

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orbactiv 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 400 mg d'oritavancine.
Après reconstitution, 1 ml de la solution contient 10 mg d'oritavancine.

Après dilution, 1 ml de la solution pour perfusion contient 1,2 mg d'oritavancine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré).

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orbactiv est indiqué dans le traitement d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1.200 mg administrés en une seule dose sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 3 heures.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

légère à modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C selon la classification de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'oritavancine chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

Perfusion intraveineuse d'une durée de 3 heures (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation d'héparine sodique non fractionnée intraveineuse est contre-indiquée pendant 120 heures suivant l'administration de l'oritavancine car les résultats des tests évaluant le temps de céphaline activée (aPTT) peuvent rester faussement élevés jusqu'à 120 heures après l'administration de l'oritavancine (voir rubrique 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères ont été rapportés avec l'utilisation de l'oritavancine. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë durant une perfusion d'oritavancine, il faut interrompre immédiatement l'oritavancine et prendre des mesures appropriées.

Aucune donnée n'est disponible concernant la réaction croisée entre l'oritavancine et les autres glycopeptides, notamment la vancomycine. Avant d'utiliser l'oritavancine, il est important d'établir si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux glycopeptides (p. ex. vancomycine, télavancine). En raison du risque d'hypersensibilité croisée, il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux glycopeptides pendant et après la perfusion.

Réactions liées à la perfusion

L'oritavancine est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée de 3 heures afin de minimiser le risque de survenue de réactions liées à la perfusion. Les perfusions intraveineuses d'oritavancine peuvent provoquer des réactions de type « syndrome de l'homme rouge », comprenant un érythème de la partie supérieure du corps, un prurit, une urticaire et/ou une éruption cutanée. Si des réactions surviennent, l'arrêt ou le ralentissement de la perfusion peut permettre la disparition de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

Nécessité d'administrer d'autres agents antibactériens

L'oritavancine est active uniquement contre des bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). Dans le cas d'infections mixtes où l'on suspecte la présence de bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, il convient d'administrer l'oritavancine en même temps qu'un ou plusieurs agent(s) antibactérien(s) approprié(s).

Utilisation concomitante de la warfarine

Il a été montré que l'oritavancine prolonge artificiellement le temps de Quick (TQ) et le rapport normalisé international (INR) pendant 12 heures au plus, ce qui signifie que la surveillance de l'effet anticoagulant de la warfarine n'est pas fiable pendant 12 heures au plus suivant l'administration d'une

dose d'oritavancine.

Interférence avec les tests sur la coagulation

Il a été montré que l'oritavancine interfère avec certains tests de la coagulation (voir rubriques 4.3 et 4.5). Il a été observé que l'oritavancine aux concentrations présentes dans le sang des patients après administration d'une dose unique prolonge artificiellement :

- l'aPTT pendant une durée allant jusqu'à 120 heures ;
- le TQ et l'INR pendant une durée allant jusqu'à 12 heures ;
- le temps de coagulation activée (ACT) pendant une durée allant jusqu'à 24 heures ;
- le temps de céphaline kaolin (TCK) pendant une durée allant jusqu'à 18 heures ; et
- le temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT) pendant une durée allant jusqu'à 72 heures.

Ces effets sont dus à la liaison de l'oritavancine aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire de la coagulation couramment utilisés et à l'inhibition de leur action. Chez les patients dont l'aPTT doit être surveillé durant les 120 heures suivant l'administration de l'oritavancine, il convient d'envisager d'effectuer un test sur la coagulation ne dépendant pas des phospholipides, par exemple un dosage du Facteur Xa (chromogène) ou d'un autre anticoagulant n'impliquant pas la surveillance de l'aPTT.

