

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orbactiv 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat oritavancine-difosfaat equivalent aan 400 mg oritavancine.

Na reconstitutie bevat 1 ml van de oplossing 10 mg oritavancine.

Na verdunning bevat 1 ml van de oplossing voor infusie 1,2 mg oritavancine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Orbactiv is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële huid- en huidstructuurinfecties (ABSSSI) bij volwassenen. (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

1.200 mg gedurende 3 uur als een enkelvoudige dosis toegediend door middel van intraveneuze infusie.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Voor patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is niet geëvalueerd. Oritavancine wordt niet uit bloed verwijderd door hemodialyseprocedures.

##### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) is geen

dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie C) is niet geëvalueerd.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van oritavancine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Intraveneuze infusie gedurende 3 uur (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van intraveneus ongefractioneerd heparinenatrium is gedurende 120 uur na toediening van oritavancine gecontra-indiceerd omdat de testresultaten van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) gedurende maximaal 120 uur na toediening van oritavancine vals verhoogd kunnen blijven (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheidsreacties

Bij het gebruik van oritavancine zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gerapporteerd. Wanneer tijdens infusie van oritavancine een acute overgevoeligheidsreactie optreedt, dient onmiddellijk te worden gestopt met de toediening van oritavancine en dient passende ondersteunende zorg te worden ingesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kruisreactiviteit tussen oritavancine en andere glycopeptiden, inclusief vancomycine. Voorafgaand aan het gebruik van oritavancine is het belangrijk zorgvuldig te informeren naar eerdere overgevoeligheidsreacties op glycopeptiden (bijv. vancomycine, telavancine). In verband met de mogelijkheid van kruisovergevoeligheid, dienen patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor glycopeptiden tijdens en na infusie zorgvuldig te worden gemonitord.

#### Infusiegerelateerde reacties

Om het risico op infusiegerelateerde reacties tot een minimum te beperken wordt oritavancine gedurende 3 uur via intraveneuze infusie gegeven. Intraveneuze infusies met oritavancine kunnen reacties veroorzaken die lijken op 'red man syndrome', zoals roodheid van het bovenlichaam, urticaria, pruritus en/of rash. Bij het optreden van reacties kan het stoppen of vertragen van de infusie deze symptomen doen verdwijnen (zie rubriek 4.8).

#### Noodzaak van aanvullende antibacteriële middelen

Oritavancine is alleen werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën (zie rubriek 5.1). Bij gemengde infecties waar Gram-negatieve en/of bepaalde types anaerobe bacteriën verdacht zijn, dient oritavancine gelijktijdig met [een] passend(e) antibacterieel (antibacteriële) middel(en) te worden toegediend.

#### Gelijktijdig gebruik van warfarine

Van oritavancine is aangetoond dat het de protrombinetijd (PT) en internationaal genormaliseerde ratio (INR) gedurende maximaal 12 uur kunstmatig verlengt, waardoor het controleren van het anticoagulatie-effect van warfarine gedurende maximaal 12 uur na een oritavancinedosis onbetrouwbaar wordt.

### Interferentie met assay voor coagulatie tests

Van oritavancine is aangetoond dat het met bepaalde laboratoriumcoagulatie tests interfereert (zie rubriek 4.3 en 4.5). De bloedspiegels van oritavancine bij patiënten bij wie een enkelvoudige dosis is toegediend, toonden aan een kunstmatige verlenging te veroorzaken van:

- de aPTT gedurende maximaal 120 uur,
- de PT en INR gedurende maximaal 12 uur,
- de geactiveerde stollingstijd (ACT) gedurende maximaal 24 uur
- de ‘Silica Clotting Time’ (SCT) gedurende maximaal 18 uur, en
- de ‘Dilute Russell’s Viper Venom Test’ (DRVVT) gedurende maximaal 72 uur.

Deze effecten worden veroorzaakt door de binding van oritavancine aan en het voorkomen van de werking van de fosfolipidenreagentia die coagulatie activeren in gewoonlijk gebruikte laboratoriumcoagulatie tests. Voor patiënten die binnen 120 uur na dosering met oritavancine aPTT-controle nodig hebben, kan een niet-fosfolipide afhankelijke coagulatie test zoals een Factor Xa-assay (chromogeen) of een alternatief anticoagulans waarvoor geen aPTT-controle nodig is worden overwogen.

