

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orbactiv 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää oritavansiinidifosfaattia, joka vastaa 400 mg:aa oritavansiinia.

Tuotteen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 10 mg oritavansiinia.

Laimentamisen jälkeen 1 ml infuusionestettä, liuos, sisältää 1,2 mg oritavansiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaalea jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orbactiv on tarkoitettu akuuttien bakteerin aiheuttamien iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1 200 mg kerta-annoksena suonensisäisenä infuusiona kolmen tunnin kuluessa.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen säätäminen ≥ 65-vuotiaiden potilaiden kohdalla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2). Oritavansiinin farmakokinetiikkaa vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu. Oritavansiini ei poistu verestä hemodialyysin aikana.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pughin luokka B) (ks. kohta 5.2). Oritavansiinin farmakokinetiikkaa vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pughin luokka C) ei ole arvioitu. Vaikea-asteisen maksan vajaatoiminnan ei farmakokineettisten parametrien perusteella kuitenkaan odoteta vaikuttavan oritavansiinille altistumiseen. Tämän vuoksi annoksen säätäminen ei ole tarpeen, mutta varovaisuutta on noudatettava määrättäessä oritavansiinia potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta

(Child-Pughin luokka C).

Pediatriset potilaat

Oritavansiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaat) kohdalla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suonensisäiseen käyttöön.

Suonensisäisen infuusion kesto on kolme tuntia (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Suonensisäisen fraktioimattoman hepariininatriumin käyttö on vasta-aiheista 120 tunnin (5 päivän) ajan oritavansiinin annon jälkeen, koska aktivoitujen osittaisen tromboplastiiniajan (aPTT) testitulokset saattavat pysyä virheellisesti koholla jopa 120 tuntia oritavansiinin annon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Oritavansiinin käytön yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia yliherkkyysreaktioita, anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen sokki mukaan lukien. Jos oritavansiini-infuusion aikana ilmenee akuutti yliherkkyysreaktio, oritavansiinin anto on lopetettava välittömästi ja oireenmukainen hoito aloitettava.

Oritavansiinin ja muiden glykopeptidien, kuten vankomysiinin välisistä ristireaktioista ei ole tietoja. Ennen oritavansiinin käyttöä on tärkeää selvittää huolellisesti aiemmat glykopeptidien (esim. vankomysiinin ja telavansiinin) aiheuttamat yliherkkyysreaktiot. Ristiyliherkkyuden mahdollisuuden vuoksi sellaisia potilaita, joilla on esiintynyt glykopeptidiyliherkkyyttä infuusion aikana tai tämän jälkeen, on seurattava huolellisesti.

Infuusioreaktiot

Oritavansiini annetaan suonensisäisenä infuusiona, jonka kesto on kolme tuntia. Tällä pyritään minimoimaan infuusioreaktioiden riski. Infuusiona laskimoon annettava oritavansiini voi aiheuttaa reaktioita, jotka muistuttavat ”punaisen miehen oireyhtymää”, kuten ylävartalon punoitusta, urtikariaa, kutinaa ja/tai ihottumia. Jos reaktioita esiintyy, ne saattavat hävitä, kun infuusion anto lopetetaan tai antoa hidastetaan (ks. kohta 4.8).

Muiden bakteerilääkkeiden tarve

Oritavansiini tehoaa ainoastaan grampositiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joiden aiheuttajiksi epäillään gramnegatiivisia ja/tai tiettyjä anaerobisia bakteereja, oritavansiinia on annettava yhdessä sopivien bakteerilääkkeiden kanssa.

Varfariinin samanaikainen käyttö

Oritavansiinin on osoitettu keinotekoisesti pidentävän PT (protrombiiniaika)- ja INR (kansainvälinen vakioitu suhdeluku) -arvoa jopa 12 tunnin ajan, minkä vuoksi varfariinin antikoagulaatiovaikutuksen seuranta on epäluotettavaa 12 tunnin ajan oritavansiiniannoksen saannista.

Vaikutukset koagulaatiotestien tuloksiin

Oritavansiinin on osoitettu vaikuttavan tiettyihin laboratorion hyytymiskokeisiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Potilaiden verestä löydettyjen Oritavansiini-pitoisuuksien on kerta-annoksen annon jälkeen osoitettu pidentävän keinotekoisesti

- aPTT-aikaa jopa 120 tuntia
- PT- ja INR-aikaa jopa 12 tuntia
- aktivoitua hyytymisaikaa (ACT) jopa 24 tuntia
- piidioksidilla käynnistettyä hyytymisaikaa (SCT, Silica Clot Time) jopa 18 tuntia ja
- lupusantikoagulanttikokeen (DRVVT, Dilute Russell's Viper Venom Test) aikaa jopa 72 tuntia.