L'oritavancine n'a pas d'effet sur le dosage du facteur Xa par méthode chromogénique, le test du temps de thrombine (TT) et les dosages utilisés pour le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH). *In vitro*, l'oritavancine 46,6 µg/ml n'a pas eu d'effet sur un test de résistance à la protéine C activée (RPCa), ce qui semble indiquer qu'il existe une faible probabilité que l'oritavancine interfère avec ce test. Cependant le test RPCa est basé sur les phospholipides et il ne peut être exclu que des concentrations plus élevées d'oritavancine qui peuvent être atteintes en clinique puissent interférer avec ce test.

Aucun effet de l'oritavancine sur le système de coagulation n'a été observé *in vivo* dans les études non cliniques et cliniques.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des cas de colites associées aux antibactériens et de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés avec l'oritavancine ; leur sévérité peut varier d'une diarrhée légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée après avoir reçu l'oritavancine (voir rubrique 4.8). Dans de telles circonstances, l'utilisation de traitements symptomatiques et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagées.

Surinfection

L'utilisation d'agents antibactériens peut augmenter le risque de prolifération de microorganismes non sensibles. Si une surinfection se produit, il convient de prendre les mesures appropriées.

Ostéomyélite

Dans des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM, le nombre de cas d'ostéomyélite rapportés était plus élevé dans le bras traité par oritavancine que dans celui traité par vancomycine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'ostéomyélite après l'administration d'oritavancine. Si une ostéomyélite est suspectée ou diagnostiquée, il convient d'instaurer une autre antibiothérapie appropriée.

Abcès

Dans des essais cliniques de Phase 3, un nombre légèrement plus élevé de cas d'abcès d'apparition nouvelle ont été rapportés dans le bras traité par l'oritavancine, comparé à celui traité par la vancomycine (4,6 % versus 3,4 %, respectivement) (voir rubrique 4.8). Si de tels abcès surviennent, il convient de prendre les mesures appropriées.

Limitations des données cliniques

Dans les deux principaux essais menés dans les IBAPTM, les types d'infections traités se limitaient aux cellulites, à des abcès et des infections de plaies. Aucun autre type d'infections n'a été étudié. Dans les études cliniques, l'expérience est limitée chez des patients présentant des bactériémies, des maladies vasculaires périphériques ou des neutropénies, chez des patients immunodéprimés, chez des patients de plus de 65 ans et chez des patients présentant des infections dues à *S. pyogenes*.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances métabolisées par le cytochrome P450

Une étude de détection des interactions médicamenteuses a été menée chez des volontaires sains (n = 16) ; elle a évalué l'administration concomitante d'une seule dose de 1.200 mg d'oritavancine et de substrats tests pour plusieurs enzymes du CYP450. L'oritavancine a été considérée comme étant un inhibiteur faible et non spécifique (CYP2C9 et CYP2C19) ou un faible inducteur (CYP3A4 et CYP2D6) de plusieurs isoformes CYP.

La prudence s'impose quand l'oritavancine est administrée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui sont principalement métabolisés par l'une des enzymes du CYP450 affectées (p. ex. la warfarine), car cette coadministration pourrait augmenter (p. ex. pour les substrats CYP2C9) ou réduire (p. ex. pour les substrats CYP2D6) les concentrations des médicaments à marges thérapeutiques étroites. Les patients doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout signe de toxicité ou d'absence d'efficacité s'ils ont reçu de l'oritavancine pendant un traitement par un médicament susceptible d'être affecté (p. ex. les patients doivent être surveillés par rapport à la survenue d'hémorragie s'ils reçoivent en même temps l'oritavancine et la warfarine) (voir rubrique 4.4). Une étude d'interactions médicamenteuses a été menée chez 36 volontaires sains pour évaluer l'effet d'une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine sur la pharmacocinétique de la S-warfarine après administration d'une dose unique. La pharmacocinétique de la S-warfarine a été évaluée après administration d'une dose unique de 25 mg de warfarine, administrée seule ou administrée simultanément, 24 ou 72 heures après une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine. Les résultats n'ont pas montré d'effet de l'oritavancine sur l'ASC et la C_{max} de la S-warfarine.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire (voir rubriques 4.3 et 4.4)

L'oritavancine se lie aux réactifs à base de phospholipides qui activent la coagulation dans les tests de laboratoire de la coagulation couramment utilisés et inhibe leur action. Les concentrations sanguines d'oritavancine atteintes après des doses de 1 200 mg peuvent entraîner des valeurs faussement élevées de certaines analyses de laboratoire (voir tableau 1).