De Chromogene Factor Xa-test, de trombinetijdtest (TT-test) en de testen die worden gebruikt voor het diagnosticeren van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT-test) worden niet beïnvloed door oritavancine. *In vitro* had oritavancine 46,6 µg/ml geen invloed op een geactiveerd proteïne C-resistentie (APCR)-test, wat erop duidt dat het onwaarschijnlijk is dat oritavancine deze test zal verstoren. APCR is echter een test die is gebaseerd op fosfolipiden en het is niet uitgesloten dat hogere concentraties oritavancine die bij klinisch gebruik kunnen voorkomen deze test kunnen verstoren.

Er werd in niet-klinische en klinische onderzoeken geen effect van oritavancine op het *in-vivo*-coagulatiesysteem waargenomen.

### Met *Clostridium difficile* geassocieerde diarree

Antibacterieel-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gerapporteerd voor oritavancine en kunnen in ernst variëren van lichte tot levensbedreigende diarree. Daarom is het belangrijk deze diagnoses te overwegen bij patiënten die diarree hebben na de toediening van oritavancine (zie rubriek 4.8). In een dergelijk geval dient het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* te worden overwogen.

### Superinfectie

Het gebruik van antibacteriële middelen kan het risico op overvloedige groei van niet-gevoelige micro-organismen verhogen. Bij het optreden van superinfecties dienen passende maatregelen te worden genomen.

### Osteomyelitis

In klinische fase 3-studies naar ABSSSI werden meer gevallen van osteomyelitis gerapporteerd in de met oritavancine behandelde arm dan in de met vancomycine behandelde arm (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen na toediening van oritavancine te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van osteomyelitis. Bij het vermoeden, of de diagnose, van osteomyelitis dient een passende alternatieve antibacteriële therapie te worden ingesteld.

### Abces

In de klinische fase 3-studies werden in de met oritavancine behandelde arm iets meer gevallen van nieuw opkomende abcessen gerapporteerd dan in de met vancomycine behandelde arm (respectievelijk 4,6 % vs. 3,4 %) (zie rubriek 4.8). Bij het optreden van nieuw opkomende abcessen dienen passende maatregelen te worden genomen.

#### Beperkingen van de klinische gegevens

In de twee grote studies naar ABSSSI bleven de behandelde infectietypes alleen beperkt tot cellulitis, abscessen en wondinfecties. Andere infectietypes zijn niet bestudeerd. Er is beperkte ervaring in klinische onderzoeken bij patiënten met bacteriëmie, perifere vasculaire ziekte of neutropenie, bij immuungecompromitteerde patiënten, bij patiënten in de leeftijd van > 65 jaar en bij infecties als gevolg van *S. pyogenes*.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Door het cytochroom-P450-enzym gemetaboliseerde stoffen

Een screeningsonderzoek naar interacties van geneesmiddelen werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers (n=16) waarbij de gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1.200 mg oritavancine met testsubstraten voor verschillende CYP450-enzymen werd geëvalueerd. Oritavancine bleek een niet-specifieke, zwakke remmer (CYP2C9 en CYP2C19) of een zwakke inductor (CYP3A4 en CYP2D6) van verschillende CYP-isovormen.

Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van oritavancine met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster die voornamelijk worden gemetaboliseerd door één van de betrokken CYP450-enzymen (bijv. warfarine), daar gelijktijdige toediening concentraties van het geneesmiddel met een smal therapeutisch bereik kan verhogen (bijv. voor CYP2C9-substraten) of verlagen (bijv. voor CYP2D6-substraten). Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op verschijnselen van toxiciteit of het gebrek aan werkzaamheid wanneer zij oritavancine hebben ontvangen terwijl ze ook met een potentieel beïnvloede verbinding behandeld worden (patiënten dienen bijv. te worden gemonitord op bloeding wanneer zij gelijktijdig oritavancine en warfarine ontvangen) (zie rubriek 4.4). Bij 36 gezonde proefpersonen werd een onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het effect van geneesmiddelinteracties bij een enkele dosis oritavancine van 1200 mg op de farmacokinetiek van S-warfarine na een enkelvoudige dosis. De farmacokinetiek van S-warfarine werd beoordeeld na een enkele dosis warfarine van 25 mg alleen of toegediend bij het begin van, 24 of 72 uur na een enkele dosis oritavancine van 1200 mg. De resultaten toonden geen effect van oritavancine op de AUC en  $C_{max}$  van S-warfarine aan.

