

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Orbactiv 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält Oritavancindiphosphat entsprechend 400 mg Oritavancin.

Nach Rekonstitution enthält die Lösung 10 mg Oritavancin pro ml.

Nach Verdünnung enthält die Infusionslösung 1,2 mg Oritavancin pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Orbactiv ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeeinfektion (ABSSSI) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

1.200 mg werden als intravenöse Infusion als einzelne Dosis über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Oritavancin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Oritavancin wird bei einer Hämodialyse nicht aus dem Blut entfernt.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Oritavancin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oritavancin bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Intravenöse Infusion über 3 Stunden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von intravenös angewendetem unfraktioniertem Heparin-Natrium ist für einen Zeitraum von 120 Stunden nach Anwendung von Oritavancin kontraindiziert, da für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) in Tests für einen Zeitraum von bis zu 120 Stunden nach Anwendung von Oritavancin fälschlicherweise erhöhte Werte gemessen werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Anwendung von Oritavancin wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet. Bei Auftreten einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion während der Infusion ist Oritavancin sofort abzusetzen und unterstützende Maßnahmen sind zu ergreifen.

Daten zur Kreuzreaktion von Oritavancin und anderen Glykopeptid-Antibiotika, darunter Vancomycin, liegen nicht vor. Vor Beginn der Behandlung mit Oritavancin sollte sorgfältig geklärt werden, ob früher bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Glykopeptid-Antibiotika (z. B. Vancomycin, Telavancin) aufgetreten sind. Da die Möglichkeit einer Kreuzreaktion besteht, sollten Patienten, bei denen früher bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Glykopeptid-Antibiotika aufgetreten ist, während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden.

### Infusionsbezogene Reaktionen

Oritavancin wird intravenös über einen Zeitraum von 3 Stunden infundiert, um das Risiko von infusionsbezogenen Reaktionen zu mindern. Durch die intravenöse Infusion von Oritavancin können Reaktionen hervorgerufen werden, die dem „Roter-Mann-Syndrom“ ähneln und eine Rötung des Oberkörpers, Urtikaria, Pruritus und/oder Hautausschlag umfassen. Falls Reaktionen auftreten, kann das Stoppen oder Verlangsamen der Infusion zum Abklingen dieser Symptome führen (siehe Abschnitt 4.8).

### Notwendigkeit weiterer antibakterieller Wirkstoffe

Oritavancin wirkt ausschließlich gegen gram-positive Erreger (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle von Mischinfektionen, bei denen der Verdacht auf gram-negative und/oder bestimmte Arten von anaeroben Erregern besteht, ist Oritavancin zusammen mit den/dem jeweiligen antibakteriellen Wirkstoff(en) anzuwenden.

### Gleichzeitige Anwendung von Warfarin

Oritavancin hat nachweislich gezeigt, dass es die Prothrombinzeit (PT) und die INR (International Normalised Ratio) für einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden künstlich erhöht, wodurch die Überwachung der Antikoagulationswirkung von Warfarin bis zu 12 Stunden nach einer Oritavancin-Dosis unzuverlässig ist.

### Interferenz mit Assay für Koagulationstests

Es wurde gezeigt, dass Oritavancin bestimmte Labortests zur Koagulationskontrolle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) beeinflusst. Die nach Anwendung einer Einzeldosis bei Patienten festgestellten Oritavancin-Blutkonzentrationen führten nachweislich zu einer künstlichen Erhöhung der folgenden Werte:

- aPTT, bis zu 120 Stunden
- PT und INR, bis zu 12 Stunden
- Aktivierte Gerinnungszeit (ACT), bis zu 24 Stunden
- SCT (Silica Clotting Time: Gerinnungstest unter Verwendung von Silizium als Aktivator), bis zu 18 Stunden, und
- dRVVT (Dilute Russell's Viper Venom Test: Test unter Verwendung des Gifts der Kettenviper als Aktivator), bis zu 72 Stunden.

Diese Effekte beruhen darauf, dass Oritavancin an Phospholipid-Reagenzien, die in gängigen Koagulationstests im Labor die Koagulation aktivieren, bindet und damit deren Wirkung hemmt. Bei Patienten, bei denen innerhalb von 120 Stunden nach Oritavancin-Gabe eine aPTT-Überwachung erforderlich ist, kann ein nicht-phospholipid-abhängiger Koagulationstest wie ein Faktor Xa (chromogener) Assay oder ein alternativer Gerinnungshemmer, der keine aPTT-Überwachung erfordert, erwogen werden.

