xa (metodą chromogenną), lub alternatywny lek przeciwzakrzepowy niewymagający monitorowania APTT.

Nie wykazano wpływu orytawancyny na oznaczenie czynnika Xa metodą chromogenną, oznaczenie czasu trombinowego (ang. *Thrombin Time*, TT) ani badań w kierunku małopłytkowości indukowanej podawaniem heparyny (ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia*, HIT). W badaniach *in vitro* orytawancyna w stężeniu o wartości 46,6 µg/ml nie wywierała wpływu na oznaczanie oporności na aktywowane białko C (ang. *Activated protein C resistance*, APCR). Sugeruje to, że istnieje małe prawdopodobieństwo, że orytawancyna zaburzy wyniki tego badania. Badanie APCR jest jednak badaniem wykorzystującym fosfolipidy i nie można wykluczyć, że większe stężenia orytawancyny, które mogą wystąpić podczas zastosowania klinicznego, mogłyby zaburzać wyniki tego badania.

Nie zaobserwowano wpływu orytawancyny na układ krzepnięcia *in vivo* w badaniach nieklinicznych ani klinicznych.

#### Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Zgłaszano przypadki poantybiotykowego zapalenia jelit i rzekomobłoniastego zapalenia jelit podczas stosowania orytawancyny. Może mieć ono przebieg od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne, aby wziąć tę możliwość pod uwagę u pacjentów, u których po podaniu orytawancyny wystąpi biegunka (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego z jednoczesnym leczeniem zakażenia *Clostridioides difficile*.

#### Nadkażenie

Stosowanie przeciwbakteryjnych produktów leczniczych może zwiększać ryzyko nadmiernego wzrostu drobnoustrojów opornych na leczenie. Jeżeli w trakcie leczenia dojdzie do nadkażenia, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Zapalenie kości i szpiku

W III fazie badań klinicznych nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI), w ramieniu grupy pacjentów leczonych orytawancyną zgłaszano więcej przypadków zapalenia kości i szpiku niż w ramieniu grupy pacjentów leczonych wankomycyną (patrz punkt 4.8). Po podaniu orytawancyny pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia kości i szpiku. Jeśli u pacjenta podejrzewa się lub rozpoznano zapalenie kości i szpiku, należy rozpocząć leczenie właściwym, alternatywnym lekiem przeciwbakteryjnym.

#### Ropień

W III fazie badań klinicznych w ramieniu grupy pacjentów leczonych orytawancyną zgłaszano nieco więcej przypadków nowopowstałych ropni niż w ramieniu grupy pacjentów leczonych wankomycyną (odpowiednio 4,6% vs 3,4%) - patrz punkt 4.8. Jeśli dojdzie do powstania nowych ropni, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

#### Ograniczone dane kliniczne

Podczas dwóch głównych badań nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) ograniczono się do leczenia zapaleń tkanki łącznej, ropni i zakażenia ran. Nie badano innych rodzajów zakażeń. Istnieją ograniczone doświadczenia w zakresie danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z bakteriami, chorobą tętnic obwodowych lub neutropenią, pacjentów z niedoborem odporności, pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz z zakażeniami wywołanymi przez *Streptococcus pyogenes*.

## Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 2400 mg hydroksypropylobetadeksu w każdej fiołce, co odpowiada 9,6 mg/ml.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Substancje metabolizowane z udziałem cytochromu P450

W przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników (n=16) badaniu mającym na celu wykrycie interakcji typu lek-lek badano jednoczesne podanie pojedynczej 1200 mg dawki orytawancyny z substratami kilku enzymów CYP450. Stwierdzono, że orytawancyna jest nieswoistym słabym inhibitorem (CYP2C9 i CYP2C19) lub słabym induktorem (CYP3A4 i CYP2D6) kilku izoform CYP.

Należy zachować ostrożność podczas stosowaniu orytawancyny jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim zakresie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez jeden z tych enzymów CYP450 (np. warfaryna), ponieważ ich równoczesne podanie może zwiększać (np. z substratami CYP2C9) lub zmniejszać (np. z substratami CYP2D6) stężenie produktu leczniczego o wąskim zakresie terapeutycznym. Pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie występują u nich objawy toksyczności lub braku skuteczności, jeśli podaje się im orytawancynę w czasie stosowania leku, którego może to dotyczyć; np. pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy krwawienia, jeżeli jednocześnie otrzymują orytawancynę i warfarynę (patrz punkt 4.4). U 36 zdrowych osób przeprowadzono badanie oceniające wpływ interakcji typu lek-lek po podaniu orytawancyny w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę S-warfaryny po jej podaniu w pojedynczej dawce. Farmakokinetykę S-warfaryny oceniano po podaniu warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg w monoterapii lub podawanej równocześnie z orytawancyną w pojedynczej dawce 1200 mg bądź 24 lub 72 godziny po jej podaniu. Wyniki badania nie wykazały wpływu orytawancyny na AUC i  $C_{max}$  S-warfaryny.

#### Interakcje lek - testy laboratoryjne (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Orytawancyna wiąże fosfolipidowe czynniki, które w powszechnie stosowanych laboratoryjnych badaniach krzepliwości aktywują koagulację, uniemożliwiając ich działanie. Orytawancyna w stężeniu we krwi uzyskanym po jej podaniu w dawce 1200 mg, może fałszywie zwiększać wartości wyników niektórych badań laboratoryjnych (patrz Tabela 1).

**Tabela 1: Badania krzepliwości zaburzone przez orytawancynę**

| <b>Badanie</b>   | <b>Czas trwania zaburzeń</b> |
|--|------------------------------|
| Czas protrombinowy (PT)  | Do 12 godzin                 |
| Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)               | Do 12 godzin                 |
| Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)             | Do 120 godzin                |
| Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)                            | Do 24 godzin                 |
| Czas krzepnięcia z zastosowaniem aktywatora - krzemionki (SCT) | Do 18 godzin                 |
| Test z użyciem rozcieńzonego jadu żmii Russella (DRVVT)        | Do 72 godzin                 |

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania orytawancyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako postępowanie zapobiegawcze, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Tenkasi w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia orytawancyną.

### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt wykazano, że orytawancyna przenika do mleka (w celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy orytawancyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub zrezygnować z podawania produktu leczniczego Tenkasi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu orytawancyny podawanej w największych dawkach na płodność. Nie ma jednak dostępnych danych dotyczących wpływu orytawancyny na płodność u ludzi.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tenkasi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie produktu może wiązać się z wystąpieniem zawrotów głowy, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 5\%$ ) były nudności, reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z infuzją oraz ból głowy. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie tkanki łącznej (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi przyczynami przerwania leczenia były zapalenie tkanki łącznej (0,4%) i zapalenie kości i szpiku (0,3%). U pacjentek płci żeńskiej działania niepożądane zgłaszano częściej niż u pacjentów płci męskiej.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane orytawancyny na podstawie łącznych danych z III fazy badań klinicznych nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) pojedynczą dawką orytawancyny są przedstawione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów**

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Częstość występowania | Działania niepożądane  |
|---|-----------------------|--|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                       |  |
|   | Często                | Zapalenie tkanki łącznej, ropień (na kończynie i podskórny)  |
|   | Niezbyt często        | Zapalenie kości i szpiku   |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                       |  |
|   | Często                | Niedokrwistość   |
|   | Niezbyt często        | Eozynofilia, małopłytkowość  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                       |  |
|   | Niezbyt często        | Nadwrażliwość (patrz punkt 4.3 i 4.4), reakcja anafilaktyczna  |
|   | Częstość nieznaną     | Wstrząs anafilaktyczny   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                       |  |
|   | Niezbyt często        | Hipoglikemia, hiperurykemia  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                       |  |
|   | Często                | Ból głowy, zawroty głowy   |
|   | Rzadko                | Drżenie*   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |                       |  |
|   | Często                | Tachykardia  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                       |  |
|   | Niezbyt często        | Skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność*  |
|   | Rzadko                | Niedotlenienie*  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                       |  |
|   | Często                | Nudności, wymioty, biegunka, zaparcie  |
|   | Niezbyt często        | Ból brzucha*   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                       |  |
|   | Często                | Nieprawidłowy wynik testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej) |
|   | Niezbyt często        | Podwyższony poziom bilirubiny we krwi  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                       |  |
|   | Często                | Pokrzywka, wysypka, świąd  |
|   | Niezbyt często        | Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, nagłe zaczerwienienie   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |                       |  |
|   | Często                | Mialgia  |
|   | Niezbyt często        | Zapalenie pochewki ścięgna   |
|   | Rzadko                | Ból pleców*, ból szyi*   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |                       |  |
|   | Często                | Reakcje w miejscu podania**  |
|   | Niezbyt często        | Ból w klatce piersiowej*, gorączka*  |
|   | Rzadko                | Dyskomfort w klatce piersiowej*, dreszcze*   |

\* Reakcje te mogą być związane z infuzją (patrz punkt 4.4)

\*\* Reakcje w miejscu podania obejmują: zapalenie żył w miejscu podania, rumień w miejscu podania, wynaczynienie, stwardnienie, świąd, wysypkę, obrzęki obwodowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych



Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych z udziałem 3017 osób nie doszło do żadnego przypadku przypadkowego przedawkowania.

Orytawancyna nie jest usuwana z krwi podczas hemodializy. W razie przedawkowania należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne o działaniu ogólnym, antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01XA05

##### Mechanizm działania

Orytawancyna ma trzy mechanizmy działania: (i) inhibicja biosyntezy ściany komórkowej na etapie transglikozylacji (polimeryzacji) poprzez wiązanie z grupami peptydowymi prekursorów peptydoglikanu, (ii) inhibicja biosyntezy ściany komórkowej na etapie tworzenia wiązań poprzecznych (transpeptydacji) poprzez wiązanie z mostkami peptydowymi w ścianie komórkowej, oraz (iii) przerywanie ciągłości bakteryjnych błon komórkowych, prowadzące do depolaryzacji, zwiększenia przepuszczalności błony i gwałtownej śmierci komórek.

##### Oporność

Bakterie Gram-ujemne są naturalnie odporne na wszystkie glikopeptydy, w tym orytawancynę.

Oporność na orytawancynę zaobserwowano *in vitro* u szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na wankomycynę. Nieznane są przypadki oporności krzyżowej pomiędzy orytawancyną a innymi antybiotykami nieglikopeptydowymi.

Orytawancyna wykazuje słabsze działanie *in vitro* na bakterie Gram-dodatnie z rodzajów *Lactobacillus*, *Leuconostoc* i *Pediococcus*, które są naturalnie odporne na glikopeptydy.

##### Badanie lekowrażliwości - wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) są następujące:

**Tabela 3: Kryteria interpretacji badań wrażliwości na orytawancynę**

| Grupa bakterii   | Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (mg/L) |       |
|--|---|-------|
|  | S ≤   | R >   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 0,125   | 0,125 |
| <i>Streptococcus</i> (grupy A, B, C, G)                                | 0,25  | 0,25  |
| Paciorkowce grupy <i>Viridans</i> (jedynie grupa <i>S. anginosus</i> ) | 0,25  | 0,25  |

S=Wrażliwe, R=Oporne

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że parametr najlepiej skorelowany ze skutecznością orytawancyny przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym, to stosunek pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) do minimalnego stężenia hamującego (MIC) orytawancyny.

### Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko poniższym drobnoustrojom chorobotwórczym, które *in vitro* były wrażliwe na orytawancynę.

Bakterie Gram-dodatnie:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupa *Streptococcus anginosus* (należą tu *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)

### Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym czynnikiem zakaźnym

Nie ustalono, jaka jest skuteczność kliniczna przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, choć badania *in vitro* wskazują, że ze względu na brak nabytego mechanizmu odpornościowego mogą być one wrażliwe na orytawancynę:

- paciorkowce beta-hemolizujące grupy G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tenkasi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Orytawancyna w dawce do 1200 mg wykazuje farmakokinetykę liniową.

U pacjentów z ostrym bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) leczonych pojedynczą 1200 mg dawką orytawancyny, średnie ( $\pm$ SD) parametrów farmakokinetycznych produktów zawierających orytawancynę (Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) zostały zaprezentowane w Tabeli 4.