##### Interacties tussen geneesmiddel en laboratoriumtests (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Oritavancine bindt zich met, en voorkomt de werking van de fosfolipidenreagentia die coagulatie activeren in gewoonlijk gebruikte laboratoriumcoagulatie tests. De bloedspiegels van oritavancine die worden gemeten na toediening van doses van 1200 mg kunnen vals verhoogde resultaten veroorzaken bij bepaalde laboratoriumtests (zie Tabel 1).

**Tabel 1: Coagulatie tests die worden beïnvloed door oritavancine**

<b>Test</b>	<b>Duur van de interferentie</b>
Protrombinetijd (PT)	max. 12 uur
International normalized ratio (INR)	max. 12 uur
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT)	max. 120 uur
Geactiveerde stollingstijd (ACT)	max. 24 uur
Silica clotting time (SCT)	max. 18 uur
Dilute Russell's viper venom time (DRVVT)	max. 72 uur

De Chromogene Factor Xa-test, de trombinetijdtest (TT-test) en de testen die worden gebruikt voor het diagnosticeren van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT-test) worden niet beïnvloed door oritavancine.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van oritavancine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van oritavancine te vermijden tijdens zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat oritavancine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of oritavancine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met oritavancine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid als gevolg van oritavancine in de hoogste toegediende concentraties opgeleverd. Er zijn echter geen gegevens over de effecten van oritavancine op de vruchtbaarheid bij mensen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Oritavancine heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid optreden en dit kan van invloed zijn op het vermogen een voertuig te besturen of machines te gebruiken (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van oritavancine is in klinische onderzoeken bij meer dan 2.400 patiënten met acute bacteriële huid- en huidstructureelinfecties geëvalueerd.

De gepoolde klinische fase 3-studies naar ABSSSI omvatten 976 volwassen patiënten die met een enkelvoudige dosis van 1.200 mg oritavancine werden behandeld.

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ( $\geq 5\%$ ) waren: misselijkheid, overgevoeligheidsreacties, reacties op de infusieplek en hoofdpijn. De vaakst gerapporteerde ernstige bijwerking was cellulitis (1,1 %, 11/976). De vaakst gerapporteerde redenen voor het stoppen waren cellulitis (0,4 %, 4/976) en osteomyelitis (0,3 %, 3/976). Vrouwelijke patiënten hadden een hoger rapportagepercentage voor bijwerkingen dan mannelijke patiënten.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen voor oritavancine uit de gepoolde klinische fase 3-studies naar ABSSSI met enkelvoudige dosis oritavancine worden per systeem/orgaanklasse in de volgende tabel vermeld.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
	Vaak	Cellulitis, abces (ledemaat en subcutaan)
	Soms	Osteomyelitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
	Vaak	Anemie
	Soms	Eosinofilie, trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
	Soms	Overgevoeligheid (zie rubriek 4.3 en 4.4)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
	Soms	Hypoglykemie, hyperurikemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
<b>Hartaandoeningen</b>		
	Vaak	Tachycardie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
	Soms	Bronchospasme, piepend ademen
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, constipatie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
	Vaak	Abnormale leverfunctietest (alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd)
	Soms	Bloedbilirubine verhoogd
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
	Vaak	Urticaria, uitslag, pruritus
	Soms	Leukocytoclastische vasculitis, angio-oedeem, erythema multiforme, flush
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>		
	Vaak	Myalgie
	Soms	Tenosynovitis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Vaak	Reacties op de infusieplek, inclusief de volgende symptomen: flebitis op de infusieplek, erytheem op de infusieplek, extravasatie, induratie, pruritus, uitslag, perifeer oedeem
	Zelden	'Red man syndrome'

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

In het klinische programma van 3.017 met oritavancine behandelde patiënten was er geen incidentie van accidentele overdosering van oritavancine.