Der Anti-Faktor-Xa-Test mit chromogenem Substrat, der Thrombinzeit- (TZ) Test und die zur Diagnose der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) verwendeten Tests werden nachweislich nicht durch Oritavancin beeinflusst. Ein Test zum Nachweis einer APC- (aktiviertes Protein C) Resistenz wurde *in vitro* durch Oritavancin 46,6 µg/ml nicht beeinflusst. Dies deutet darauf hin, dass eine Verfälschung dieses Tests durch Oritavancin nicht sehr wahrscheinlich ist. Da APCR jedoch ein phospholipidabhängiger Test ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die im klinischen Einsatz auftretenden höheren Oritavancin-Konzentrationen den Test verfälschen könnten.

In den präklinischen und klinischen Studien wurden unter Oritavancin *in vivo* keine Wirkungen auf das Koagulationssystem beobachtet.

### *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe

Über Fälle einer Antibiotika-assoziierten Colitis und pseudomembranösen Colitis wurde bei Anwendung von Oritavancin berichtet, wobei ihr Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die nach der Gabe von Oritavancin mit Diarrhoe vorstellig werden (siehe Abschnitt 4.8), in Betracht zu ziehen. In einem solchen Fall sind unterstützende Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen *Clostridium difficile*-Behandlung in Erwägung zu ziehen.

### Superinfektion

Die Anwendung von Antibiotika kann das Risiko des übermäßigen Wachstums nicht-empfindlicher Mikroorganismen steigern. Bei Auftreten einer Superinfektion während der Therapie sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

### Osteomyelitis

In klinischen Phase-III-Studien mit ABSSSI-Patienten wurden im Oritavancin-Behandlungsarm mehr Osteomyelitis-Fälle berichtet als im Vancomycin-Behandlungsarm (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind nach Anwendung von Oritavancin auf Zeichen und Symptome einer Osteomyelitis zu untersuchen. Bei Verdacht auf eine Osteomyelitis oder der Diagnose einer solchen ist eine entsprechende alternative antibakterielle Therapie einzuleiten.

#### Abszess

In klinischen Phase-III-Studien wurden im Oritavancin-Behandlungsarm mehr Fälle neu auftretender Abszesse berichtet als im Vancomycin-Behandlungsarm (4,6 % vs. 3,4 %) (siehe Abschnitt 4.8). Bei neu auftretenden Abszessen sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

#### Einschränkung der klinischen Daten

In den beiden großen ABSSSI-Studien beschränkten sich die Arten der behandelten Infektionen auf Cellulitis, Abszesse und Wundinfektionen. Andere Infektionstypen wurden nicht untersucht. Für Patienten mit Bakteriämie, peripherer Gefäßerkrankung oder Neutropenie, immunkompromittierten Patienten, Patienten im Alter von > 65 Jahren und bei Infektionen infolge von *S. pyogenes* liegen nur eingeschränkte Erfahrungswerte aus klinischen Studien vor.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Substanzen metabolisiert durch das Cytochrom P450

Eine Screening-Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit gesunden Teilnehmern (n=16) durchgeführt. Dabei wurde die gleichzeitige Anwendung einer einmaligen 1.200 mg-Dosis Oritavancin mit Mustersubstraten für mehrere CYP450-Enzyme evaluiert. Oritavancin erwies sich dabei als ein nicht-spezifischer, schwacher Inhibitor (CYP2C9 und CYP2C19) bzw. ein schwacher Induktor (CYP3A4 und CYP2D6) mehrerer CYP-Isoformen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Oritavancin mit Arzneimitteln, welche eine enge therapeutische Breite haben und die überwiegend von einem der betroffenen CYP450-Enzyme (z. B. Warfarin) metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten, da die gemeinsame Anwendung die Konzentration des Arzneimittels mit enger therapeutischer Breite steigern (z. B. für CYP2C9-Substrate) oder senken (z. B. für CYP2D6-Substrate) kann. Patienten sollten eingehend auf Anzeichen einer Toxizität oder den Mangel der Wirksamkeit überwacht werden, wenn ihnen Oritavancin verabreicht wurde und gleichzeitig eine Behandlung mit einer potenziell beeinträchtigten Substanz erfolgt (die Patienten sind beispielsweise auf Blutungen zu überwachen, wenn ihnen gleichzeitig Oritavancin und Warfarin verabreicht wird) (siehe Abschnitt 4.4). An 36 gesunden Probanden wurde eine Studie zur Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkung einer einzelnen 1.200-mg-Dosis Oritavancin auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin nach Verabreichung einer Einzeldosis durchgeführt. Die Pharmakokinetik von S-Warfarin wurde unter den folgenden Bedingungen beurteilt: nach einer 25-mg-Einzeldosis Warfarin, die allein gegeben wurde, oder zu Beginn oder 24 oder 72 Stunden nach Gabe einer 1.200 mg-Einzeldosis Oritavancin. Die Ergebnisse zeigten keine Wirkung von Oritavancin auf die AUC und  $C_{max}$  von S-Warfarin.