Tableau 1 : Tests de la coagulation modifiés par l'oritavancine

Test	Durée d'interférence
Temps de Quick (TQ)	Jusqu'à 12 heures
Rapport normalisé international (INR)	Jusqu'à 12 heures
Temps de céphaline activée (aPTT)	Jusqu'à 120 heures
Temps de coagulation activée (ACT)	Jusqu'à 24 heures
Temps de céphaline kaolin (TCK)	Jusqu'à 18 heures
Temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT)	Jusqu'à 72 heures

L'oritavancine n'a pas d'effet sur le dosage du facteur Xa par méthode chromogénique, le test du temps de thrombine (TT) et les dosages utilisés pour le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'oritavancine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'oritavancine pendant la grossesse, à moins que le bénéfice éventuel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'oritavancine dans le lait (voir rubrique 5.3). Il n'a pas été établi si l'oritavancine/les métabolites est/sont excrété(e)(s) dans le lait humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir d'un traitement par oritavancine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité causés par l'administration des plus fortes concentrations d'oritavancine ; toutefois, aucune donnée concernant l'effet de l'oritavancine sur la fertilité humaine n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'oritavancine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses susceptibles d'affecter la conduite de véhicules et l'utilisation de machines peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité de l'oritavancine a été évaluée chez plus de 2.400 patients ayant présenté des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous dans le cadre d'études cliniques.

L'ensemble des essais de Phase 3 menés dans les IBAPTM incluait 976 patients adultes qui ont été traités avec une seule dose de 1.200 mg d'oritavancine.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 5\%$) étaient les suivants : nausées, réactions d'hypersensibilité, réactions au site de perfusion et maux de tête. L'effet indésirable grave rapporté le plus fréquemment était la cellulite (1,1 %, 11/976). Les raisons d'interruption du traitement rapportées le plus fréquemment étaient la cellulite (0,4 %, 4/976) et l'ostéomyélite (0,3 %, 3/976). Le taux d'effets indésirables rapportés par les patientes était plus élevé que celui de ceux rapportés par les patients.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables pour l'oritavancine en dose unique rapportés dans l'ensemble des essais cliniques de Phase 3 menés dans les IBAPTM sont présentés par système d'organe dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $<1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de

fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables par système d'organe

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		
	Fréquent	Cellulites, abcès (au niveau d'un membre et sous-cutané)
	Peu fréquent	Ostéomyélites
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		
	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Peu fréquent	Hypoglycémie, hyperuricémie
Affections du système nerveux		
	Fréquent	Maux de tête, sensations vertigineuses
Affections cardiaques		
	Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Peu fréquent	Bronchospasme, respiration sifflante
Affections gastro-intestinales		
	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation
Affections hépatobiliaires		
	Fréquent	Anomalies des tests d'exploration de la fonction hépatique (augmentation du taux d'alanine-aminotransférase et d'aspartate aminotransférase)
	Peu fréquent	Augmentation du taux sanguin de bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Fréquent	Urticaire, éruption cutanée, prurit
	Peu fréquent	Vasculite leucocytoclasique, angiœdème, érythème multiforme, bouffées vasomotrices
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Fréquent	Myalgies
	Peu fréquent	Ténosynovites
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Réactions au site de perfusion, incluant les symptômes suivants : phlébite au site de perfusion, érythème au site de perfusion, extravasation, induration, prurit, éruption cutanée, œdème périphérique
	Rare	Syndrome de l'homme rouge

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans le programme clinique ayant porté sur 3017 patients traités par oritavancine, aucun cas de surdosage accidentel à l'oritavancine n'a été rapporté.