Oritavancine wordt niet uit bloed verwijderd door hemodialyseprocedures. In het geval van overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden genomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, glycopeptide antibacteriële middelen, ATC-code: J01XA05

#### Werkingsmechanisme

Oritavancine heeft drie werkingsmechanismen: (i) remming van de transglycosyleringsstap (polymerisatie) van celwandbiosynthese door binding aan de stampeptide van peptidoglycaanprecursors; (ii) remming van de transpeptidatiestap (dwarsbinding) van celwandbiosynthese door binding aan de peptide-brugvormingssegmenten van de celwand; en (iii) verstoring van bacteriële membraanintegriteit, leidend tot depolarisatie, permeabilisatie en snelle celdood.

#### Resistentie

Gram-negatieve organismen zijn intrinsiek resistent tegen alle glycopeptiden, inclusief oritavancine.

Resistentie tegen oritavancine werd *in vitro* waargenomen bij vancomycine-resistente isolaten van *Staphylococcus aureus*. Er is geen bekende kruisresistentie tussen oritavancine en niet-glycopeptide antibioticaklassen.

Oritavancine vertoont verminderde werkzaamheid *in vitro* tegen bepaalde Gram-positieve organismen van de genera *Lactobacillus*, *Leuconostoc* en *Pediococcus* die intrinsiek resistent zijn tegen glycopeptiden.

#### Gevoeligheidstests breekpunten

Breekpunten voor minimale remmende concentratie (MIC) vastgesteld door de Europese Commissie met betrekking tot antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST) zijn als volgt:

**Tabel 3: Gevoelighedsinterpretatieve criteria voor oritavancine**

Organismegroep	MIC breekpunten (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	0,125
Bèta-hemolytische streptokokken groepen A, B, C, G	0,25	0,25
<i>Streptococcus viridans</i> -groep (alleen de <i>S. anginosus</i> groep)	0,25	0,25

S=Susceptible (Gevoelig), R=Resistant (Resistent)

#### Farmacokinetische/Farmacodynamische (PK/PD) relatie

Van de verhouding tussen gebied onder de concentratie-tijdscurve (AUC) en minimale remmende concentratie (MIC) van oritavancine voor het infecterende organisme is aangetoond dat het de parameter is die het best correleert met werkzaamheid.

#### Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Werkzaamheid is aangetoond in klinische onderzoeken tegen de volgende pathogenen die *in vitro* gevoelig waren voor oritavancine.

Gram-positieve micro-organismen:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (omvat *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)



Er is geen klinische ervaring met het gebruik van oritavancine voor het behandelen van infecties als gevolg van daptomycine-resistente of vancomycine-resistente *S. aureus*.

#### Antibacteriële werkzaamheid tegen andere relevante pathogenen

De klinische werkzaamheid is niet vastgesteld tegen de volgende pathogenen, hoewel *in-vitro*-onderzoeken suggereren dat zij bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanismen gevoelig zouden zijn voor oritavancine:

- Bèta-hemolytische streptokokken van Groep G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met oritavancine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van acute bacteriële huid- en huidstructureelinfecties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Oritavancine vertoont lineaire farmacokinetiek in een dosis tot maximaal 1.200 mg. De gemiddelde (CV %) maximale oritavancineconcentratie ( $C_{max}$ ) en  $AUC_{0-\infty}$  bij patiënten die een enkelvoudige dosis van 1.200 mg ontvangen bij ABSSSI-patiënten is respectievelijk 138 (23) µg/ml en 2.800 (28,6) µg•u/ml.

#### Distributie

Oritavancine wordt voor ongeveer 85 % gebonden aan humane plasmaproteïnen. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse, wordt het populatie-gemiddelde totale distributievolume geschat op ongeveer 87,6 l, hetgeen erop wijst dat oritavancine uitgebreid wordt gedistribueerd in de weefsels.

Blootstellingen ( $AUC_{0-24}$ ) van oritavancine in huidblaarvocht waren 20 % van die in plasma na een enkelvoudige dosis van 800 mg bij gezonde proefpersonen.

#### Biotransformatie

Er werden geen metabolieten waargenomen in respectievelijk plasma of gal van met oritavancine behandelde honden en ratten. Bovendien hebben *in vitro* uitgevoerde levermicrosoomonderzoeken bij mensen aangegeven dat oritavancine niet wordt gemetaboliseerd.