#### Arzneimittel-Labortest-Wechselwirkungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Oritavancin bindet an Phospholipid-Reagenzien, die in gängigen Koagulationstests im Labor die Koagulation aktivieren, und hemmt dadurch deren Wirkung. Durch die nach einer Dosis von 1200 mg erreichten Oritavancin-Blutkonzentrationen können bei bestimmten Labortests fälschlicherweise erhöhte Werte erzeugt werden (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Durch Oritavancin beeinflusste Koagulationstests**

<b>Test</b>	<b>Dauer der Beeinflussung</b>
Prothrombinzeit (PT)	Bis zu 12 Stunden
International Normalized Ratio (INR)	Bis zu 12 Stunden
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	Bis zu 120 Stunden
Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)	Bis zu 24 Stunden
Silica Clotting Time (SCT)	Bis zu 18 Stunden
Dilute Russell's Viper Venom Time (dRVVT)	Bis zu 72 Stunden

Der Anti-Faktor-Xa-Test mit chromogenem Substrat, der Thrombinzeit- (TZ) Test und die zur Diagnose der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) verwendeten Tests werden nicht durch Oritavancin beeinflusst.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oritavancin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Oritavancin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Oritavancin während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn der zu erwartende Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

##### Stillzeit

Bisher vorliegende pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien deuten auf den Übergang von Oritavancin in die Muttermilch hin (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Oritavancin/Metaboliten in die Muttermilch übergeht oder übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Oritavancin verzichtet werden soll/die Behandlung mit Oritavancin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

##### Fertilität

Aus tierexperimentellen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Auswirkungen einer Behandlung mit hoch dosiertem Oritavancin auf die Fertilität; es liegen jedoch keine Daten zur Wirkung von Oritavancin auf die Fertilität beim Menschen vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Oritavancin hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können Schwindelanfälle auftreten, die sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken könnten (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Oritavancin wurde in klinischen Studien an über 2.400 Patienten mit akuter bakterieller Haut- und Weichgewebeeinfektion evaluiert.

Die gepoolten Daten der klinischen Phase-III-Studien schließen die von 976 Erwachsenen mit ABSSSI, die eine einmalige Kurzinfusion von 1.200 mg Oritavancin erhielten, mit ein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $\geq 5\%$ ) waren: Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Infusionsstelle und Kopfschmerzen. Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung war Cellulitis (1,1 %, 11/976). Die am häufigsten berichteten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren Cellulitis (0,4 %, 4/976) und Osteomyelitis (0,3 %, 3/976). Bei den weiblichen Patienten wurden mehr Nebenwirkungen als bei den männlichen Patienten nachgewiesen.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter Oritavancin-Therapie aus den gepoolten klinischen Phase-III-Studien mit Teilnehmern mit ABSSSI mit einmaliger Dosis Oritavancin sind in folgender Tabelle nach System-Organ-Klasse aufgeführt.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad geordnet.

**Tabelle 2: Häufigkeit unerwünschter Reaktionen nach System-Organ-Klasse**

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Unerwünschte Reaktionen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
	Häufig	Cellulitis, Abszess (Gliedmaße und subkutan)
	Gelegentlich	Osteomyelitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
	Häufig	Anämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
	Gelegentlich	Hypoglykämie, Hyperurikämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
<b>Herzerkrankungen</b>		
	Häufig	Tachykardie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
	Gelegentlich	Bronchospasmus, Giemen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
	Häufig	Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe, Obstipation
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
	Häufig	Leberfunktionstest anomal (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht)
	Gelegentlich	Blutbilirubin erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
	Häufig	Urtikaria, Rash, Pruritus
	Gelegentlich	Leukozytoklastische Vaskulitis, Angioödem, Erythema multiforme, Rötung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
	Häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Tenosynovitis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		

	Häufig	Reaktionen an der Einstichstelle, darunter folgende Symptome wie Phlebitis an der Einstichstelle, Erythem an der Einstichstelle, Extravasation, Induration, Pruritus, Exanthem, peripheres Ödem
	Selten	Roter-Mann-Syndrom

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In dem klinischen Programm mit 3.017 mit Oritavancin behandelten Patienten wurde kein Fall einer versehentlichen Oritavancin-Überdosierung berichtet.

Oritavancin wird bei einer Hämodialyse nicht aus dem Blut entfernt. Im Falle einer Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glykopeptid-Antibiotika, ATC-Code: J01XA05

#### Wirkmechanismus

Oritavancin hat drei Wirkungsmechanismen: (i) Hemmung des Transglycosylierungs- (Polymerisations-)Schrittes der Zellwandbiosynthese durch Bindung an das Stammpeptid der Peptidoglykan-Vorläufer; (ii) Hemmung des Transpeptidierungs- (Vernetzungs-)Schrittes der Zellwandbiosynthese durch Bindung an die Peptid-überbrückenden Segmente der Zellwand und (iii) Störung der Integrität der bakteriellen Membran, was zu Depolarisierung, Permeabilisierung und raschem Zelltod führt.