L'oritavancine n'est pas éliminée par hémodialyse. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques doivent être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, antibactériens du groupe des glycopeptides, Code ATC : J01XA05

Mécanisme d'action

L'oritavancine a trois mécanismes d'action : (i) inhibition de l'étape de transglycosylation (polymérisation) de la biosynthèse de la paroi cellulaire par fixation au peptide souche du précurseur du peptidoglycane ; (ii) inhibition de l'étape de transpeptidation (réticulation) de la synthèse de la paroi cellulaire par fixation aux segments de liaison des peptides ; et (iii) perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne, conduisant à la dépolarisation, à la perméabilisation et à la mort rapide des cellules.

Résistance

Les organismes à Gram négatif sont intrinsèquement résistants à tous les glycopeptides, dont l'oritavancine.

Une résistance à l'oritavancine a été observée *in vitro* dans des isolats de *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine. Il n'est pas connu de résistance croisée entre l'oritavancine et les classes d'antibiotiques autres que les glycopeptides.

L'oritavancine exerce une activité *in vitro* réduite contre certains organismes à Gram positif du genre *Lactobacillus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*, qui sont intrinsèquement résistants aux glycopeptides.

Concentrations critiques

Les valeurs seuils des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) sont indiquées ci-dessous :

Tableau 3 : Critères d'interprétation de la sensibilité à l'oritavancine

Groupe d'organismes	Valeurs seuils de la CMI (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
Streptocoques bêta-hémolytiques, groupes A, B, C, G	0,25	0,25
Groupe de <i>Streptocoques viridans</i> (groupe <i>S. anginosus</i> uniquement)	0,25	0,25

S = Sensible, R = Résistant

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Le rapport entre l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'oritavancine pour la bactérie responsable de l'infection s'est avéré être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, sensibles *in vitro* à l'oritavancine.

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Groupe *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)

On ne dispose pas d'expérience clinique sur l'utilisation de l'oritavancine dans le traitement des infections dues à *S. aureus* résistant à la daptomycine ou à la vancomycine.

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries considérées pertinentes

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes bien que les études *in vitro* ont suggéré qu'elles devraient être sensibles à l'oritavancine en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

- Streptocoques bêta-hémolytiques du Groupe G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'oritavancine dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique traités pour des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'oritavancine présente une pharmacocinétique linéaire à une dose allant jusqu'à 1.200 mg. La concentration maximale moyenne (CV, %) de l'oritavancine (C_{max}) et l' $ASC_{0-\infty}$ chez les patients recevant une dose unique de 1 200 mg d'oritavancine et présentant une IBAPTM est respectivement de 138 (23) µg/ml et de 2.800 (28,6) µg•h/ml.

Distribution

L'oritavancine se fixe à 85 % environ aux protéines plasmatiques humaines. D'après l'analyse PK de population, il est estimé que le volume de distribution total moyen est de l'ordre de 87,6 litres, ce qui indique que l'oritavancine est largement distribuée dans les tissus.

Les expositions (ASC_{0-24}) à l'oritavancine dans le liquide de bulles cutanées équivalaient à 20 % de celles dans le plasma après une seule dose de 800 mg administrée à des sujets sains.

Biotransformation

Aucun métabolite n'a été observé dans le plasma ou la bile de chiens ou de rats traités par l'oritavancine, respectivement. De plus, les études *in vitro* avec microsomes hépatiques humains ont indiqué que l'oritavancine n'est pas métabolisée.

Élimination

Aucune étude de bilan de masse n'a été réalisée chez l'Homme. Chez l'Homme, moins de 1 à 5 % de la dose a été retrouvé sous forme de molécule-mère dans les selles et les urines respectivement après 2 semaines de recueil, indiquant que l'oritavancine est excrétée lentement sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne est de 245 heures (CV de 14,9 %), selon l'analyse PK de population de patients présentant une IBAPTM et ayant reçu une seule dose de 1.200 mg. La clairance totale moyenne dans la population est estimée à 0,445 l/h (CV de 27,2 %).