#### Eliminatie

Er is geen massabalansonderzoek bij mensen uitgevoerd. Na 2 weken verzamelen werd bij mensen minder dan 1 % tot 5 % van de dosis als moedergeneesmiddel in respectievelijk feces en urine teruggewonnen, hetgeen erop wijst dat oritavancine langzaam onveranderd wordt uitgescheiden.

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma van oritavancine is 245 uur (14,9 % CV) op basis van farmacokinetische populatieanalyse van ABSSSI-patiënten die een enkelvoudige dosis van 1.200 mg ontvingen. De populatie-gemiddelde totale klaring wordt geraamd op 0,445 l/u (27,2 % CV).

Bij een farmacokinetische populatieanalyse werd een relatie tussen lengte en klaring geïdentificeerd, waar klaring toenam met toenemende lengte. Dosisaanpassing op basis van lengte is niet nodig.

## Speciale patiëntengroepen

### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van oritavancine werd onderzocht in de fase 3-onderzoeken naar behandeling van ABSSSI met enkelvoudige dosis bij patiënten met een normale nierfunctie, CrCL  $\geq 90$  ml/min (n=213), een lichte nierfunctiestoornis, CrCL 60-89 ml/min (n=59), een matige nierfunctiestoornis, CrCL 30-59 ml/min (n=22) en een ernstige nierfunctiestoornis CrCL  $< 30$  ml/min (n=3). Farmacokinetische populatieanalyse heeft aangegeven dat een nierfunctiestoornis geen klinisch relevant effect heeft op de blootstelling van oritavancine. Er zijn geen specifieke onderzoeken bij dialysepatiënten uitgevoerd.

Aanpassing van de oritavancine-dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is niet geëvalueerd.

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van oritavancine werd geëvalueerd in een onderzoek met patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, n=20) en vergeleken met gezonde proefpersonen (n=20) geselecteerd op geslacht, leeftijd en gewicht. Er waren geen relevante veranderingen in farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met matige leverfunctiestoornis.

Aanpassing van de oritavancine-dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van oritavancine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is niet bestudeerd.

### *Effecten van leeftijd, gewicht, geslacht en ras*

Farmacokinetische populatieanalyse uit de fase 3-onderzoeken naar behandeling van ABSSSI met een enkelvoudige dosis bij patiënten gaven aan dat geslacht, leeftijd, gewicht of ras geen klinisch relevant effect op de blootstelling van oritavancine had. Doseringaanpassing is niet nodig bij deze subpopulaties.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De primaire bijwerking van toediening van oritavancine aan ratten en honden was een dosisgerelateerde accumulatie van eosinofiele granulocyten in weefselmacrofagen inclusief hepatocyten, renale corticale epitheelcellen, adrenale cellen en macrofagen van het reticulo-endotheliaal systeem. De eosinofiele granulocyten verschenen niet na toediening van enkelvoudige doses en hadden *in vitro* geen significante invloed op aangeboren macrofaagfunctie op intracellulaire niveaus die wordt verwacht van een enkelvoudige dosis van 1.200 mg.

Matige, dosisgerelateerde verhogingen in leverenzymen (alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase) werden waargenomen bij ratten en honden en bleken reversibel na beëindiging van de behandeling. Veranderingen in de biochemie in verband met de nierfunctie inclusief dalingen in relatieve dichtheid van urine en pH en lichte stijgingen in bloedureumstikstof en sporadische verhogingen in creatinine waren aanwezig bij zowel ratten als honden na een twee weken durende behandeling. Extramedullaire hematopoëse in de milt werd waargenomen bij ratten. Deze histopathologische bevinding correleerde met een vergroting en een verhoging in het gewicht van de milt. De blootstelling bij ratten op het geen waargenomen bijwerkingenniveau (NOAEL) was minder tot slechts iets hoger dan de menselijke blootstelling op basis van de AUC.

Histamine-achtige infusiereacties onmiddellijk volgend op of kort na dosering met oritavancine traden bij zowel ratten als honden op. Deze reacties werden in verband gebracht met mortaliteit in lagere doseringen bij mannelijke ratten dan bij de vrouwelijke ratten in onderzoeken met enkelvoudige doses. Dezelfde geslachtsgelateerde verschillen werden echter niet waargenomen bij andere diersoorten. Onderzoeken bij neonatale ratten en honden gedurende 30 dagen vertoonden dezelfde weefseffecten als de effecten die werden waargenomen bij volgroeide dieren inclusief gevoeligheid voor de

oritavancine-gemedieerde histamine-achtige infusiereacties. Mortaliteit werd waargenomen bij neonatale ratten op iets lagere doseringsniveaus dan bij volwassenen.