Nämä vaikutukset johtuvat oritavansiinin sitoutumisesta fosfolipidin reagensseihin, jotka aktivoivat hyytymistä yleisesti käytetyissä laboratorion hyytymiskokeissa, ja reagenssien toiminnan estämisestä. Niiden potilaiden kohdalla, jotka vaativat aPTT-ajan seurantaan 120 tunnin ajan oritavansiinin annosta, voidaan harkita fosfolipideistä riippumatonta hyytymiskoetta, kuten Tekijä Xa:han perustuvaa koetta (kromogeeninen) tai vaihtoehtoista antikoagulanttia, joka ei edellytä aPTT-seurantaan.

Oritavansiini ei vaikuta kromogeeniseen tekijä Xa -määritykseen, trombiiniajan (TT) määritykseen eikä hepariinin indusoiman trombositopenian (HIT) diagnosoinnissa käytettyihin määrityksiin. *In vitro*, oritavansiini 46,6 µg/ml ei vaikuttanut aktivoituneen proteiini C:n resistenssiin (APCR), mikä viittaa siihen, että oritavansiini ei todennäköisesti vaikuta tähän määritykseen. APCR on kuitenkin fosfolipideihin perustuva testi ja siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että kliinisessä käytössä mahdollisesti ilmenevät suuremmat oritavansiinipitoisuudet saattavat vaikuttaa tähän testiin.

Ei-kliinisissä ja kliinisissä testeissä oritavansiinin ei havaittu vaikuttavan *in vivo* -koagulaatiojärjestelmään.

Clostridioides difficile -bakteeriin liittyvä ripuli

Oritavansiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen antibiootikoliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli oritavansiinin annon jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällaisessa tilanteessa on harkittava oireenmukaista hoitoa ja *Clostridioides difficile* -bakteerin erityistä hoitoa.

Superinfektio

Antibakteeristen lääkkeiden käyttö voi edistää resistenttien mikroöbrien liikakasvua. Jos hoidon aikana kehittyy superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Osteomyeliitti

Iho- ja pehmytkudosinfektioiden faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa raportoidut osteomyeliittitapaukset olivat yleisempiä oritavansiiniryhmässä kuin vankomysiiniryhmässä. (ks. kohta 4.8). Oritavansiinin annon jälkeen potilaita on valvottava osteomyeliitin merkkien ja oireiden varalta. Jos potilaalla epäillään tai todetaan olevan osteomyeliitti, hänelle on aloitettava asianmukainen vaihtoehtoinen bakteerilääkitys.

Absessi

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa uusia absessitapauksia esiintyi hiukan useammin oritavansiiniryhmässä (4,6 %) kuin vankomysiiniryhmässä (3,4 %) (ks. kohta 4.8). Jos potilaille muodostuu uusia absesseja, niitä on hoidettava asianmukaisilla toimenpiteillä.

Kliinisten tietojen rajoitukset

Kahdessa keskeisessä iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevässä tutkimuksessa hoidetut infektiot rajoittuivat ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehdukseen, absessiin ja haavainfektioihin. Muita infektioita ei tutkittu. Kliinisten tutkimusten pohjalta on olemassa vain rajallista tietoa potilaista, joilla on bakteremia, ääreisverenkiertosairus tai neutropenia, immuunipuutteisista potilaista, yli 65-vuotiaista potilaista ja *S. pyogenes* -bakteerin aiheuttamista infektioista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat aineet

Lääke-lääke-yhteisvaikutusten seulontatutkimuksessa, joka tehtiin terveille vapaaehtoisille (n=16), arvioitiin 1 200 mg:n Oritavansiinin kerta-annoksen ja koetinsubstraattien samanaikaista käyttöä useiden CYP450-entsyymien kohdalla. Oritavansiini oli useiden CYP-isoformien epäspesifi heikko estäjä (CYP2C9 ja CYP2C19) tai heikko indusoiija (CYP3A4 ja CYP2D6).

Varovaisuutta on noudatettava, kun oritavansiinia annetaan samanaikaisesti kapean hoitoikkunan omaavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa yhden vaikutuksen alaisen CYP450:n entsyymin välityksellä (esim. varfariini), sillä samanaikainen käyttö voi lisätä (esim. CYP2C9:n substraatit) tai vähentää (esim. CYP2D6:n substraatit) kapean hoitoikkunan omaavan lääkevalmisteen pitoisuutta. Potilaita on seurattava tarkkaan toksisuuden merkkien tai lääkevalmisteen tehon puuttumisen varalta, jos heille on annettu oritavansiinia samanaikaisesti mahdollisesti tähän vaikuttavan yhdisteen kanssa (potilaita on esimerkiksi seurattava vuodon varalta, jos he ovat saaneet samanaikaisesti oritavansiinia ja varfariinia) (ks. kohta 4.4). Lääke-lääke-yhteisvaikutustutkimuksessa, joka tehtiin 36:lle terveelle vapaaehtoiselle, arvioitiin 1 200 mg:n oritavansiinin kerta-annoksen vaikutusta S-varfariinin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan. S-varfariinin farmakokinetiikkaa arvioitiin yksin annetun 25 mg:n varfariinin kerta-annoksen jälkeen tai annettuna 1 200 mg:n oritavansiinin kerta-annoksen annon alussa, 24 tai 72 tuntia annon jälkeen. Tulokset eivät osoittaneet oritavansiinilla olevan mitään vaikutusta S-varfariinin AUC:hen tai C_{max}:iin.