Dans une analyse PK de population, une relation entre la taille et la clairance a été identifiée, la clairance étant augmentée en même temps que la taille. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en

fonction de la taille.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oritavancine a été étudiée dans des études de Phase 3 menées avec une seule dose chez des patients présentant une IBAPTM et ayant, une fonction rénale normale, CLCr \geq 90 ml/min (n = 213), une insuffisance rénale légère, CLCr 60-89 ml/min (n = 59), une insuffisance rénale modérée, CLCr 30-59 ml/min (n = 22) et une insuffisance rénale sévère CLCr $<$ 30 ml/min (n = 3). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucune étude dédiée n'a été menée chez des patients dialysés.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'oritavancine a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B selon la classification de Child-Pugh, n = 20), et comparée à celle de sujets sains (n = 20) appariés pour le genre, l'âge et le poids. Aucun changement significatif n'a été identifié au niveau de la pharmacocinétique de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oritavancine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'oritavancine n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère.

Effets de l'âge, du poids, du genre et de la race

L'analyse PK de population d'études de Phase 3 où il a été administré une seule dose à des patients présentant une IBAPTM a indiqué que le genre, l'âge, le poids ou la race n'a eu aucun effet clinique significatif sur l'exposition à l'oritavancine. Aucun ajustement de la posologie n'est justifié dans ces sous-populations.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le principal effet toxicologique observé avec l'administration de l'oritavancine à des rats et des chiens était une accumulation dose-dépendante de granules éosinophiles dans les macrophages tissulaires, dont les hépatocytes, les cellules épithéliales corticales rénales, les cellules des surrénales et les macrophages du système réticulo-endothélial. L'apparition de granules éosinophiles ne s'est pas produite après l'administration d'une dose unique et, *in vitro*, n'a pas significativement affecté la fonction innée des macrophages à une dose unique intracellulaire de 1.200 mg.

Des augmentations modérées, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement, du taux d'enzymes hépatiques (alanine transaminase et aspartate transaminase) ont été observées chez le rat et le chien. Les changements biochimiques associés à la fonction rénale, notamment une diminution de la densité urinaire et du pH, de légères augmentations de l'azote uréique sérique et des augmentations sporadiques de la créatinine étaient présentes chez le rat ainsi que chez le chien après un traitement de deux semaines. Une hématoïose extramédullaire a été observée dans la rate du rat.

Cette observation histopathologique était associée à un élargissement ainsi qu'à une augmentation du poids de la rate. L'exposition chez le rat à la dose sans effet toxique observée (DSET) se situait autour de l'exposition observée chez l'homme, selon l'ASC.

Des réactions de type histaminique liées à la perfusion se sont produites immédiatement ou juste après l'administration de l'oritavancine chez le rat et chez le chien. Ces réactions étaient associées à une mortalité à des posologies plus faibles chez les rats que chez les rates dans les études avec une

administration unique. Cependant, cette différence liée au sexe n'a pas été observée dans d'autres espèces. Des études de 30 jours chez des rats et chiens nouveau-nés ont montré les mêmes effets sur les tissus que ceux observés chez les animaux adultes, dont une sensibilité aux réactions de type histaminique liées à la perfusion. La mortalité a été observée chez les rats nouveau-nés à des doses plus faibles que celles chez l'adulte.

L'oritavancine ne s'est pas révélée être génotoxique lors des études standard de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Le potentiel cancérigène de l'oritavancine n'a pas été évalué.

Lors d'administration par voie intraveineuse de doses allant jusqu'à 30 mg/kg, l'oritavancine n'a pas affecté la fertilité ou les performances de reproduction des rats et rates. Les études chez des rates et des lapines gravides n'ont identifié aucun effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon/du fœtus, la mise bas ou le développement post-natal. Il n'y a eu aucune preuve de transfert transplacentaire de l'oritavancine chez la rate gravide. L'exposition chez le rat à la DSET se situait autour de l'exposition observée chez l'homme, selon l'ASC.