Een standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde tests op het genotoxische potentieel bracht geen klinisch relevante bevindingen aan het licht. Er zijn geen levenslange onderzoeken bij dieren uitgevoerd voor het evalueren van het carcinogene potentieel van oritavancine.

Bij intraveneuze toediening in doses tot maximaal 30 mg/kg, had oritavancine geen invloed op de vruchtbaarheid of reproductieve prestatie van mannelijke en vrouwelijke ratten. Onderzoeken bij drachtige ratten en konijnen geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er was geen aanwijzing van transplacentaire transfer van oritavancine bij drachtige ratten. De blootstelling bij ratten op het NOAEL was minder tot slechts iets hoger dan de menselijke blootstelling op basis van de AUC.

Na een enkelvoudige intraveneuze infusie bij zogende ratten werd radioactief-gelabeld [<sup>14</sup>C]oritavancine in de melk uitgescheiden en geabsorbeerd door bij de moeder drinkende jongen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Fosforzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er dient geen natriumchlorideoplossing te worden gebruikt voor verdunning daar het incompatibel is met oritavancine en precipitatie van het geneesmiddel kan veroorzaken. Daarom dienen andere intraveneuze stoffen, additieven of andere geneesmiddelen vermengd in natriumchlorideoplossing niet aan oritavancine in injectieflacons voor eenmalig gebruik te worden toegevoegd of gelijktijdig te worden geïnfuseerd via dezelfde intraveneuze lijn of via een gezamenlijke intraveneuze poort. Bovendien kunnen geneesmiddelen die zijn geformuleerd op een basische of neutrale pH incompatibel zijn met oritavancine (zie rubriek 6.6).

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk verder te worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

#### Na verdunning

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 12 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2-8 °C na verdunning in een een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie tenzij reconstitutie en verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons voor eenmalig gebruik van 50 ml, Type 1, met rubberen stoppen en aluminium flip-off dop.

3 individuele injectieflacons worden verpakt in een doos.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Orbactiv dient volgens aseptische technieken in een apotheek te worden bereid.

Het poeder moet met water voor injecties worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie. Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie dient een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing te zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes. Voor het bereiden van Orbactiv dienen aseptische procedures te worden gebruikt.

*Reconstitutie:* Aseptische techniek dient te worden gebruikt voor de reconstitutie van drie injectieflacons met Orbactiv 400 mg.

- 40 ml water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van elke injectieflacon om een oplossing van 10 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessief schuimen te vermijden is het raadzaam dat WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons wordt toegevoegd.
- Elke injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimen te vermijden en zeker te stellen dat al het poeder volledig in oplossing is gereconstitueerd.

*Verdunning:* Er zijn drie gereconstitueerde injectieflacons nodig voor verdunning voor toediening van een enkelvoudige intraveneuze infusie van 1.200 mg. Er dient alleen een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie (D5W) te worden gebruikt voor verdunning. Er dient geen natriumchlorideoplossing te worden gebruikt voor verdunning (zie rubriek 6.2).

Voor het verdunnen:

- Zuig 120 ml op uit een D5W-infusiezak van 1.000 ml en voer dit af.
- Neem 40 ml uit elk van de drie gereconstitueerde injectieflacons en voeg het toe aan de D5W-infusiezak om het volume van de zak op 1.000 ml te brengen. Dit levert een concentratie van 1,2 mg/ml oritavancine op. Voor voorbereiding van de toediening dienen infusiezakken van polypropyleen (PP) of polyvinylchloride (PVC) te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/989/001

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/03/2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maand(en) na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orbactiv 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
oritavancine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat oritavancine-difosfaat equivalent aan 400 mg oritavancine  
Na reconstitutie en verdunning bevat 1 ml oplossing voor infusie 1,2 mg oritavancine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol  
Fosforzuur

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
3 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/989/001

**13. BATCHNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET OP INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orbactiv 400 mg poeder voor concentraat  
oritavancine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Bevat 400 mg oritavancine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol  
Fosforzuur

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/989/001

**13. BATCHNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Orbactiv 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie** Oritavancine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dit kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Orbactiv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Orbactiv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Orbactiv is een antibioticum dat de werkzame stof oritavancine bevat. Oritavancine is een type antibioticum (een lipoglycopeptide antibioticum) dat bepaalde bacteriën kan doden of de groei van bepaalde bacteriën kan stoppen.