**Tabela 4: Średnie ( $\pm$ SD) parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej 1200 mg dawki Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji wlewem dożylnym trwającym 1 godzinę (N= 50) oraz Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji wlewem dożylnym trwającym 3 godziny (N= 50) u pacjentów z ostrym bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI)**

| Parametr farmakokinetyczny    | Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (1 godzina)<br>Średnie (±SD) | Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (3 godziny)<br>Średnie (±SD) |
|-------------------------------|--|---|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)      | 148 (±43,0)  | 112 (±34,5)   |
| AUC <sub>0-72</sub> (h•µg/mL) | 1460 (±511)  | 1470 (±582)   |

C<sub>max</sub>, Maksymalne stężenie w osoczu; AUC<sub>0-72</sub>, Stosunek pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu od zera do 72 godzin; SD, Odchylenie standardowe.

Uwaga: dla Tenkasi 400 mg, dane odnoszą się do podania 3 fiolek x 400 mg

### Dystrybucja

Orytawancyna wiąże się z białkami osocza ludzkiego w około 85%. Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji szacuje się, że średnia całkowita objętość dystrybucji wynosi około 87,6 l, co oznacza, że orytawancyna podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu.

U zdrowych osób, które otrzymały pojedynczą dawkę 800 mg orytawancyny, wartości (AUC<sub>0-24</sub>) stężenia orytawancyny w płynie w pęcherzach skórnych stanowiły 20% stężenia w osoczu.

### Metabolizm

Nie stwierdzono metabolitów orytawancyny w osoczu u psów ani w żółci u szczurów, którym podawano orytawancynę. Dodatkowo badania *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że orytawancyna nie jest metabolizowana.

### Eliminacja

Analiza bilansu masowego u ludzi nie została przeprowadzona. U ludzi odzyskano mniej niż 1% dawki w postaci niezmienionej substancji czynnej z kału i mniej niż 5% z moczu po dwóch tygodniach zbierania, co wskazuje na powolne wydalanie orytawancyny w postaci niezmienionej.

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji, obejmującej pacjentów z ostrym bakteryjnym zakażeniem skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) otrzymujących pojedynczą dawkę 1200 mg, średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 245 godzin (14,9% CV). Szacuje się, że średni całkowity klirens wynosi 0,445 l/h (27,2 %CV).

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji stwierdzono związek między wzrostem a klirensiem, w którym klirens zwiększa się wraz ze wzrostem. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wzrostu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetykę orytawancyny badano w III fazie badań klinicznych nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) pojedynczą dawką orytawancyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek - CCr ≥90 ml/min (n=213), lekkimi zaburzeniami czynności nerek - CCr 60-89 ml/min (n=59), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek - CCr 30-59 ml/min (n=22), oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - CCr <30 ml/min (n=3). Analiza danych farmakokinetycznych populacji wskazuje, że zaburzenia czynności nerek nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na orytawancynę. Nie przeprowadzono badań u pacjentów dializowanych.

Nie ma konieczności dostosowania dawki orytawancyny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast dane dotyczące ciężkich zaburzeń czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wydać zalecenia co do dostosowania dawki.

Substancja pomocnicza hydroksypropylobetadeks jest wydalana z moczem. Klirens hydroksypropylobetadeksu może być zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Farmakokinetykę orytawancyny badano w badaniu z udziałem pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha, n=20) i porównano z osobami zdrowymi (n=20) dobranymi pod względem płci, wieku i masy ciała. Nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki orytawancyny u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie ma konieczności dostosowania dawki orytawancyny u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki orytawancyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy*

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych (PK) z III fazy badania klinicznego nad leczeniem ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ABSSSI) pojedynczą dawką orytawancyny wskazuje, że płeć, wiek, masa ciała i rasa nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na orytawancynę. Nie ma konieczności dostosowania dawki w tych podgrupach.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Głównym niepożądanym objawem podawania orytawancyny szczurom i psom była zależna od dawki kumulacja ziarnistości granulocytów kwasochłonnych w makrofagach tkanek, w tym hepatocytów, komórek nabłonkowych kory nerkowej, komórek nadnerczy i makrofagów w układzie fagocytarnym. Ziarnistości granulocytów kwasochłonnych nie pojawiały się po podaniu pojedynczej dawki. Nie odnotowano też znaczącego wpływu na czynność makrofagów *in vitro* przy stężeniu wewnątrzkomórkowym, jakiego można się spodziewać po podaniu pojedynczej 1200 mg dawki.

U szczurów i psów zaobserwowano umiarkowane, zależne od dawki zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej). Wykazano, że było ono odwracalne po zakończeniu leczenia. U szczurów i psów po dwutygodniowym leczeniu wystąpiły zmiany biochemiczne związane z czynnością nerek, w tym zmniejszenie ciężaru właściwego i pH moczu oraz niewielkie zwiększenie stężenia azotu mocznika i sporadyczne zwiększenie stężenia kreatyniny. W nerkach szczurów obserwowano również przemijające minimalne zwyrodnienie wodniczki cewek nerkowych, spowodowane dobrze znanym działaniem hydroksypropylobetadeksu zawartego w składzie produktu leczniczego. U szczurów zaobserwowano hematopoezę pozaszpikową w śledzionie. Te wyniki badania histopatologicznego były związane z powiększeniem śledziony i zwiększeniem jej masy. Ekspozycja u szczurów po podaniu leku w największych dawkach niewywołujących działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), była mniejsza lub tylko trochę większa niż ekspozycja u ludzi, na podstawie AUC.

U szczurów i psów bezpośrednio lub wkrótce po podaniu orytawancyny, wystąpiły histaminopodobne reakcje związane z infuzją. W badaniach na szczurach z zastosowaniem pojedynczej dawki, tego rodzaju reakcje wiązały się ze śmiertelnością samców po mniejszych dawkach niż u samic. U innych gatunków nie zaobserwowano podobnych różnic między płciami. Badania na noworodkach szczurów i psów trwające 30 dni, wykazały taki sam wpływ na tkanki jak u zwierząt dorosłych, w tym spowodowane działaniem orytawancyny histaminopodobne reakcje związane z infuzją. U noworodków szczurów zaobserwowano śmiertelność po nieco mniejszej dawce niż u osobników dorosłych.

Standardowy zestaw badań *in vivo* i *in vitro* dotyczący potencjalnej genotoksyczności nie dostarczył żadnych klinicznie istotnych wyników. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości na zwierzętach,

obejmujących obserwację całego okresu życia zwierząt, w celu ustalenia potencjalnego rakotwórczego działania orytawancyny.