Après une seule perfusion intraveineuse chez des rates allaitantes, l'oritavancine radiomarquée^[14C] a été excrétée dans le lait et absorbée par les petits allaités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Une solution de chlorure de sodium ne doit pas être utilisée pour la dilution car elle est incompatible avec l'oritavancine et pourrait provoquer la précipitation du produit. Par conséquent, les autres substances, additifs ou médicaments intraveineux mélangés à une solution de chlorure de sodium ne doivent pas être ajoutés dans les flacons d'oritavancine à usage unique ou ne doivent pas être perfusés simultanément dans la même tubulure intraveineuse ou par un même site d'injection. De plus, les produits médicamenteux formulés à un pH basique ou neutre pourraient être incompatibles avec l'oritavancine (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être ensuite immédiatement diluée dans une poche de solution à 50 mg/ml (5 %) de glucose pour perfusion intraveineuse.

Après dilution

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et elles ne doivent pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2-8°C après la dilution dans la poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu sous conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation après la reconstitution et la dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type 1 de 50 ml à usage unique, munis de bouchons en caoutchouc et d'un opercule détachable en aluminium.

Chaque boîte contient 3 flacons individuels.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique. Orbactiv doit être préparé en utilisant des procédures aseptiques en pharmacie.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables puis le concentré obtenu doit être dilué dans une poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse avant utilisation. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être limpides et incolores à jaune pâle. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement après la reconstitution afin de détecter la présence éventuelle de particules. Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation d'Orbactiv.

Reconstitution : une procédure aseptique doit être utilisée pour reconstituer trois flacons de 400 mg d'Orbactiv.

- 40 ml d'eau pour préparations injectables (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu de chaque flacon et obtenir ainsi une solution à 10 mg/ml par flacon.
- Pour éviter la formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI délicatement le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner chaque flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

Dilution : trois flacons reconstitués sont requis pour la dilution en vue de l'administration d'une seule perfusion de 1.200 mg. C'est uniquement une poche de solution à 5 % de glucose (G5) pour perfusion intraveineuse qui doit être utilisée pour la dilution. Ne pas utiliser une solution de chlorure de sodium pour la dilution (voir rubrique 6.2).

Pour diluer :

- Aspirer et jeter 120 ml prélevés dans une poche intraveineuse de G5 de 1.000 ml.
- Aspirer 40 ml dans chacun des trois flacons reconstitués et les ajouter dans la poche intraveineuse de G5 jusqu'à ce que le volume de la poche atteigne 1.000 ml. Cela donne une concentration de 1,2 mg/ml d'oritavancine. Il convient d'utiliser des poches en PP (polypropylène) ou en PVC (chlorure de polyvinyle) pour la préparation du produit à administrer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/03/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Hälsa Pharma GmbH
Nikolaus Dürkopp Straße 4a
D-33602 Bielefeld
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orbactiv 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
oritavancine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 400 mg d'oritavancine.
Après reconstitution et dilution, 1 ml de solution pour perfusion contient 1,2 mg d'oritavancine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol
Acide phosphorique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
3 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Par voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orbactiv 400 mg, poudre pour solution à diluer
oritavancine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Contient 400 mg d'oritavancine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol
Acide phosphorique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Utiliser par voie intraveineuse
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/989/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : information du patient

Orbactiv 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Oritavancine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'Orbactiv et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Orbactiv
3. Comment utiliser Orbactiv
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Orbactiv
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orbactiv et dans quel cas est-il utilisé ?

Orbactiv est un antibiotique qui contient la substance active « oritavancine ». L'oritavancine est un antibiotique (qui appartient à la famille des lipoglycopeptides) qui peut tuer ou arrêter la prolifération de certaines bactéries.

Orbactiv est utilisé pour traiter des infections de la peau et des tissus mous.