#### Resistenzmechanismen

Gram-negative Organismen sind von Natur aus gegen alle Glykopeptide resistent, darunter Oritavancin.

Eine Resistenz gegen Oritavancin wurde bei Vancomycin-resistenten Isolaten von *Staphylococcus aureus in vitro* beobachtet. Es besteht keine bekannte Kreuzresistenz zwischen Oritavancin und den Nicht-Glykopeptidklassen der Antibiotika.

Oritavancin weist eine verminderte In-vitro-Aktivität gegen bestimmte von Natur aus gegen Glykopeptide resistente gram-positive Organismen der Gattungen *Lactobacillus*, *Leuconostoc* und *Pediococcus* auf.

#### Grenzwerte (Breakpoints)

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) etablierten Grenzwerte minimaler Hemmkonzentration (MHK) lauten wie folgt:



**Tabelle 3: Empfindlichkeits-Interpretationskriterien für Oritavancin**

Pathogen	MHK-Grenzwerte (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
Beta-hämolytische Streptokokken der Gruppen A, B, C, G	0,25	0,25
Streptokokken der Viridans-Gruppe (ausschließlich der Gruppe <i>S. anginosus</i> )	0,25	0,25

S=Sensibel/Empfindlich, R=Resistent

#### Pharmakokinetisches/Pharmakodynamisches (PK/PD) Profil

Das Verhältnis der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Oritavancin für den infizierenden Organismus hat sich als der Parameter herausgestellt, der mit der Wirksamkeit am besten korreliert.

#### Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Krankheitserreger

In klinischen Studien konnte die Wirksamkeit gegen die folgenden Krankheitserreger, die gegen Oritavancin *in vitro* empfindlich waren, nachgewiesen werden.

Gram-positive Mikroorganismen:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* Gruppe (einschließlich *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus*)

Zur Anwendung von Oritavancin zur Behandlung von Infektionen aufgrund von Daptomycin-resistenten oder Vancomycin-resistenten *S. aureus* liegen keine klinischen Erfahrungswerte vor.

#### Antibakterielle Aktivität gegen andere einschlägige Krankheitserreger

Die klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Krankheitserreger ist nicht erwiesen, wobei jedoch *in vitro*-Studien die Vermutung nahe legen, dass sie mangels erworbener Resistenzmechanismen gegen Oritavancin empfindlich wären:

- Beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Oritavancin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der Behandlung akuter bakterieller Haut- und Hautstrukturinfektionen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bei einer Dosis von bis zu 1.200 mg zeigt Oritavancin eine lineare Pharmakokinetik. Die mittlere (CV%) maximale Oritavancin Konzentration ( $C_{max}$ ) und  $AUC_{0-\infty}$  bei ABSSSI-Patienten, die eine einmalige 1.200 mg-Dosis erhalten, beträgt 138 (23)  $\mu\text{g/ml}$  bzw. 2.800 (28,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

#### Verteilung

Die Bindung von Oritavancin an humane Serum-Proteine beträgt ca. 85 %. Auf der Grundlage der Populations-PK-Analyse, wird das mittlere Gesamt-Verteilungsvolumen der Population auf ca. 87,6 l geschätzt, was darauf hindeutet, dass Oritavancin in hohem Maße im Gewebe verteilt wird.

Die Expositionen ( $AUC_{0-24}$ ) von Oritavancin in Hautblasenflüssigkeit betragen 20 % der im Plasma nach einer einmaligen 800 mg Dosis bei Probanden.

#### Biotransformation

Im Plasma oder in der Galle von mit Oritavancin behandelten Hunden und Ratten wurden jeweils keine Metaboliten nachgewiesen. Außerdem zeigte eine *in vitro*-Studie an humanen Lebermikrosomen, dass Oritavancin nicht metabolisiert wurde.

#### Elimination

Beim Menschen wurden keine Massenbilanzstudien durchgeführt. Beim Menschen wurden nach zwei Wochen Sammlung weniger als 1 % bzw. 5 % der Dosis als Ausgangssubstanz im Stuhl und Urin erfasst, was darauf hinweist, dass Oritavancin als unveränderte Substanz langsam ausgeschieden wird.

Bei einer Populations-PK-Analyse von ABSSSI-Patienten, die eine Einmaldosis von 1.200 mg erhalten, liegt die mittlere terminale Eliminations-Halbwertszeit von Plasma bei Oritavancin bei 245 Stunden (14,9 % CV). Die mittlere gesamte Kreatinin-Clearance der Population liegt bei schätzungsweise 0,445 l/h (27,2 % CV).