Lääkkeen ja laboratoriotestien yhteisvaikutukset (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Oritavansiini sitoutuu fosfolipidejä sisältäviin reagenssiin, jotka aktivoivat hyytymistä yleisesti käytetyissä laboratorion hyytymiskokeissa, ja estää reagenssien toiminnan. Verestä 1 200 mg:n annosten jälkeen saadut Oritavansiini-pitoisuudet voivat antaa virheellisesti kohonneita tuloksia tietyissä laboratorioskokeissa (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Hyytymiskokeet, joihin oritavansiini vaikuttaa

Määrittäminen	Vaikutuksen kesto
Protrombiiniaika (PT)	Jopa 12 tuntia
Kansainvälinen vakioitu suhdeluku (INR)	Jopa 12 tuntia
Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT)	Jopa 120 tuntia
Aktivoitu hyytymisaika (ACT)	Jopa 24 tuntia
Piidioksidilla käynnistetty hyytymisaika (SCT)	Jopa 18 tuntia
Lupusantikoagulanttikokeen aika (DRVVT, Dilute Russell's Viper Venom Test)	Jopa 72 tuntia

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja oritavansiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Varmuuden vuoksi oritavansiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen sikiöön kohdistuva riski.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet oritavansiinin erittyvän rintamaitoon (ks. kappale 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö oritavansiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko oritavansiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa korkeimpina pitoisuuksina annetun oritavansiinin ei ole havaittu heikentävän hedelmällisyyttä, mutta oritavansiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oritavansiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta voi esiintyä ja tällä voi olla vaikutusta ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ($\geq 5\%$) pahoinvointi, yliherkkyysoireet, pistokohdan reaktiot ja päänsärky. Yleisimmin raportoitu vaikea-asteinen haittavaikutus oli ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehdus (1,1 %). Yleisimmin raportoitu syy hoidon lopettamiseen oli ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehdus (0,4 %) ja osteomyeliitti (0,3 %). Naispotilailla esiintyneistä haittavaikutuksista tuli enemmän ilmoituksia kuin miespotilailla esiintyneistä haittavaikutuksista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina oritavansiinin kerta-annoksen haittavaikutukset yhdistettyjen iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevien faasin 3 kliinisten tutkimusten perusteella.

Haittavaikutukset luokitellaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin ryhmässä haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä alkaen vakavimmista haittavaikutuksista.

Taulukko 2: Haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmän mukaan

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot		
	Yleinen	Ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehdus, absessi (raajassa tai ihon alla)
	Melko harvinainen	Osteomyeliitti
Veri ja imukudos		
	Yleinen	Anemia
	Melko harvinainen	Eosinofilia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä		

	Melko harvinainen	Yliherkkyys (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) anafylaktinen reaktio
	Tuntematon	Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Melko harvinainen	Hypoglykemia, hyperurikemia
Hermosto		
	Yleinen	Päänsärky, huimaus
Sydän		
	Yleinen	Takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Melko harvinainen	Bronkospasmi, hengityksen vinkuminen
Ruoansulatuselimistö		
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
Maksa ja sappi		
	Yleinen	Epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset (alaniiniaminotransferaasien kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasien kohoaminen)
	Melko harvinainen	Veren kohonnut bilirubiinipitoisuus
Iho ja ihonalainen kudος		
	Yleinen	Urtikaria, ihottuma, kutina
	Melko harvinainen	Leukosytoklastinen vaskuliitti, angioedeema, erythema multiforme, ihon punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Yleinen	Myalgia
	Melko harvinainen	Tenosynoviitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Yleinen	Pistokohdan reaktiot, mukaan lukien seuraavat oireet: pistokohdan pflabiitti, pistokohdan eryteema, ekstravasaatio, kovettuma, kutina, ihottuma, perifeerinen edeema
	Harvinainen	"punaisen miehen oireyhtymä"

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä ohjelmassa, johon osallistui 3 017 oritavansiinilla hoidettua potilasta, ei tavattu oritavansiinin tahattomia yliannostustapauksia.