Il est réservé aux adultes.

Orbactiv peut être utilisé uniquement pour traiter des infections causées par des bactéries connues sous le nom de bactéries à Gram positif. Dans des infections mixtes où l'implication d'autres types de bactéries est suspectée, votre médecin vous prescrira d'autres antibiotiques appropriés en même temps qu'Orbactiv.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Orbactiv ?

N'utilisez jamais Orbactiv :

- si vous êtes allergique à l'oritavancine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- s'il est attendu que vous receviez de l'héparine sodique non fractionnée (un médicament anticoagulant) dans les 5 jours (120 heures) suivant l'administration de la dose d'Orbactiv.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Orbactiv :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à un autre antibiotique de la famille des glycopeptides (tels que la vancomycine et la télavancine).
- Si vous avez déjà eu une diarrhée sévère pendant ou après un traitement antibiotique antérieur.
- Si vous avez ou s'il est suspecté que vous avez une infection au niveau de l'os causée par des bactéries (ostéomyélite). Votre médecin vous traitera si nécessaire.

Les perfusions intraveineuses d'Orbactiv peuvent provoquer une rougeur de la partie supérieure du corps, une urticaire, des démangeaisons et/ou des éruptions cutanées. Si vous présentez ces types de réaction, votre médecin pourra décider d'arrêter ou de ralentir la perfusion.

Orbactiv peut interférer avec des analyses de laboratoire qui permettent de savoir si votre sang peut se coaguler comme il faut, et en fausser les résultats.

Bien que des antibiotiques comme Orbactiv puissent lutter contre certaines bactéries, il est possible qu'ils ne soient pas actifs contre d'autres bactéries ou champignons, et que ces derniers continuent à se développer. C'est ce que l'on appelle une « prolifération ». Votre médecin vous surveillera dans la mesure où cela peut se produire et vous traitera en conséquence si besoin.

Après avoir reçu Orbactiv, il est possible que vous contractiez une nouvelle infection à un autre endroit sur votre peau. Votre médecin vous surveillera dans la mesure où cela peut se produire et vous traitera si cela s'avère nécessaire.

Enfants et adolescents

Orbactiv ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Orbactiv

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Il est particulièrement important que vous informiez votre médecin si vous utilisez des médicaments qui empêchent le sang de coaguler (anticoagulants oraux tels que la warfarine). Orbactiv peut interférer avec les examens de laboratoire qui mesurent la coagulation sanguine et peut provoquer un résultat faux.

Si vous devez recevoir un anticoagulant appelé « héparine non fractionnée », veuillez alors informer votre médecin que vous avez reçu Orbactiv au cours des 5 derniers jours (120 heures).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, à moins qu'il ne soit estimé que le bénéfice soit supérieur au risque pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Orbactiv peut occasionner des sensations vertigineuses qui sont susceptibles d'influencer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Orbactiv ?

Orbactiv vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère sous la forme d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine.

La dose recommandée d'Orbactiv est une seule perfusion de 1.200 mg administrée dans une veine pendant 3 heures.

Si vous avez utilisé plus d'Orbactiv que vous n'auriez dû

Votre médecin décidera comment vous traiter, ainsi que du moment où le traitement devra être interrompu ; en outre, il vous surveillera afin de détecter tout signe éventuel d'un effet indésirable.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous avez une réaction à la perfusion avec un des symptômes suivants :

- rougeur du visage et de la partie supérieure du corps, urticaire, démangeaisons et/ou éruptions cutanées (syndrome de l'homme rouge) ;
- respiration sifflante ;
- essoufflement ;
- soudain gonflement autour de la gorge ou sous la peau;
- frissons ou tremblements ;
- pouls rapide ou faible ;
- douleur ou constriction thoracique ;
- baisse de la tension artérielle.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum) :