Orbactiv wordt gebruikt voor het behandelen van infecties van de huid en onderliggende weefsels. Het is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen.

Orbactiv kan alleen worden gebruikt voor het behandelen van infecties die worden veroorzaakt door bacteriën die Gram-positieve bacteriën worden genoemd. Bij gemengde infecties waarvan wordt vermoed dat er andere types bacteriën bij betrokken zijn, zal uw arts u naast Orbactiv ook andere geschikte antibiotica geven.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U zult naar verwachting binnen 5 dagen (120 uur) na de Orbactiv-dosis mogelijk ongefractioneerde heparinenatrium (een bloedverdunner) toegediend krijgen.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als u:

- ooit een allergische reactie op een ander glycopeptide antibioticum (zoals vancomycine en telavancine) heeft gehad
- ernstige diarree heeft gehad tijdens of na behandeling met antibiotica in het verleden.
- een botinfectie heeft of vermoedelijk een botinfectie heeft die door bacteriën wordt veroorzaakt (osteomyelitis). Uw arts zal u indien nodig behandelen.

Intraveneuze infusies met Orbactiv kunnen roodheid van het bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of huiduitslag veroorzaken. Als u last krijgt van zulke reacties, kan uw arts beslissen om de infusie te stoppen of te vertragen.

Orbactiv kan laboratoriumtests waarbij wordt gemeten hoe goed uw bloed stolt verstoren en kan een foutieve aflezing veroorzaken.

Hoewel antibiotica, inclusief Orbactiv, bepaalde bacteriën bestrijden, zijn zij mogelijk niet werkzaam tegen andere bacteriën of schimmels, die daarom kunnen blijven groeien. Dit wordt overmatige groei genoemd. Om te voorkomen dat dit gebeurt zal uw arts u controleren en u indien nodig behandelen.

Nadat u Orbactiv toegediend heeft gekregen kunt u op een andere plaats op uw huid een nieuwe infectie krijgen. In het geval dat dit gebeurt dient uw arts u te controleren en u indien nodig te behandelen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Orbactiv dient niet gebruikt te worden bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Orbactiv nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Het is vooral belangrijk dat u uw arts vertelt of u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolling voorkomen (orale anticoagulantia, bijv. warfarine). Orbactiv kan een invloed hebben op bloedonderzoek waarin gemeten wordt hoe goed uw bloed stolt en kan tot foutieve resultaten leiden.

Als u een bloedverdunner krijgt die ongefractioneerde heparine wordt genoemd en u heeft in de voorgaande 5 dagen (120 uur) Orbactiv toegediend gekregen moet u dit aan uw arts vertellen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet tijdens zwangerschap toegediend krijgen, tenzij wordt aangenomen dat het voordeel groter is dan het risico voor de baby.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Orbactiv kan duizeligheid veroorzaken, wat uw rijvaardigheid of vermogen machines te gebruiken kan beïnvloeden.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Orbactiv zal u door uw arts of verpleegkundige door middel van infusie (druppelinfuus) in een ader worden toegediend.

De aanbevolen dosis voor Orbactiv is één enkelvoudige infusie van 1.200 mg die gedurende 3 uur in een ader wordt toegediend.

### **Als u meer Orbactiv heeft gekregen dan u zou mogen**

Uw arts zal beslissen hoe hij u zal behandelen, inclusief het stoppen met de behandeling en het monitoren op verschijnselen van nadelige gevolgen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**



Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een reactie op de infusie ondervindt, inclusief elk van de volgende symptomen:**

- Roodheid van gezicht en bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of huiduitslag ('red man syndrome')
- Piepend ademhalen;
- Kortademigheid;
- Zwelling rond de keel of onder de huid die zich gedurende een korte tijd ontwikkelt;
- Rillen of beven;
- Snelle of zwakke pols;
- Pijn of een drukkend gevoel op de borst;
- Lage bloeddruk.