Oritavansiini ei poistu verestä hemodialyysin aikana. Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, glykopeptidibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XA05

Vaikutusmekanismi

Oritavansiinilla on kolme vaikutusmekanismia: (i) soluseinämän biosynteesin transglykosylaatiovaiheen (polymerisaation) estäminen sitoutumalla peptidoglykaanin prekursorien kantapeptideihin; (ii) soluseinämän biosynteesin transpeptidaatiovaiheen (ristilinkityksen) estäminen sitoutumalla soluseinämän peptidejä sitoviin segmentteihin; ja (iii) bakteerikalvon yhtenäisyyden häiritseminen, mikä johtaa depolarisoitumiseen, läpäisevyyteen ja solujen nopeaan kuolemaan.

Resistenssi

Gramnegatiiviset organismit ovat luontaisesti resistenttejä kaikille glykopeptideille, oritavansiini mukaan lukien.

Vankomysiinille resistenttien *Staphylococcus aureus* -bakteerien isolaateissa todettiin resistenssiä oritavansiinille *in vitro*. Oritavansiinilla ei ole tunnettua ristiresistenssiä ei-glykopeptidisten antibioottiluokkien kanssa.

Oritavansiinin aktiivisuus *in vitro* on heikentynyt sellaisia *Lactobacillus*-, *Leuconostoc*- ja *Pediococcus*-lajien grampositiivisia organismeja vastaan, jotka ovat luontaisesti resistenttejä glykopeptideille.

Herkkyytestauksen raja-arvot

EUCASTin (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittämät pienimmän bakteerin kasvua estävän lääkepitoisuuden (MIC) raja-arvot ovat seuraavat:

Taulukko 3: Herkkyyden tulkinnalliset kriteerit oritavansiinille

Bakteeriryhmä	MIC-raja-arvo (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
<i>Beetahemolyttiset streptokokit</i> , ryhmät A, B, C, G	0,25	0,25
Viridans-ryhmän streptokokit (vain <i>S. anginosus</i> -ryhmä)	0,25	0,25

S = herkkä R = resistentti

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Tehon kanssa parhaiten korreloiva parametri on oritavansiinin AUC (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala)- ja MIC (pienin bakteerin kasvua estävä lääkepitoisuus) -arvojen suhde taudinaiheuttajabakteerin kohdalla.

Kliininen teho tiettyjä patogeenejä vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu teho seuraavia patogeenejä vastaan, jotka olivat herkkiä oritavansiinille *in vitro*.

Grampositiiviset mikro-organismit:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* -ryhmä (sisältää *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Antibakteerinen aktiivisuus muita olennaisia patogeenejä vastaan

Kliinistä tehoa seuraavia patogeenejä vastaan ei ole varmistettu, mutta *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne olisivat herkkiä oritavansiinille, jos niillä ei ole muita hankittuja resistenssimekanismeja:

- G-ryhmän beetahemolyyttiset streptokokit
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus*-lajit.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset oritavansiinin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa akuuteissa bakteerin aiheuttamissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Oritavansiinin farmakokinetiikka on lineaarista annokseen 1 200 mg saakka. Iho- ja pehmytkudosinfektioista kärsivillä potilailla keskimääräinen (CV %) maksimaalinen oritavansiinipitoisuus (C_{max}) on 138 (23) $\mu\text{g/ml}$ ja $AUC_{0-\infty}$ 2 800 (28,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ potilailla, jotka saivat 1 200 mg:n kerta-annoksen.

Jakautuminen

Oritavansiini sitoutuu ihmisillä plasman proteiineihin noin 85-prosenttisesti. Väestön farmakokineettiseen analyysiin perustuen jakautumisen keskimääräinen kokonaisvolyymi väestössä on noin 87,6 litraa, mikä viittaa siihen, että oritavansiini jakautuu laajasti kudoksiin.

Terveillä koehenkilöillä oritavansiinin altistukset (AUC_{0-24}) ihorakkulanesteessä olivat 20 % plasman altistuksesta 800 mg:n kerta-annoksen annon jälkeen.

Biotransformaatio

Oritavansiinilla hoidetuilla koirilla ei todettu metaboliitteja plasmassa eikä niitä todettu myöskään rottien sappinesteessä. Lisäksi ihmisille tehdyt maksan mikrosomikoeket *in vitro* osoittivat, että oritavansiini ei metaboloitu.

Eliminaatio

Ihmisille ei ole tehty massabalanssitutkimuksia. Ihmisillä alle 1–5 % annoksesta löytyi emolääkkeenä ulosteesta ja virtsasta kahden viikon keräyksen jälkeen, mikä viittaa siihen, että oritavansiini erittyy hitaasti muuttumattomana.