Orytawancyna podawana dożylnie w dawkach do 30 mg/kg mc. nie wywierała wpływu na płodność ani zdolności rozrodcze samców i samic szczurów. Badania na ciężarnych samicach szczura i królika nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego niekorzystnego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród i rozwój postnatalny. Nie ma dowodów na przenikanie orytawancyny przez łożysko u ciężarnych samic szczura. Ekspozycja u szczurów po podaniu leku w zakresie NOAEL, była mniejsza lub tylko trochę większa niż ekspozycja u ludzi, na podstawie AUC.

Radioaktywnie oznakowana [<sup>14</sup>C]orytawancyna po jednorazowym podaniu dożylnym karmiącym samicom szczura przenikała do mleka matki i była przyswajana przez karmione młode.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hydroksypropylobetadeks  
Mannitol  
Kwas fosforowy (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produkty lecznicze o zasadowym lub obojętnym pH mogą wykazywać niezgodność z orytawancyną (patrz punkt 6.6).

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani roztworami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

#### Po rekonstytucji (rozpuszczeniu)

Roztwór uzyskany po rozpuszczeniu produktu leczniczego, należy natychmiast rozcieńczyć 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy lub 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w worku infuzyjnym.

#### Po rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór należy wykorzystać natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast. Jeśli lek nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Okres przechowywania po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w worku infuzyjnym nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w temperaturze 25°C, a 12 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowe fiolki ze szkła typu I o objętości 50 ml, z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

1 pojedyncza fiolka w jednym pudełku tekturowym.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Produkt Tenkasi powinien być przygotowywany z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające orytawancynę (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg), które różnią się od siebie:

- mocą dawki orytawancyny;
- zalecanym czasem trwania infuzji;
- instrukcjami dotyczącymi przygotowania, w tym wykonywaniem rekonstytucji, rozcieńczania i użytymi zgodnymi rozcieńczalnikami.

Należy dokładnie zapoznać się z zalecanymi instrukcjami dla każdego produktu leczniczego.

Aby przygotować pojedynczą jednorazową 1200 mg dawkę do podania dożylnego, należy rozpuścić i rozcieńczyć zawartość jednej fiolki produktu leczniczego Tenkasi 1200 mg. Przed użyciem proszek należy rozpuścić w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat rozcieńczyć w worku infuzyjnym zawierającym 5% roztwór glukozy lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Uzyskany po rozpuszczeniu proszku roztwór i rozcieńczony roztwór do infuzji powinny być przezroczyste, bezbarwne do zabarwienia różowego. Podawane parenteralnie produkty lecznicze należy obejrzeć, aby sprawdzić czy po rekonstytucji nie zawierają stałych cząstek.

### *Rekonstytucja:*

- Do fiolki należy dodać za pomocą sterylnej strzykawki 40 mL sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór o stężeniu 30 mg/mL na fiolkę.
- Zaleca się ostrożne wlewanie sterylnej wody do wstrzykiwań po ściance fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
- Fiolkę należy delikatnie pokręcić, aby uniknąć pienienia i upewnić się, że cały proszek rozpuścił się w roztworze.

*Rozcieńczanie:* Do rozcieńczania należy stosować worek infuzyjny z 5% roztworem glukozy (D5W) lub 0,9% (9 mg/mL) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

### *Rozcieńczanie:*

- z 250 mL worka do infuzji zawierającego 5% roztwór glukozy (D5W) lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań pobrać i wylać 40 mL płynu;
- pobrać 40 mL płynu z fiolki z rozpuszczonym proszkiem (po rekonstytucji) i dodać do worka do infuzji z 5% roztworem glukozy (D5W) lub z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, dzięki czemu objętość płynu w worku osiągnie 250 mL. Uzyskamy w ten sposób stężenie orytawancyny wynoszące 4,8 mg/mL. W celu przygotowania produktu leczniczego do podania, należy używać worka z polipropylenu lub polichlorku winylu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Odpowiednie informacje o drugim z produktów leczniczych zawierającym orytawancynę przedstawiono w materiałach informacyjnych produktu leczniczego Tenkasi 400 mg.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/989/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/03/2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13/01/2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Biologici Italia Laboratories S.r.l  
Via Filippo Serpero 2  
20060 Masate (MI)  
Włochy

lub

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
orytawancyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 400 mg orytawancyny w postaci orytawancyny difosforanu.  
Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu 1 ml roztworu do infuzji zawiera 1,2 mg orytawancyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Mannitol  
Kwas fosforowy (do ustalenia pH)

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
3 fiolki kod: 5909991393885

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/989/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu  
orytawancyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

400 mg orytawancyny (jako difosforan).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Mannitol  
Kwas fosforowy

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/989/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
orytawancyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 1200 mg orytawancyny w postaci orytawancyny difosforanu.  
Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu 1 ml roztworu do infuzji zawiera 4,8 mg orytawancyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Hydroksypropylobetadeks  
Mannitol  
Kwas fosforowy (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
1 fiolka kod: 05909991522933

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/989/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu  
orytawancyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1200 mg orytawancyny (jako difosforan).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Hydroksypropylobetadeks  
Mannitol  
Kwas fosforowy  
Sodu wodorotlenek

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/989/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Tenkasi 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji orytawancyna**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Tenkasi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tenkasi
3. Jak stosować lek Tenkasi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tenkasi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Tenkasi i w jakim celu się go stosuje**

Tenkasi to antybiotyk zawierający substancję czynną orytawancynę. Orytawancyna to rodzaj antybiotyku (antybiotyk lipoglikopeptydowy), który może zabić pewne bakterie lub zahamować ich wzrost.

Tenkasi jest stosowany w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich.

Tenkasi jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy.