In einer Populations-PK-Analyse wurde ein Zusammenhang zwischen der Körpergröße und der Clearance ermittelt, wonach die Clearance mit zunehmender Körpergröße zunimmt. Eine Dosisanpassung je nach Körpergröße ist jedoch nicht erforderlich.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Im Rahmen von klinischen Phase-III-Studien mit ABSSSI-Patienten mit normaler Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance von  $\geq 90$  ml/min (n=213), leicht eingeschränkter Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance von 60-89 ml/min (n=59), mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance von 30-59 ml/min (n=22) und schwergradig eingeschränkter Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance von  $< 30$  ml/min (n=3) wurde die Pharmakokinetik von Oritavancin anhand der einmaligen intravenösen Infusion bei Patienten mit ABSSSI untersucht. Die pharmakokinetische Analyse der Population ergab, dass die eingeschränkte Nierenfunktion keine klinisch relevante Wirkung auf die Oritavancin-Exposition hatte. Es wurden keine Studien speziell mit dialysepflichtigen Patienten durchgeführt.

Bei Patienten mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Oritavancin-Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Oritavancin bei Patienten mit schwergradig eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Die pharmakokinetischen Parameter von Oritavancin wurden im Rahmen einer Studie mit Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, n=20) evaluiert und mit gesunden Studienteilnehmern (n=20) anhand von Geschlecht, Alter und Körpergewicht verglichen. Es ließen sich keine einschlägigen Veränderungen bei den pharmakokinetischen Parametern von Oritavancin bei Teilnehmern mit mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion nachweisen.

Bei Patienten mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Oritavancin-Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Oritavancin bei Patienten mit schwergradig eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

##### *Auswirkungen aufgrund von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit*

Die PK-Analyse der Patientenpopulationen anhand einer Einzeldosis von ABSSSI-Patienten aus Phase-III-Studien ergab keinen klinisch relevanten Effekt von Geschlecht, Alter, Körpergewicht oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Oritavancin-Exposition. Daher ist bei diesen Patientengruppen keine Dosisanpassung erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der primäre toxische Effekt einer Verabreichung von Oritavancin an Ratten und Hunde war eine dosisabhängige Akkumulation von eosinophilem granulösem Material in Gewebemakrophagen, einschließlich Hepatozyten, renalen, kortikalen Epithelzellen, Adrenalzellen und Makrophagen des Reticulo-Endothelsystems. Das eosinophile Material trat nicht nach einmaliger Behandlung auf und *in vitro* wurde die Makrophagenfunktion nicht signifikant beeinflusst bei intrazellulären Konzentrationen, die von einer 1.200 mg-Dosis antizipiert wurden.

Ein mäßiger, dosisabhängiger Anstieg der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase) wurde bei Ratten und Hunden beobachtet und war nach Abbruch der Behandlung reversibel. Biochemische Veränderungen mit Beeinflussung der Nierenfunktion wurden nach einer Behandlungsdauer von zwei Wochen bei Ratten und Hunden beobachtet; dazu gehörten eine Verminderung des urinspezifischen Gewichts und des pH-Wertes sowie leicht erhöhte Harnstoff-Werte im Blut sowie sporadische Erhöhungen des Kreatininwertes. Bei Ratten wurde eine extramedulläre Hämatopoese in der Milz beobachtet. Diese histopathologischen Befunde korrelierten mit einer Vergrößerung und einem erhöhten Gewicht der Milz. Die Exposition in Ratten beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) war geringer bis nur etwas höher als die therapeutische Exposition beim Menschen bezogen auf die AUC.

Unmittelbar oder kurz nach der intravenösen Gabe von Oritavancin traten bei Ratten wie auch bei Hunden schwere Histamin assoziierte Reaktionen auf. Diese Reaktionen führten nach Einmalgabe zu Mortalitäten; bei männlichen Ratten in niedrigeren Dosierungen als bei weiblichen Ratten. Bei anderen Tieren wurden diese geschlechtsbezogenen Unterschiede nicht beobachtet. In Studien zur neonatalen Entwicklung an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 30 Tagen wurden die gleichen Effekte wie bei erwachsenen Tieren gesehen, einschließlich der Histaminreaktionen. Bei neonatalen Ratten trat Mortalität bei leicht niedrigeren Dosierungen auf als bei erwachsenen Ratten.

*In-vitro* und *in-vivo* Standardtests zum genotoxischen Potenzial ergaben keine klinisch relevanten Ergebnisse. Lebenszeitstudien am Tier zur Evaluierung des karzinogenen Potenzials von Oritavancin wurden nicht durchgeführt.