Oritavansiinin keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 245 tuntia (14,9 % CV) perustuen iho- ja pehmytkudosinfektioista kärsivien potilaiden farmakokineettiseen analyysiin, kun he saivat 1 200 mg:n kerta-annoksen oritavansiinia. Väestön keskimääräisen kokonaispuhdistuman arvioidaan olevan 0,445 l/h (27,2 % CV).

Väestön farmakokineettisessä analyysissä tunnistettiin pituuden ja puhdistuman välinen suhde, jossa puhdistuma kasvoi pituuden kasvaessa. Annosta ei kuitenkaan ole tarpeen muuttaa pituuden perusteella.

Eriyispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Oritavansiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin faasin 3 iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin kerta-annos oritavansiinia. Heillä oli joko normaali

munuaisten toiminta (CrCL \geq 90 ml/min, n=213), lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCL 60–89 ml/min, n=59), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 30–59 ml/min, n=22) tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (CrCL <30 ml/min, n=3). Väestön farmakokineettinen analyysi viittasi siihen, että munuaisten vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta oritavansiinialtistukseen. Tutkimuksia dialyysipotilailla ei ole tehty.

Oritavansiinannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Oritavansiinin farmakokineettiikkaa vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole arvioitu.

Maksan vajaatoiminta

Oritavansiinin farmakokineettiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita (Child-Pughin luokka B, n=20), ja heitä verrattiin sukupuoleltaan, iältään ja painoltaan vastaaviin terveisiin koehenkilöihin (n=20). Oritavansiinin farmakokineetiikassa ei havaittu merkitseviä muutoksia koehenkilöillä, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Oritavansiinannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Oritavansiinin farmakokineettiikkaa vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Iän, painon, sukupuolen ja rodun vaikutukset

Kun potilaille annettiin kerta-annos oritavansiinia faasin 3 iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevissä tutkimuksissa, väestön farmakokineettinen analyysi viittasi siihen, että sukupuolella, iällä, painolla tai rodulla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta oritavansiinialtistukseen. Annoksen muuttaminen näissä väestöryhmissä ei ole tarpeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotille ja koirille annetun oritavansiinin ensisijainen hättäväikutus oli annosriippuvainen eosinofiilisten granuloiden kertyminen kudosten magrofageihin, mukaan lukien hepatosyytit, munuaisten kuorikerroksen epiteelisolut, lisämunuaissolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmän makrofagit. Eosinofiilisiä granuloita ei ilmestynyt yhden kerta-annoksen annon jälkeen eikä se merkitsevästi vaikuttanut luontaiseen makrofagien toimintaan *in vitro* solunsisäisillä tasoilla 1 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Rotilla ja koirilla havaittiin kohtalaista, annosriippuvaista maksaentsyymien kohoamista (alaniinitransaminaasit ja aspartaattitransaminaasit) ja tämän osoitettiin palautuvan, kun hoito lopetettiin. Sekä rotilla että koirilla havaittiin kahden hoitoviikon jälkeen munuaistoimintaan liittyviä biokemiallisia muutoksia, mukaan lukien virtsan ominaispainon ja pH:n laskeminen, veren ureatypen hienoinen nousu ja yksittäiset kreatiniiniarvon kohoamiset. Rotilla havaittiin pernan ekstramedullaarista hematopoiesia. Tämä histopatologinen löydös korreloi pernan suurenemisen ja painon nousun kanssa. Rottien altistuminen tasolla, joka ei aiheuta koe-eläimessä haitallista muutosta (NOAEL), oli pienempi tai vain hieman suurempi kuin ihmisen altistuminen AUC-arvoon perustuen.

Histamiinin kaltaisia infuusioreaktioita esiintyi sekä rotilla että koirilla välittömästi tai pian oritavansiinannoksen annon jälkeen. Näihin reaktioihin liittyi urosrottien kuolleisuutta matalammilla annoksilla kuin naarasrottien kohdalla kerta-annostutkimuksissa. Muiden lajien kohdalla ei kuitenkaan havaittu samankaltaisia sukupuoleen liittyviä eroja. 30 päivän tutkimukset vastasyntyneillä rotilla ja koirilla osoittivat samoja kudosvaikutuksia kuin täysi-ikäisillä eläimillä havaitut, mukaan lukien herkkyyys saada oritavansiinin aiheuttamia histamiinin kaltaisia infuusioreaktioita. Kuolleisuutta havaittiin vastasyntyneillä rotilla hieman alemmilla annoksilla kuin aikuisilla.

In vitro- ja *in vivo* -perustutkimuksissa, joissa selvitettiin genotoksista potentiaalia, ei paljastunut kliinisesti merkitseviä löydöksiä. Elinikätutkimuksia ei ole tehty koe-eläimille, jotta voitaisiin arvioida oritavansiinin karsinogeenistä potentiaalia.