Tenkasi jest stosowany jedynie w leczeniu zakażeń wywołanych przez tak zwane bakterie Gram-dodatnie. W zakażeniach mieszanych, w których podejrzewa się udział innych rodzajów bakterii, lekarz przepisze wraz z lekiem Tenkasi inne odpowiednie antybiotyki.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tenkasi**

##### **Kiedy nie stosować leku Tenkasi**

- jeśli pacjent ma uczulenie na orytawancynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli oczekuje się, że pacjent będzie musiał otrzymać lek powodujący rozrzedzenie krwi (niefrakcjonowaną heparynę sodową) w ciągu 5 dni (120 godzin) po podaniu dawki leku Tenkasi.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tenkasi należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent kiedykolwiek wcześniej miał reakcję alergiczną na inny antybiotyk glikopeptydowy (jak wankomycyna lub telawancyna)
- jeśli u pacjenta w przeszłości w trakcie stosowania antybiotyku lub po jego stosowaniu wystąpiła ciężka biegunka
- jeśli pacjent ma bakteryjne zapalenie kości i szpiku lub istnieje podejrzenie, że je ma. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie
- jeśli pacjent ma bolesne ropne zmiany na skórze (ropień) lub istnieje podejrzenie, że je ma. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie

Dożylny wlew leku Tenkasi mogą wywołać nagłe zaczerwienienie skóry górnej części ciała, pokrzywkę, swędzenie i (lub) wysypki. Obserwowano również reakcje związane z infuzją leku, które charakteryzowały się bólem w klatce piersiowej, dyskomfortem w klatce piersiowej, dreszczami, drżeniem, bólem pleców, bólem szyi, dusznościami, bólem brzucha, gorączką i bólem głowy, zmęczeniem, sennością, co mogło być objawami niedotlenienia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, lekarz może zdecydować o przerwaniu lub zmniejszeniu szybkości wlewu.

Tenkasi może zaburzać niektóre badania laboratoryjne, stosowane w celu kontroli krzepliwości krwi i spowodować otrzymanie fałszywych wyników.

Antybiotyki, w tym lek Tenkasi, zabijają określone bakterie, ale mogą nie działać na inne bakterie lub grzyby, które mogą nadal się namnażać. Jest to nazywane przerostem. Lekarz będzie monitorował stan pacjenta, w celu wykrycia, czy to u niego nie nastąpiło i w razie konieczności zastosuje odpowiednie leczenie.

Po podaniu leku Tenkasi może dojść do nowego zakażenia skóry w innym miejscu. Lekarz powinien monitorować pacjenta w celu wykrycia, czy to u niego nie nastąpiło i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Tenkasi u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Stosowanie leku Tenkasi w tej grupie wiekowej nie zostało zbadane.

### **Lek Tenkasi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jeżeli pacjent ma otrzymać lek rozrzedzający krew o nazwie heparyna niefrakcjonowana, a w ciągu ostatnich 5 dni (120 godzin) otrzymał lek Tenkasi, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o wszystkich stosowanych lekach utrudniających krzepnięcie krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe np. pochodne kumaryny). Tenkasi może utrudniać interpretację wyników badań laboratoryjnych lub testów do samodzielnego wykonania, w których oznaczane jest krzepnięcie krwi (INR) i fałszować wyniki takich badań do 12 godzin po infuzji.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku nie powinno się stosować w okresie ciąży, chyba że przewidywane korzyści przewyższają ryzyko dla dziecka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Tenkasi może powodować uczucie zawrotów głowy, co może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak stosować lek Tenkasi**

Lek Tenkasi jest dostępny jako Tenkasi 400 mg oraz Tenkasi 1200 mg. Oba produkty różnią się ilością orytawancyny w fiolce, czasem trwania infuzji i instrukcją przygotowania do podania.

Tenkasi 400 mg będzie ostrożnie podany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci infuzji dożylny (kroplówki).

Zalecana dawka leku Tenkasi u dorosłych to 1200 mg (co odpowiada zawartości 3 fiolek po 400 mg), podawana jednorazowo w infuzji dożylniej trwającej trzy godziny.

Zalecana dawka leku Tenkasi u dzieci w wieku od 3 miesięcy oraz młodzieży zostanie obliczona na podstawie masy ciała i wieku pacjenta: 15 mg na każdy kg masy ciała podane w pojedynczej dawce w 3-godzinny wlew dożylny (maksymalnie 1200 mg). Patrz punkt 6. w celu uzyskania dodatkowych informacji.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tenkasi**

Lekarz zdecyduje jak prowadzić leczenie, w razie konieczności przerywając je i monitorując pacjenta, czy nie występują u niego niepożądane objawy.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Jeśli wystąpi jakakolwiek reakcja na infuzję, w tym jakiegokolwiek z objawów wymienionych poniżej, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce:**

- zaczerwienienie twarzy i górnej części ciała, pokrzywka, swędzenie i (lub) wysypki,
- świszczący oddech,
- uczucie duszności,
- opuchlizna wokół szyi lub pod skórą rozwijająca się w krótkim czasie,
- dreszcze lub drżenie
- szybki lub słaby puls,
- ból lub ucisk w klatce piersiowej,
- zmniejszenie ciśnienia krwi (co może powodować uczucie omdlenia lub zawrotów głowy).

Reakcje te mogą zagrażać życiu.

Inne działania niepożądane występują z następującymi częstościami:

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)**

- mniejsza od prawidłowej liczba czerwonych krwinek lub ilość hemoglobiny,
- zawroty głowy,
- ból głowy,
- mdłości lub wymioty,
- biegunka,
- zaparcie,
- ból lub podrażnienie w miejscu podania,
- świąd, wysypka,
- ból mięśni,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (wykazana w badaniach krwi),
- przyspieszone bicie serca,
- pogorszenie się zakażenia lub nowe zakażenie skóry w innym miejscu,
- opuchnięte, czerwone, gorące w dotyku i obolałe miejsce na skórze lub pod skórą,
- ropa zbierająca się pod skórą.

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)**

- zwiększenie liczby eozynofili (rodzaju białych krwinek) w krwi (eozynofilia),
- małe stężenie cukru we krwi,
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi,
- duże stężenie bilirubiny we krwi,
- ciężka wysypka,
- nagłe zaczerwienienie,
- zapalenie w okolicy ścięgna (tzw. zapalenie pochewki ścięgna),

- bakteryjne zapalenie kości (tzw. zapalenie kości i szpiku),
- zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej normy (tzw. małopłytkowość),
- ból brzucha,
- ból w klatce piersiowej,
- gorączka,
- spłykanie oddechu.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)**

- ból głowy, zmęczenie, senność, które mogą być objawami niskiego poziomu tlenu w tkankach organizmu (niedotlenienia),
- ból pleców,
- ból szyi,
- dreszcze,
- drgawki.

#### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do tych obserwowanych u dorosłych. Działania niepożądane obserwowane wyłącznie u dzieci i młodzieży to: drażliwość, zmiany w zapisie EKG serca (przemijające, bezobjawowe i niezwiązane z innymi zmianami w zapisie EKG), zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego *Clostridioides difficile*).

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Tenkasi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Rozcieńczony roztwór należy wykorzystać natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast. Jeśli lek nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Okres przechowywania leku Tenkasi po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy w worku infuzyjnym nie powinien być dłuższy niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Tenkasi**



- Substancją czynną leku jest orytawancyna. Każda fiolka zawiera 400 mg orytawancyny, w postaci orytawancyny difosforanu.
- Pozostałe składniki to: mannitol i kwas fosforowy (do ustalenia pH).

#### **Jak wygląda lek Tenkasi i co zawiera opakowanie**

- Tenkasi to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
- Tenkasi to biały lub prawie biały proszek, w szklanej fiolce o pojemności 50 ml.
- Tenkasi jest dostępny w pudełkach tekturowych, zawierających 3 fiolki.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

Biologici Italia Laboratories S.r.l  
Via Filippo Serpero 2  
20060 Masate (MI)  
Włochy

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

#### **Norge**

Menarini International Operations Luxembourg

Tel: +372 667 5001

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

S.A.

Tlf: +352 264976

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Tenkasi jest przeznaczony do podania dożylnego, wyłącznie po rekonstytucji (rozpuszczeniu) i rozcieńczeniu.

Lek Tenkasi powinien być przygotowywany z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające orytawancynę (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg), które różnią się od siebie:

- mocą dawki orytawancyny;
- zalecanym czasem trwania infuzji;
- instrukcjami dotyczącymi przygotowania, w tym wykonywaniem rekonstytucji, rozcieńczenia i użytymi zgodnymi rozcieńczalnikami.

Należy dokładnie zapoznać się z zalecanymi instrukcjami dla każdego produktu leczniczego.

Aby przygotować pojedynczą 1200 mg dawkę do jednorazowego podania dożylnego, należy rozpuścić i rozcieńczyć zawartość trzech fiolek po 400 mg leku Tenkasi. Przed użyciem proszek należy rozpuścić w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat rozcieńczyć w worku infuzyjnym zawierającym 5% roztwór glukozy. Uzyskany po rozpuszczeniu proszku roztwór i rozcieńczony roztwór do infuzji powinny być przezroczyste, bezbarwne do zabarwienia jasnożółtego. Podawane parenteralnie produkty lecznicze należy obejrzyć, aby sprawdzić czy po rekonstytucji nie zawierają stałych cząstek. Podczas przygotowywania leku Tenkasi należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

### Dorośli

Aby przygotować pojedynczą, jednorazową dawkę 1200 mg do podania dożylnego, należy rozpuścić i rozcieńczyć zawartość trzech fiolek po 400 mg leku Tenkasi.

*Rekonstytucja:* podczas rozpuszczania zawartości trzech fiolek po 400 mg leku Tenkasi, należy przestrzegać zasad aseptyki.

- Do każdej fiołki należy dodać za pomocą sterylnej strzykawki 40 mL sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór o stężeniu 10 mg/mL na fiołkę.
- Zaleca się ostrożne wlewanie sterylnej wody do wstrzykiwań po ściance fiołki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
- Każdą fiołką należy delikatnie pokręcić, aby uniknąć pienienia, i upewnić się, że cały proszek rozpuścił się w roztworze.

Roztwór uzyskany po rozpuszczeniu produktu leczniczego, należy natychmiast rozcieńczyć 5% roztworem glukozy w worku infuzyjnym.

*Rozcieńczanie:* w celu podania dożylnego jednej dawki 1200 mg, należy rozcieńczyć zawartość trzech fiolek z rozpuszczonym proszkiem (po rekonstytucji). Do rozcieńczania należy używać wyłącznie 5% roztwór glukozy (D5W) w worku infuzyjnym.

Aby rozcieńczyć:

- z 1000 mL worka do infuzji zawierającego 5% roztwór glukozy (D5W) pobrać i wylać 120 mL płynu;
- pobrać 40 mL płynu z każdej z trzech fiolek z rozpuszczonym proszkiem (po rekonstytucji) i dodać do worka do infuzji z 5% roztworem glukozy (D5W), dzięki czemu objętość płynu w worku osiągnie 1000 mL. Uzyskamy w ten sposób stężenie orytawancyny wynoszące 1,2 mg/ml. Przygotowując produkt leczniczy do podania należy używać worków z polipropylenu lub polichlorku winylu.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku powyżej 3 miesięcy do <18 lat)

Należy obliczyć wymaganą dawkę orytawancyny na podstawie masy ciała pacjenta (15 mg/kg mc. w jednym pojedynczym wlewie podanym dożylnie w ciągu 3 godzin).

Należy określić liczbę fiolek orytawancyny potrzebnych pacjentowi (każda fiołka to 400 mg).

*Rekonstytucja:*

- Do każdej fiołki należy dodać za pomocą sterylnej strzykawki 40 mL wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór o stężeniu 10 mg/mL na fiołkę.
- Zaleca się ostrożne wlewanie wody do wstrzykiwań po ściance fiołki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
- Każdą fiołką należy delikatnie pokręcić, aby uniknąć pienienia i upewnić się, że cały proszek rozpuścił się w roztworze.

*Rozcieńczanie:* Do rozcieńczania należy używać wyłącznie 5% roztwór glukozy (D5W) w worku infuzyjnym. Do rozcieńczania nie należy używać roztworu chlorku sodu.

*Aby rozcieńczyć:*

Należy pobrać wymaganą objętość orytawancyny za pomocą sterylnej strzykawki i dodać do worka do infuzji IV zawierającego 5% sterylny roztwór glukozy (D5W) (patrz tabela 1 dla konkretnego przykładu). Rozmiar worka IV zależy od całkowitej objętości podawanego wlewu. W przypadku małych objętości można użyć pompy strzykawkowej.