**Vaak voorkomende bijwerkingen ( treden op bij maximaal 1 op de 10 patiënten):**

- Minder rode bloedcellen of minder hemoglobine dan normaal;
- Duizelig voelen;
- Hoofdpijn;
- Misselijk zijn (misselijkheid) of overgeven (braken);
- Diarree;
- Constipatie;
- Pijn of irritatie op de plek waar de injectie werd gegeven;
- Jeuk, huiduitslag;
- Spierpijn;
- Er worden meer enzymen geproduceerd door uw lever (zoals aangetoond in bloedonderzoeken);
- Hartkloppingen of snelle hartslag;
- Infectie die erger wordt of nieuwe infectie op een andere plaats op uw huid;
- Gezwollen, rode plek op of onder de huid die warm en gevoelig is;
- Ophoping van pus onder de huid.

**Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 10 op de 1.000 patiënten treffen):**

- Hoger aantal eosinofielen, een soort witte bloedcel, dan normaal (eosinofilie);
- Lage bloedsuikerspiegel;
- Hoge urinezuurspiegels in het bloed;
- Verhoogde bloedbilirubinespiegels;
- Ernstige uitslag;
- Rood aanlopen (blozen);
- Ontsteking rond een pees (bekend als tenosynovitis);
- Botinfectie veroorzaakt door bacteriën (bekend als osteomyelitis);
- Verlaagd aantal bloedplaatjes tot onder de normale onderlimiet (bekend als trombocytopenie).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is oritavancine. Elke injectieflacon bevat oritavancine-difosfaat overeenkomend met 400 mg oritavancine.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn mannitol en fosforzuur.

### Hoe ziet Orbactiv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Orbactiv is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
- Orbactiv is een wit tot gebroken wit poeder, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon van 50 ml.
- Orbactiv is verkrijgbaar in dozen die 3 injectieflacons bevatten.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Orbactiv is, uitsluitend na reconstitutie en verdunning bedoeld voor intraveneuze (IV) toediening.

Er dienen drie Orbactiv 400 mg injectieflacons te worden gereconstitueerd en verdund voor bereiding van een enkelvoudige eenmalige IV-dosis van 1.200 mg. Orbactiv dient volgens aseptische technieken in een apotheek te worden bereid.

Het poeder moet met water voor injecties worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

. Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie dient een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing te zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes. Voor het bereiden van Orbactiv dienen aseptische procedures te worden gebruikt.

**Reconstitutie:** Aseptische techniek dient te worden gebruikt voor de reconstitutie van drie injectieflacons met Orbactiv 400 mg.

- 40 ml water voor injecties (WFI) dient te worden toegevoegd met behulp van een steriele injectiespuit voor de reconstitutie van elke injectieflacon om een oplossing van 10 mg/ml per injectieflacon te verkrijgen.
- Om excessief schuimen te vermijden is het raadzaam dat WFI voorzichtig langs de wanden van de injectieflacons wordt toegevoegd.
- Elke injectieflacon dient voorzichtig te worden rondgedraaid om schuimen te vermijden en zeker te stellen dat al het Orbactiv-poeder volledig in oplossing is gereconstitueerd.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk verder te worden verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie.

**Verdunning:** Er zijn drie gereconstitueerde injectieflacons nodig voor verdunning voor toediening van een enkelvoudige IV-infusie van 1.200 mg. Er dient alleen een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie (D5W) te worden gebruikt voor verdunning.

Voor het verdunnen:

- Zuig 120 ml op uit een D5W-infusiezak van 1.000 ml en voer dit af.
- Neem 40 ml uit elk van de drie gereconstitueerde injectieflacons en voeg het toe aan de D5W-infusiezak om het volume van de zak op 1.000 ml te brengen. Dit levert een concentratie van 1,2 mg/ml oritavancine op. Voor voorbereiding van de toediening dienen infusiezakken van polypropyleen (PP) of polyvinylchloride (PVC) te worden gebruikt.

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 12 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2-8 °C voor Orbactiv verdund in een infusiezak met een 5 % glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie, tenzij reconstitutie en verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.