Kun oritavansiinia annettiin suonensisäisesti korkeintaan 30 mg/kg, se ei vaikuttanut uros- ja

naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskäyttötymiseen. Tiineille rotille ja kaneille tehdyt tutkimukset eivät viittaa suoriin tai epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä tai syntymän jälkeistä kehitystä ajatellen. Tiineillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei löydetty todisteita siitä, että oritavansiini läpäisisi istukan. Rottien altistuminen NOEL-tasolla oli pienempi tai vain hieman suurempi kuin ihmisen altistuminen AUC-arvoon perustuen.

Kun imettäville rotille annettiin kerta-annos suonensisäisenä infuusiona, radiomerkittyä ^[14C]oritavansiinia erittyi rintamaitoon ja sitä kautta imeviin poikasiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Fosforihappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Laimentamiseen ei saa käyttää natriumkloridiliuosta, sillä se ei ole yhteensopivaa oritavansiinin kanssa ja voi aiheuttaa lääkevalmisteen saostumista. Siksi kertakäyttöisiin Oritavansiini-injektiopulloihin ei saa lisätä muita suonensisäisesti käytettäviä aineita, lisäaineita tai muita lääkevalmisteita natriumkloridiin sekoitettuna eikä niitä saa antaa samanaikaisesti samasta iv-letkusta tai samasta portista. Lisäksi lääkevalmisteet, joilla on emäksinen tai neutraali pH, eivät välttämättä ole yhteensopivia oritavansiinin kanssa (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu liuos on edelleen laimennettava glukoosiin 50 mg/ml (5 %) infuusiopussissa välittömästi.

Laimentamisen jälkeen

Laimennettu liuos on käytettävä välittömästi.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta yleensä aika on enintään 12 tuntia 25 °C:ssa ja enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos valmiste on laimennettu 5-prosenttiseen glukoosiin ja sitä säilytetään infuusiopussissa, ellei liuosta ole saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kertakäyttöinen 50 ml:n Tyyppin 1 lasinen injektiopullo, jossa on kumitulpat ja alumiininen taikkokorkki.

Pakkaus sisältää kolme yksittäistä injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Orbactiv-valmiste on valmistettava apteekissa noudatettaen aseptista tekniikkaa.

Jauhe on saatettava käyttökuntoon lisäämällä siihen injektioihin käytettävää vettä ja liuos on edelleen laimennettava 5-prosenttisella glukoosilla infuusiopussissa ennen käyttöä. Sekä käyttövalmiiksi saatetun liuoksen että laimennetun liuoksen on oltava kirkasta ja väriltään väritöntä tai vaalean keltaista liuosta. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Käyttökuntoon saattaminen:

- Kukin injektiopullo saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen steriilillä ruiskulla 40 ml injektioihin käytettävää vettä, jolloin saadaan 10 mg/ml:n liuos kuhunkin injektiopulloon.
- Injektioihin käytettävä vesi on lisättävä varoen injektiopullon reunoja pitkin, jotta liialliselta vaahtoamiselta vältytään.
- Kutakin injektiopulloa on käännettävä varovasti, jotta vaahtoamiselta vältytään ja varmistutaan siitä, että kaikki jauhe on kokonaan liuennut liuokseen.

Laimentaminen: 1 200 mg:n suonensisäiseen infuusioon tarvitaan kolme laimennettavaa, käyttökuntoon saatettua injektiopulloa. Laimentamisessa saa käyttää ainoastaan 5-prosenttista glukoosia sisältävää infuusiopussia (D5W). Laimentamiseen ei saa käyttää natriumkloridiliuosta (ks. kohta 6.2).

Laimentaminen:

- Vedä pois 1 000 ml:n D5W-pussista 120 ml ja hävitä pois vedetty liuos.
- Vedä ruiskuun 40 ml kustakin kolmesta käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta ja lisää ne D5W-pussiin, jolloin pussin volyymiksi tulee 1 000 ml. Näin oritavansiinipitoisuudeksi saadaan 1,2 mg/ml. PP (polypropyleeni)- tai PVC (polyvinyylikloridi) -pusseja on käytettävä annon valmisteluun.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/989/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19/03/2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13/01/2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orbactiv 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
oritavansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää oritavansiinidifosfaattia, joka vastaa 400 mg:aa oritavansiinia.
Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml infuusionestettä, liuos, sisältää 1,2 mg
oritavansiinia.