**Tabela 1: 15 mg/kg orytawancyny: 3-godzinny wlew dożylny (stężenie 1,2 mg/mL)**

| Masa ciała pacjenta (kg) | Obliczona dawka orytawancyny (mg) | Całkowita objętość wlewu (ml) | Objętość zrekonstruowanej orytawancyny (ml) | Objętość 5% roztworu glukozy (D5W), do dodania do worka IV (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   |

**Obliczenia**

1) Należy przyjąć rzeczywistą masę ciała —ZAOKRĄGLAJĄC JEJ WARTOŚĆ TYLKO DO NAJBLIŻSZEJ LICZBY CAŁKOWITEJ

2) Dawka: Masa ciała (kg) x 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (maksymalna dawka 1200 mg)

3) Całkowita objętość wlewu: dawka (mg) ÷ 1,2 mg/ml = \_\_\_\_\_ ml

4) Objętość zrekonstruowanej orytawancyny: dawka (mg) ÷ 10 = \_\_\_\_\_ ml

5) Objętość 5% roztworu glukozy (D5W) dodawanego do worka IV: Całkowita objętość wlewu (C) – Objętość zrekonstruowanej orytawancyny (D) = \_\_\_\_\_ ml

Rozcieńczony roztwór należy wykorzystać natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast. Jeśli lek nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Zwykle okres przechowywania leku Tenkasi rozcieńczonego 5% roztworem glukozy w worku infuzyjnym nie powinien być dłuższy niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Tenkasi 1200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji orytawancyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tenkasi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tenkasi
3. Jak stosować lek Tenkasi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tenkasi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tenkasi i w jakim celu się go stosuje

Tenkasi to antybiotyk zawierający substancję czynną orytawancynę. Orytawancyna to rodzaj antybiotyku (antybiotyk lipoglikopeptydowy), który może zabić pewne bakterie lub zahamować ich wzrost.

Tenkasi jest stosowany w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich.

Tenkasi jest stosowany wyłącznie u osób dorosłych.

Tenkasi jest stosowany jedynie w leczeniu zakażeń wywołanych przez tak zwane bakterie Gram-dodatnie. W zakażeniach mieszanych, w których podejrzewa się udział innych rodzajów bakterii, lekarz przepisze wraz z lekiem Tenkasi inne odpowiednie antybiotyki.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tenkasi

##### Kiedy nie stosować leku Tenkasi

- jeśli pacjent ma uczulenie na orytawancynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli oczekuje się, że pacjent będzie musiał otrzymać lek powodujący rozrzedzenie krwi (niefrakcjonowaną heparynę sodową) w ciągu 5 dni (120 godzin) po podaniu dawki leku Tenkasi.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tenkasi należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

- jeśli pacjent kiedykolwiek wcześniej miał reakcję alergiczną na inny antybiotyk glikopeptydowy (jak wankomycyna lub telawancyna),
- jeśli u pacjenta w przeszłości w trakcie stosowania antybiotyku lub po jego stosowaniu wystąpiła ciężka biegunka,
- jeśli pacjent ma bakteryjne zapalenie kości i szpiku lub istnieje podejrzenie, że je ma. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie,

- jeśli pacjent ma bolesne ropne zmiany na skórze (ropień) lub istnieje podejrzenie, że je ma. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie.

Dożylny wlew leku Tenkasi mogą wywołać nagłe zaczerwienienie skóry górnej części ciała, pokrzywkę, swędzenie i (lub) wysypki. Obserwowano również reakcje związane z infuzją leku, które charakteryzowały się bólem w klatce piersiowej, dyskomfortem w klatce piersiowej, dreszczami, drżeniem, bólem pleców, bólem szyi, dusznościami, bólem brzucha, gorączką i bólem głowy, zmęczeniem, sennością, co mogło być objawami niedotlenienia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, lekarz może zdecydować o przerwaniu lub zmniejszeniu szybkości wlewu.

Tenkasi może zaburzać niektóre badania laboratoryjne, stosowane w celu kontroli krzepliwości krwi i spowodować otrzymanie fałszywych wyników.

Antybiotyki, w tym lek Tenkasi, zabijają określone bakterie, ale mogą nie działać na inne bakterie lub grzyby, które mogą nadal się namnażać. Jest to nazywane przerostem. Lekarz będzie monitorował stan pacjenta, w celu wykrycia, czy to u niego nie nastąpiło i w razie konieczności zastosuje odpowiednie leczenie.

Po podaniu leku Tenkasi może dojść do nowego zakażenia skóry w innym miejscu. Lekarz powinien monitorować pacjenta w celu wykrycia, czy to u niego nie nastąpiło i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Tenkasi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Tenkasi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jeżeli pacjent ma otrzymać lek rozrzedzający krew o nazwie heparyna niefrakcjonowana, a w ciągu ostatnich 5 dni (120 godzin) otrzymał lek Tenkasi, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Szczególnie ważne, aby powiedzieć lekarzowi o wszystkich stosowanych lekach utrudniających krzepnięcie krwi ( doustne leki przeciwzakrzepowe np. pochodne kumaryny). Lek Tenkasi może utrudniać interpretację wyników badań laboratoryjnych lub testów do samodzielnego wykonania, w których oznaczane jest krzepnięcie krwi (INR) i fałszować wyniki takich badań do 12 godzin po infuzji.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku nie powinno się stosować w okresie ciąży, chyba że przewidywane korzyści przewyższają ryzyko dla dziecka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tenkasi może powodować uczucie zawrotów głowy, co może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Tenkasi zawiera cyklodekstrynę**

Tenkasi 1200 mg zawiera 2400 mg hydroksypropylobetadeksu w każdej fiolce, co odpowiada 9,6 mg/ml.

## **3. Jak stosować lek Tenkasi**

Lek Tenkasi jest dostępny jako Tenkasi 1200 mg oraz Tenkasi 400 mg. Oba produkty różnią się ilością orytawancyny w fiole, czasem trwania infuzji i instrukcją przygotowania do podania.

Tenkasi 1200 mg będzie ostrożnie podany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci infuzji dożylniej (kroplówki).