Die intravenöse Verabreichung von Oritavancin in einer Dosis von bis zu 30 mg/kg hat die Fertilität oder die Reproduktionsleistung von männlichen und weiblichen Ratten nicht beeinflusst. Studien an trächtigen Ratten und Kaninchen weisen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen auf Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung auf. Es gibt keine Hinweise auf einen transplazentaren Übergang von Oritavancin in trächtigen Ratten. Die Exposition in Ratten beim NOAEL war in etwa ähnlich der therapeutischen Exposition beim Menschen bezogen auf die AUC.

Nach einer einzelnen intravenösen Infusion bei laktierenden Ratten ging radioaktiv markiertes [<sup>14</sup>C]Oritavancin in die Muttermilch über und wurde von gesäugten Welpen absorbiert.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol  
Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Natriumchlorid-Lösung darf nicht zur Verdünnung verwendet werden, weil sie nicht kompatibel mit Oritavancin ist und eine Ausfällung des Arzneimittels bewirken kann. Aus diesem Grund sollten andere intravenös anzuwendende Substanzen, Zusätze bzw. andere in Natriumchlorid-Lösung gemischte Arzneimittel nicht zu Oritavancin-Infusionslösungen hinzugefügt oder gleichzeitig durch

den gleichen intravenösen Zugang oder über einen gängigen IV-Port infundiert werden. Außerdem können Arzneimittel mit einem basischen oder neutralen pH-Wert inkompatibel mit Oritavancin sein (siehe Abschnitt 6.6).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung ist in einem intravenösen Glucose-Infusionsbeutel 50 mg/ml (5 %) unverzüglich weiter zu verdünnen.

#### Nach Verdünnung

Die verdünnte Lösung ist unverzüglich zu verwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel unverzüglich anzuwenden. Wird es nicht unverzüglich angewendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Eine Lagerung sollte normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25°C bzw. 24 Stunden bei 2-8°C nach Verdünnung in einem intravenösen Glucose-Infusionsbeutel (5 %) erfolgen, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

50 ml-Einmal-Durchstechflasche aus Typ 1-Glas, versiegelt mit einem Gummistopfen und einem Aluminiumverschluss mit Schnappdeckel.

In jedem Karton sind 3 einzelne Durchstechflaschen.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Zubereitung von Orbactiv sollte unter aseptischen Bedingungen in einer Apotheke erfolgen.

Das Pulver muss für Injektionszwecke mit Wasser rekonstituiert werden, und das daraus hergestellte Konzentrat muss in einem intravenösen Glucose-Infusionsbeutel (5 %) vor Anwendung verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sollten klar und farblos bis blassgelb sein. Parenteral angewendete Arzneimittel sind nach der Rekonstitution visuell auf sichtbare Partikel zu prüfen. Die Zubereitung von Orbactiv muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

*Rekonstitution:* Die Rekonstitution der drei Orbactiv 400 mg-Flaschen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

- 40 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) sind mit einer sterilen Spritze zwecks Rekonstitution jeder Durchstechflasche hinzuzufügen, bis jede Durchstechflasche eine Lösung von 10 mg/ml enthält.
- Um eine unnötige Schaumbildung zu vermeiden, sollte WFI vorsichtig entlang der Flaschenwand eingespritzt werden.

- Jede Durchstechflasche behutsam schütteln, um eine Schaumbildung zu vermeiden, und um sicherzustellen, dass das gesamte Pulver vollständig in der Lösung rekonstituiert ist.

*Verdünnung:* Drei rekonstituierte Durchstechflaschen sind zur Gabe einer einmaligen intravenösen Anwendung von 1.200 mg erforderlich. Nur intravenöse Glucose-Infusionsbeutel (5 %) (D5W) sind zur Verdünnung zu verwenden. Eine Natriumchlorid-Injektionslösung darf nicht zur Verdünnung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2).

Zubereitung der verdünnten Lösung:

- 120 ml der 1.000 ml eines intravenösen Beutels (D5W) aufziehen und verwerfen.
- Jeweils 40 ml aus jeder der drei rekonstituierten Durchstechflaschen aufziehen und in den intravenösen Beutel (D5W) spritzen bis zu einem Volumen von 1.000 ml. Dies ergibt eine Konzentration von 1,2 mg/ml Oritavancin. Zur Zubereitung der Lösung sind Beutel aus PP (Polypropylen) oder PVC (Polyvinylchlorid) zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/989/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19/03/2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

HÄLSA Pharma GmbH  
Nikolaus Dürkopp Straße 4a  
D-33602 Bielefeld  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Orbactiv 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Oritavancin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält Oritavancindiphosphat entsprechend 400 mg Oritavancin.  
Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält die Infusionslösung 1,2 mg Oritavancin pro ml.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol  
Phosphorsäure

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
3 Durchstechflaschen

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung.  
Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/989/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT AUF DURCHSTECHFLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Orbactiv 400 mg Pulver für ein Konzentrat  
Oritavancin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Enthält 400 mg Oritavancin

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol  
Phosphorsäure

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung  
Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/989/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Orbactiv 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Oritavancin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orbactiv und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orbactiv beachten?
3. Wie ist Orbactiv anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orbactiv aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Orbactiv und wofür wird es angewendet?