3 LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli
Fosforihappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
3 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suonensisäiseen käyttöön.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/989/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orbactiv 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi
oritavansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Sisältää 400 mg oritavansiinia

3 LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli
Fosforihappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/989/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Orbactiv 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos oritavansiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Orbactiv on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Orbactiv-valmistetta
3. Kuinka Orbactiv-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Orbactiv-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Orbactiv on ja mihin sitä käytetään

Orbactiv on antibiootti, joka sisältää vaikuttavana aineena oritavansiinia. Oritavansiini on antibioottityyppi (ns. lipoglykopeptidi), joka voi tappaa tiettyjä bakteereita tai pysäyttää niiden kasvun. Orbactiv-valmistetta käytetään hoitamaan iho- ja pehmytkudosinfektioita. Sitä käytetään vain aikuisille.

Orbactiv-valmistetta voidaan käyttää hoitamaan ainoastaan grampositiivisten bakteerien aiheuttamia infektioita. Sekainfektioissa, joissa taudinaiheuttajiksi epäillään myös muun tyyppisiä bakteereita, lääkärisi määrää sinulle myös toista sopivaa antibioottia yhdessä Orbactivin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Orbactiv-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Orbactiv-valmistetta

- jos olet allerginen oritavansiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos on odotettavissa, että saatat tarvita verenhennuslääkettä (fraktioimatonta hepariininatriumia) 5 päivän (120 tunnin) sisällä Orbactiv-annoksen saannista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Orbactivia

- jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion jostain muusta glykopeptidiantibiootista (esim. vankomysiinistä tai telavansiinista)
- jos sinulle on kehittynyt vaikea ripuli aiemman antibioottihoidon aikana tai sen jälkeen
- jos sinulla on tai epäilläsi olevan bakteerin aiheuttama luutulehdus (osteomyeliitti). Lääkäri hoitaa sinua asianmukaisesti
- jos sinulla on tai epäilläsi olevan kivulias märkäpesäke ihossa (absessi). Lääkäri hoitaa sinua asianmukaisesti.

Orbactiv-valmisteen infuusio laskimoon voi aiheuttaa ylävartalon punoitusta, nokkosihottumaa, kutinaa ja/tai ihottumaa. Jos tämän tyyppisiä reaktioita esiintyy, lääkäri saattaa päättää lopettaa

infuusion annon tai hidastaa antoa.

Orbactiv voi vaikuttaa veren hyytymistä mittaavien laboratoriotulosten tuloksiin ja aiheuttaa virheellisiä lukemia.

Antibiootit, Orbactiv mukaan lukien, tehoavat tiettyihin bakteereihin, mutta eivät välttämättä tehoa kaikkiin bakteereihin ja sieniin, jotka saattavat siksi jatkaa kasvuaan. Tätä kutsutaan liikakasvuksi. Jos näin tapahtuu, lääkäri seuraa vointiasi ja määrää sinulle asianmukaista hoitoa.

Orbactiv-valmisteen annon jälkeen sinulle saattaa tulla uusi ihoinfektio muualle. Jos näin tapahtuu, lääkäri seuraa vointiasi ja määrää sinulle asianmukaista hoitoa.

Lapset ja nuoret

Orbactiv-valmistetta ei saa antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Orbactiv

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos sinulle annetaan fraktioimattomaksi hepariiniksi sanottua verenohennuslääkettä, kerro lääkärille, jos olet saanut Orbactiv-valmistetta viimeisten 5 päivän (120 tunnin) aikana.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät lääkkeitä, jotka estävät veren hyytymistä (suun kautta otettavia verenohennuslääkkeitä, kuten kumariiniantikoagulantteja). Orbactiv saattaa vaikuttaa veren hyytymiskykyä (INR) mittaaviin laboratoriotuloksiin tai itse tehtäviin testeihin ja saattaa siten aiheuttaa väärän tuloksen 12 tunnin ajan infuusion jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinulle ei saa antaa tätä lääkettä raskauden aikana, ellei hyödyn katsota olevan suurempi kuin sikiöön kohdistuvan riskin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Orbactiv saattaa aiheuttaa huimausta, joka voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa ja käyttää koneita.

3. Kuinka Orbactiv-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Orbactiv-valmisteen infuusiona laskimoon.

Suositeltu Orbactiv-annos on 1 200 mg:n kertainfuusio, joka annetaan laskimoon kolmen tunnin aikana.

Jos sinulle annetaan enemmän Orbactiv-valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri päättää hoidostasi, samoin kuin hoidon lopettamisesta ja haittavaikutusten merkkien tarkkailusta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos saat infuusiosta reaktion, johon liittyy mitä tahansa seuraavista oireista:

- Kasvojen ja ylävartalon punoitus, nokkosihottuma, kutina ja/tai ihottumia ("punaisen miehen oireyhtymä")

- Hengityksen vinkuminen
- Hengenahdistus
- Kurkun turpoaminen tai turvotus ihon alla, joka kehittyy lyhyessä ajassa
- Vapina tai tärinä
- Nopea tai heikko pulssi
- Rintakipu ja rinnan kiristäminen
- Verenpaineen lasku (joka voi aiheuttaa pyöräytyksen tunnetta tai huimausta).