Zalecana dawka leku Tenkasi to 1200 mg, podawana w pojedynczej infuzji dożylniej trwającej jedną godzinę.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tenkasi**

Lekarz zdecyduje jak prowadzić leczenie, w razie konieczności przerywając je i monitorując pacjenta, czy nie występują u niego niepożądane objawy.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Jeśli wystąpi jakakolwiek reakcja na infuzję, w tym jakiegokolwiek z objawów wymienionych poniżej, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce:**

- zaczerwienienie twarzy i górnej części ciała, pokrzywka, swędzenie i (lub) wysypki,
- świszczący oddech,
- uczucie duszności,
- opuchlizna wokół szyi lub pod skórą rozwijająca się w krótkim czasie,
- dreszcze lub drżenie
- szybki lub słaby puls,
- ból lub ucisk w klatce piersiowej,
- zmniejszenie ciśnienia krwi (co może powodować uczucie omdlenia lub zawrotów głowy).

Reakcje te mogą zagrażać życiu.

Inne działania niepożądane występują z następującymi częstościami:

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)**

- mniejsza od prawidłowej liczba czerwonych krwinek lub ilość hemoglobiny,
- zawroty głowy,
- ból głowy,
- mdłości lub wymioty,
- biegunka,
- zaparcie,
- ból lub podrażnienie w miejscu podania,
- świąd, wysypka,
- ból mięśni,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (wykazana w badaniach krwi),
- przyspieszone bicie serca,
- pogarszanie się zakażenia lub nowe zakażenie skóry w innym miejscu,
- opuchnięte, czerwone, gorące w dotyku i obolałe miejsce na skórze lub pod skórą,
- ropa zbierająca się pod skórą.

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)**

- zwiększenie liczby eozynofili (rodzaju białych krwinek) w krwi (eozynofilia),
- małe stężenie cukru we krwi,
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi,
- duże stężenie bilirubiny we krwi,
- ciężka wysypka,
- nagłe zaczerwienienie,

- zapalenie w okolicy ścięgna (tzw. zapalenie pochewki ścięgna),
- bakteryjne zapalenie kości (tzw. zapalenie kości i szpiku),
- zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej normy (tzw. małopłytkowość),
- ból brzucha,
- ból w klatce piersiowej,
- gorączka,
- spłylenie oddechu.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)**

- ból głowy, zmęczenie, senność, które mogą być objawami niskiego poziomu tlenu w tkankach organizmu (niedotlenienia),
- ból pleców,
- ból szyi,
- dreszcze,
- drgawki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Tenkasi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Rozcieńczony roztwór należy wykorzystać natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast. Jeśli lek nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Okres przechowywania leku Tenkasi po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w worku infuzyjnym nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w temperaturze 25°C, a 12 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Tenkasi**

- Substancją czynną leku jest orytawancyna. Fiolka zawiera 1200 mg orytawancyny, w postaci orytawancyny difosforanu.
- Pozostałe składniki to: hydroksypropylobetadeks (patrz punkt 2. „Tenkasi zawiera cyklodekstrynę”), mannitol, kwas fosforowy (do ustalenia pH) i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

#### **Jak wygląda lek Tenkasi i co zawiera opakowanie**



- Tenkasi to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
- Tenkasi to proszek o barwie od białej do prawie białej lub różowej, w szklanej fiolce o pojemności 50 ml.
- Tenkasi jest dostępny w pudełkach tekturowych, zawierających 1 fiolkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Biologici Italia Laboratories S.r.l  
Via Filippo Serpero 2  
20060 Masate (MI)  
Włochy

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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**

#### **Österreich**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Tenkasi jest przeznaczony do podania dożylnego, wyłącznie po rekonstytucji (rozpuszczeniu) i rozcieńczeniu.

Lek Tenkasi powinien być przygotowywany z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające orytawancynę (Tenkasi 400 mg i Tenkasi 1200 mg), które różnią się od siebie:

- mocą dawki orytawancyny;
- zalecanym czasem trwania infuzji;
- instrukcjami dotyczącymi przygotowania, w tym wykonywaniem rekonstytucji, rozcieńczania i użytymi zgodnymi rozcieńczalnikami.

Należy dokładnie zapoznać się z zalecanymi instrukcjami dla każdego produktu leczniczego.

Aby przygotować pojedynczą 1200 mg dawkę do jednorazowego podania dożylnego, należy rozpuścić i rozcieńczyć zawartość fiolki z 1200 mg leku Tenkasi. Przed użyciem proszek należy rozpuścić w sterylnej wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat rozcieńczyć w worku infuzyjnym zawierającym 5% roztwór glukozy lub 0,9% (9 mg/mL) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Uzyskany po rozpuszczeniu proszku roztwór i rozcieńczony roztwór do infuzji powinny być przezroczyste, bezbarwne do zabarwienia różowego. Podawane parenteralnie produkty lecznicze należy obejrzeć, aby sprawdzić, czy po rekonstytucji nie zawierają stałych cząstek. Podczas przygotowywania leku Tenkasi należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

#### *Rekonstytucja:*

- Do fiolki należy dodać za pomocą sterylnej strzykawki 40 mL sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór o stężeniu 30 mg/mL na fiolkę.
- Zaleca się ostrożne wlewanie sterylnej wody do wstrzykiwań po ściance fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
- Fiolką należy delikatnie pokręcić, aby uniknąć pienienia i upewnić się, że cały proszek rozpuścił się w roztworze.

#### *Rozcieńczanie:*

Do rozcieńczenia należy użyć worka infuzyjnego z 5% roztworem glukozy (D5W) lub 0,9% (9 mg/mL) roztworem chlorku sodu.

#### *Aby rozcieńczyć:*

- z 250 mL worka do infuzji zawierającego 5% roztwór glukozy (D5W) lub 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań pobrać i wylać 40 mL płynu;
- pobrać 40 mL płynu z fiolki z rozpuszczonym proszkiem (po rekonstytucji) i dodać do worka do infuzji z 5% roztworem glukozy (D5W) lub z 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, dzięki czemu objętość płynu w worku osiągnie 250 mL. Uzyskamy w ten sposób stężenie orytawancyny wynoszące 4,8 mg/mL. Przygotowując produkt leczniczy do podania należy używać worków z polipropylenu lub polichlorku winylu.

Rozcieńczony roztwór należy wykorzystać natychmiast.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast. Jeśli lek nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Zwykle okres przechowywania leku Tenkasi rozcieńczonego 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w worku infuzyjnym nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w temperaturze 25°C, a 12 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.