Orbactiv ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Oritavancin enthält. Oritavancin ist ein Antibiotikum (ein Glykopeptid-Antibiotikum), das bestimmte Bakterien abtöten oder deren Wachstum hemmen kann.

Orbactiv wird für die Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen angewendet.

Es ist ausschließlich zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen.

Orbactiv kann nur zur Behandlung von gram-positiven Bakterien hervorgerufenen Infektionen angewendet werden. Bei Mischinfektionen, in denen andere Arten von Bakterien vermutet werden, verordnet Ihr Arzt Ihnen gemeinsam mit Orbactiv andere geeignete antibakterielle Wirkstoffe.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orbactiv beachten?

**Orbactiv darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Oritavancin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Ihnen voraussichtlich innerhalb von 5 Tagen (120 Stunden) nach der Orbactiv-Gabe unfraktioniertes Heparin-Natrium (ein Blutverdünner) gegeben werden muss.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Orbactiv anwenden, falls Sie:

- jemals eine allergische Reaktion auf ein anderes Glykopeptid-Antibiotikum (wie Vancomycin und Telavancin) hatten;

- eine schwere Diarrhoe während oder nach einer früheren antibiotischen Behandlung erlitten;
- eine bekannte oder vermutete bakteriell verursachte Knocheninfektion haben (Osteomyelitis).  
Ihr Arzt wird Sie erforderlichenfalls entsprechend behandeln.

Die intravenöse Infusion von Orbactiv kann eine Rötung des Oberkörpers, Nesselsucht, Juckreiz und/oder Hautausschlag zur Folge haben. Wenn derartige Reaktionen bei Ihnen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, die Infusion zu stoppen oder zu verlangsamen.

Orbactiv kann einige Labortests, die zur Überprüfung Ihrer Blutgerinnung eingesetzt werden, beeinflussen und falsche Testergebnisse liefern.

Antibiotika wie Orbactiv bekämpfen bestimmte Bakterien, während andere Bakterien und Pilze sich jedoch weiter vermehren können. Dieser Vorgang wird als Überwucherung bezeichnet. Ihr Arzt achtet auf eventuelle Infektionen und wird Sie erforderlichenfalls entsprechend behandeln.

Nach der Anwendung von Orbactiv kann an einer anderen Hautstelle eine neue Infektion auftreten. Ihr Arzt sollte Sie in diesem Fall beobachten und Sie entsprechend behandeln.

### **Kinder und Jugendliche**

Orbactiv darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

### **Anwendung von Orbactiv zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die die Blutgerinnung beeinträchtigen können (z. B. orale Antikoagulantien wie Warfarin). Orbactiv kann Labortests zur Überprüfung Ihrer Blutgerinnung beeinflussen und falsche Testergebnisse liefern.

Falls Ihnen ein Blutverdünner namens unfraktioniertes Heparin gegeben wird, teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie innerhalb der letzten 5 Tage (120 Stunden) Orbactiv erhalten haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Dieses Arzneimittel darf Ihnen während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, es sei denn der Nutzen für Sie ist größer als das Risiko für das Baby.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Orbactiv kann Schwindelanfälle hervorrufen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

## **3. Wie ist Orbactiv anzuwenden?**

Orbactiv wird Ihnen von Ihrem Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal als intravenöse Infusion (über einen Venenzugang) gegeben.

Die empfohlene Dosis Orbactiv beträgt 1.200 mg als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden.

### **Wenn Sie eine größere Menge Orbactiv angewendet haben, als Sie sollten**

Über die Art der Behandlung, einschließlich der Behandlungsdauer und der Überwachung von Nebenwirkungen entscheidet Ihr Arzt.



#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder das Pflegepersonal unverzüglich, wenn Sie eine Reaktion auf die Infusion feststellen, darunter folgende Symptome.**

- Rötung von Gesicht und Oberkörper, Nesselsucht, Juckreiz und/oder Hautausschlag (Roter-Mann-Syndrom)
- Erschwerte Atmung;
- Kurzatmigkeit;
- Schwellungen des Rachens oder der Haut, die innerhalb kurzer Zeit auftreten;
- Schüttelfrost oder Zittern;
- Schneller oder schwacher Puls;
- Schmerzen oder Engegefühl im Brustbereich;
- Niedriger Blutdruck.

**Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):**

- Weniger rote Blutkörperchen oder weniger Hämoglobin als normal;
- Schwindelgefühle;
- Kopfschmerzen;
- Gefühl des Unwohlseins (Übelkeit) oder Brechreiz (Erbrechen);
- Durchfall;
- Verstopfung (Obstipation);
- Schmerzen oder Irritationen an der Einstichstelle;
- Juckreiz, Hautausschlag;
- Muskelschmerzen;
- Anstieg der Blutwerte von Leberenzymen;
- Abnormer Herzrhythmus oder Herzschlag;
- Verschlimmerung der Infektion oder Auftreten einer neuen Infektion an einer anderen Hautstelle;
- Geschwollene, gerötete Haut oder Weichgewebe, die sich heiß und empfindlich anfühlt/anfühlen;
- Ansammlung von Eiter unter der Haut.

**Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 10 von 1.000 Patienten betreffen):**

- Erhöhte Anzahl der Eosinophilen, eine Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie);
- Niedriger Blutzuckerspiegel;
- Hoher Blutharnstoffspiegel;
- Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut;
- Schwerer Hautausschlag;
- Rötung;
- Sehnenscheidenentzündung (auch Tenosynovitis);
- Bakterielle Knochenmarkentzündung (auch Osteomyelitis);
- Mangel an Blutplättchen, d. h. unterhalb des sonst üblichen Spiegels (Thrombozytopenie).

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Orbactiv aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Orbactiv enthält**

- Der Wirkstoff ist Oritavancin. Jede Durchstechflasche enthält Oritavancindiphosphat entsprechend 400 mg Oritavancin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol und Phosphorsäure.

### **Wie Orbactiv aussieht und Inhalt der Packung**

- Orbactiv ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- Orbactiv ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver, das in einer 50 ml-Durchstechflasche aus Glas geliefert wird.
- Orbactiv ist in Kartons mit je 3 Durchstechflaschen erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

HÄLSA Pharma GmbH  
Nikolaus Dürkopp Straße 4a  
D-33602 Bielefeld  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR  
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**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

## Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Orbactiv ist erst nach Rekonstitution und Verdünnung für die intravenöse (IV) Anwendung bestimmt. Drei Orbactiv 400 mg-Durchstechflaschen müssen rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden, um eine einzelne, einmalige IV-Gabe von 1.200 mg zu erhalten.

Die Zubereitung von Orbactiv sollte unter aseptischen Bedingungen in einer Apotheke erfolgen.

Das Pulver muss für Injektionszwecke mit Wasser rekonstituiert werden, und das daraus hergestellte Konzentrat muss in einem intravenösen Glucose-Infusionsbeutel (5 %) vor Anwendung verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sollten klar und farblos bis blassgelb sein. Parenteral angewendete Arzneimittel sind nach der Rekonstitution visuell auf sichtbare Partikel zu prüfen. Die Zubereitung von Orbactiv muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

*Rekonstitution:* Die Rekonstitution der drei Orbactiv 400 mg-Durchstechflaschen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

- 40 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) sind mit einer sterilen Spritze zwecks Rekonstitution jeder Durchstechflasche hinzuzufügen, bis jede Durchstechflasche eine Lösung von 10 mg/ml enthält.
- Um eine unnötige Schaumbildung zu vermeiden, sollte WFI vorsichtig entlang der Flaschenwand eingespritzt werden.
- Jede Durchstechflasche behutsam schütteln, um eine Schaumbildung zu vermeiden, und um sicherzustellen, dass das gesamte Orbactiv-Pulver vollständig in der Lösung rekonstituiert ist.

Die rekonstituierte Lösung in einem intravenösen Glucose-Infusionsbeutel (5 %) unverzüglich weiter verdünnen.

*Verdünnung:* Drei rekonstituierte Durchstechflaschen sind zur Verdünnung zwecks Gabe einer einmaligen intravenösen Anwendung von 1.200 mg erforderlich. Nur intravenöse Glucose-Infusionsbeutel (5 %) (D5W) sind zur Verdünnung zu verwenden. Eine Natriumchlorid-Infusionslösung darf nicht zur Verdünnung verwendet werden.

Zubereitung der verdünnten Lösung:

- 120 ml der 1.000 ml eines intravenösen Beutels (D5W) aufziehen und verwerfen.
- Jeweils 40 ml aus jeder der drei rekonstituierten Durchstechflaschen aufziehen und in den intravenösen Beutel (D5W) spritzen bis zu einem Volumen von 1.000 ml. Dies ergibt eine Konzentration von 1,2 mg/ml Oritavancin. Zur Zubereitung der Lösung sind Beutel aus PP (Polypropylen) oder PVC (Polyvinylchlorid) zu verwenden.
- Die verdünnte Lösung unverzüglich verwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Wird es nicht unverzüglich angewendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Eine Lagerung sollte normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25°C bzw. 24 Stunden bei 2-8°C nach Verdünnung in einem intravenösen Glucose-Infusionsbeutel (5 %) erfolgen, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.