Tällaiset reaktiot voivat olla hengenvaarallisia.

Muut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet:

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä potilaasta):

- Normaalialueen matalampi punasolujen määrä tai normaalia matalampi hemoglobiini
- Huimaus
- Päänsärky
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Ripuli
- Ummetus
- Kipu tai ärsytys pistokohdassa
- Kutina, ihottuma
- Lihaskipu
- Maksasairauksien kohoaminen (näkyvät verikokeissa)
- Sydämentykytykset tai nopealyöntisyys
- Infektion paheneminen tai uuden infektion ilmestyminen muuhun kohtaan iholla
- Turvonnut, punottava alue iholla tai ihon alla, joka tuntuu kuumottavalta ja aralta
- Märkivän eritteen kertyminen ihon alle

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta):

- Tavallista korkeampi eosinofiilipitoisuus, valkosolutyypin (eosinofilia)
- Matala verensokeri
- Veren korkea virtsahappopitoisuus
- Veren bilirubiinipitoisuuden nousu
- Vaikea-asteinen ihottuma
- Ihon punoitus
- Jännetuppitulehdus (tenosynoviitti)
- Bakteerin aiheuttama luutulehdus (osteomyeliitti)
- Verihiukkasten määrän lasku normaalin alarajan alapuolelle (trombosytopenia)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Orbactiv-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Orbactiv sisältää

- Vaikuttava aine on oritavansiini. Yksi injektiopullo sisältää oritavansiinidifosfaattia, joka vastaa 400 mg:aa oritavansiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli ja fosforihappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Orbactiv on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
- Orbactiv on valkoista tai vaaleaa jauhetta, joka toimitetaan 50 ml:n lasisessa injektiopullossa.
- Orbactiv on pakattu koteloihin, joissa on kolme injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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-Хемия/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

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

S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 01/2020

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Orbactiv on tarkoitettu suonensisäiseen (iv) antoon vain käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Suonensisäinen 1 200 mg:n kerta-annos valmistetaan saattamalla käyttövalmiiksi ja laimentamalla kolme Orbactiv 400 mg:n injektiopulloa.

Orbactiv-valmiste on valmistettava apteekissa noudatettaen aseptista tekniikkaa.

Jauhe on saatettava käyttökuntoon lisäämällä siihen injektioihin käytettävää vettä ja liuos on edelleen laimennettava 5-prosenttisellä glukoosilla infuusiopussissa ennen käyttöä. Sekä käyttövalmiiksi saatetun että laimennetun infuusioliuoksen on oltava kirkasta ja väriltään väritöntä tai vaalean keltaista. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Orbactiv-valmisteen valmisteluissa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Käyttökuntoon saattaminen: Kolmen Orbactiv 400 mg -injektiopullon käyttövalmiiksi saattamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

- Kukin injektiopullo saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen steriilillä ruiskulla 40 ml injektioihin käytettävää vettä, jolloin saadaan 10 mg/ml:n liuos kuhunkin injektiopulloon.
- Injektioihin käytettävä vesi on lisättävä varoen injektiopullon reunoja pitkin, jotta liialliselta vaahtoamiselta vältytään.
- Kutakin injektiopulloa on käännettävä varovasti, jotta vaahtoamiselta vältytään ja varmistutaan siitä, että kaikki Orbactiv-jauhe on kokonaan liuennut liukseen.

Käyttökuntoon saatettu liuos on edelleen laimennettava 5-prosenttista glukoosia sisältävään infuusiopussiin välittömästi.

Laimentaminen: 1 200 mg:n iv-infuusioon tarvitaan kolme laimennettavaa käyttökuntoon saatettua injektiopulloa. Laimentamisessa saa käyttää ainoastaan 5-prosenttista glukoosia sisältävää infuusiopussia (D5W).

Laimenna seuraavasti:

- Vedä pois 1 000 ml:n D5W-pussista 120 ml ja hävitä pois vedetty liuos.
- Vedä ruiskuun 40 ml kustakin kolmesta käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta ja lisää ne D5W-pussiin, jolloin pussin volyymiksi tulee 1 000 ml. Näin oritavansiinipitoisuudeksi saadaan 1,2 mg/ml. PP (polypropyleeni)- tai PVC (polyvinyylidikloridi) -pusseja on käytettävä annon valmisteluun.

Laimennettu liuos on käytettävä välittömästi.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta yleensä aika on enintään 12 tuntia 25 °C:ssa ja enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jos Orbactiv on laimennettu 5-prosenttiseen glukoosiin ja sitä säilytetään infuusiopussissa, ellei liuosta ole saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.