- diminution du nombre de globules rouges ou taux d'hémoglobine inférieur à la normale ;
- sensation de vertiges ;
- maux de tête ;
- envie de vomir (nausée) ou vomir réellement (vomissement) ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- douleur ou irritation à l'endroit où l'injection a été faite ;
- démangeaisons, éruption cutanée ;
- douleur musculaire ;
- production d'une plus grande quantité d'enzymes par votre foie (comme le montreront les analyses de sang) ;
- battement très rapide ou plus rapide du cœur ;
- aggravation d'une infection ou nouvelle infection sur une autre zone de votre peau ;
- zone gonflée et rougie sur la peau ou sous la peau qui paraît chaude et sensible ;
- accumulation de pus sous la peau.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter 10 personnes sur 1.000 au maximum) :

- taux d'éosinophiles, un type de globule blanc (éosinophilie), plus élevé que la normale ;
- faible taux de sucre dans le sang ;
- taux élevé d'acide urique dans le sang ;
- augmentation du taux de bilirubine dans le sang ;
- éruption cutanée sévère ;
- bouffées vasomotrices;
- inflammation autour d'un tendon (connue sous le nom de ténosynovite) ;
- infection au niveau de l'os causée par des bactéries (connue sous le nom d'ostéomyélite) ;
- nombre de plaquettes dans le sang inférieur à la limite inférieure de la normale (connu sous le nom de thrombocytopénie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Orbactiv

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Orbactiv

- La substance active est l'oritavancine. Chaque flacon contient du diphosphate d'oritavancine équivalant à 400 mg d'oritavancine.
- Les autres composants sont le mannitol et l'acide phosphorique.

Qu'est ce qu'Orbactiv et contenu de l'emballage extérieur

- Orbactiv est une poudre pour solution à diluer pour perfusion.
- Orbactiv est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, conditionnée dans un flacon en verre de 50 ml.
- Orbactiv est vendu en boîtes de 3 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Orbactiv est destiné à être administré par voie intraveineuse (IV), seulement après avoir été reconstitué et dilué.

Trois flacons d'Orbactiv 400 mg doivent être reconstitués et dilués pour préparer une seule dose IV de 1.200 mg.

Orbactiv devrait être préparé en utilisant des procédures aseptiques en pharmacie.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables puis le concentré obtenu ainsi doit être dilué dans une poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse avant utilisation. La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être limpides et incolores à jaune pâle. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement après la reconstitution afin de détecter la présence éventuelle de particules. Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation d'Orbactiv.

Reconstitution: une procédure aseptique doit être utilisée pour reconstituer trois flacons de 400 mg d'Orbactiv.

- 40 ml d'eau pour préparations injectables (EPPI) doivent être ajoutés en utilisant une seringue stérile pour reconstituer le contenu de chaque flacon afin d'obtenir une solution à 10 mg/ml par flacon.
- Pour éviter la formation excessive de mousse, il est recommandé d'ajouter l'EPPI délicatement le long des parois des flacons.
- Faire doucement tourner chaque flacon pour éviter la formation de mousse et pour s'assurer que toute la poudre est complètement dissoute dans la solution.

La solution reconstituée doit être ensuite immédiatement diluée dans une poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse.

Dilution: trois flacons reconstitués sont requis pour la dilution en vue de l'administration d'une seule perfusion IV de 1.200 mg. C'est uniquement une poche de solution à 5 % de glucose (G5) pour perfusion intraveineuse qui doit être utilisée pour la dilution.

Pour diluer :

- Aspirer et jeter 120 ml prélevés dans une poche intraveineuse de G5 de 1.000 ml.
- Aspirer 40 ml dans chacun des trois flacons reconstitués et les ajouter dans la poche intraveineuse de G5 jusqu'à ce que le volume de la poche atteigne 1.000 ml. Cela donne une concentration de 1,2 mg/ml d'oritavancine. Il convient d'utiliser des poches en PP (polypropylène) ou en PVC (chlorure de polyvinyle) pour la préparation du produit à administrer.

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2-8°C pour l'Orbactiv dilué dans la poche de solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu sous conditions aseptiques contrôlées et validées.