

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Orbactiv 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene oritavancina difosfato pari a 400 mg di oritavancina.

Dopo la ricostituzione, 1 ml della soluzione contiene 10 mg di oritavancina.

Dopo la diluizione, 1 ml della soluzione per infusione contiene 1,2 mg di oritavancina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Orbactiv è indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

1.200 mg somministrati come singola dose mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

Non sono richieste titolazioni del dosaggio per i pazienti ≥ 65 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Non sono richieste le titolazioni del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). La farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione renale grave non è stata valutata. L'oritavancina non viene rimossa dal sangue mediante le procedure di emodialisi.

##### *Compromissione epatica*

Non sono richieste le titolazioni del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica da lieve a

moderata (Child-Pugh Classe B) (vedere paragrafo 5.2). Non è stata valutata la farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia dell'oritavancina nei bambini e negli adolescenti (<18 anni) non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Infusione endovenosa della durata di 3 ore (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso endovenoso di eparina sodica non frazionata è controindicato per 120 ore dopo la somministrazione di oritavancina poiché i risultati del test del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono rimanere falsamente elevati fino a 120 ore dopo la somministrazione di oritavancina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state segnalate con l'uso di oritavancina. Se si verifica una reazione di ipersensibilità acuta durante l'infusione di oritavancina, la somministrazione di oritavancina deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita l'appropriata terapia di supporto.

Non sono disponibili dati sulla cross-reattività fra oritavancina e altri glicopeptidi, compresa la vancomicina. Prima di usare l'oritavancina è importante chiedere con attenzione informazioni sulle reazioni precedenti di ipersensibilità ai glicopeptidi (ad es. vancomicina, telavancina). A causa della possibilità di ipersensibilità crociata, è necessario effettuare un attento monitoraggio dei pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai glicopeptidi durante e dopo l'infusione.

#### Reazioni correlate all'infusione

Per minimizzare il rischio di reazioni correlate all'infusione l'oritavancina viene somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore. Le infusioni endovenose di oritavancina possono provocare reazioni somiglianti alla "sindrome dell'uomo rosso", comprendenti vampate nella parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzione cutanea. Se si verificano queste reazioni, l'interruzione o il rallentamento dell'infusione potrebbe indurre la scomparsa dei suddetti sintomi (vedere paragrafo 4.8).

#### Necessità di agenti antibatterici aggiuntivi

L'oritavancina è attiva soltanto contro i batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1). Nelle infezioni miste dove si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di certi tipi di batteri anaerobici, l'oritavancina deve essere co-somministrata con l'agente o gli agenti antibatterici appropriati.

#### Uso concomitante di warfarin

L'oritavancina ha dimostrato di prolungare artificialmente il tempo di protrombina (PT) e il rapporto internazionale normalizzato (INR) fino a un massimo di 12 ore, il che rende il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di warfarin non affidabile fino a 12 ore dopo una dose di oritavancina.

### Interferenza con le prove di coagulazione

L'oritavancina ha dimostrato di interferire con i risultati di determinati test di coagulazione di laboratorio (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Le concentrazioni ematiche di oritavancina in pazienti trattati con una dose singola hanno dimostrato di prolungare artificialmente:

- il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) fino a 120 ore,
- il tempo di protrombina (PT) e il rapporto internazionale normalizzato (INR) fino a 12 ore,
- il tempo di coagulazione attivato (ACT) fino a 24 ore,
- il tempo di coagulazione con silice (SCT) fino a 18 ore, e
- il test con il veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT) fino a 72 ore.

Questi effetti derivano dal fatto che l'oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test della coagulazione comunemente utilizzati in laboratorio. Per i pazienti che necessitano di monitoraggio dell'aPTT entro 120 ore dalla somministrazione dell'oritavancina, può essere preso in considerazione un test di coagulazione non dipendente dai fosfolipidi come un test cromogenico basato sul Fattore Xa o un anticoagulante alternativo che non richiede il monitoraggio dell'aPTT.

Il test cromogenico anti-fattore Xa, il test del tempo di trombina (TT) e i test diagnostici per la trombocitopenia da eparina (HIT) non subiscono l'effetto di oritavancina. In vitro, l'oritavancina alla dose di 46,6 µg/mL non ha avuto effetti sul test di resistenza della proteina C attivata (APCR), indicando una bassa probabilità di interferenza dell'oritavancina con questo test. Tuttavia, essendo l'APCR un test basato su fosfolipidi, non è possibile escludere la possibilità che concentrazioni più alte di oritavancina che potrebbero verificarsi durante l'uso clinico possano interferire con questo test.

In studi non clinici e clinici, non sono stati osservati effetti dell'oritavancina sul sistema di coagulazione in vivo.

### Diarrea associata al *Clostridium difficile*

La colite associata agli antibatterici e la colite pseudomembranosa sono state segnalate per l'oritavancina, e possono essere di gravità da lieve a diarrea con pericolo di vita. È pertanto importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea in seguito alla somministrazione di oritavancina (vedere paragrafo 4.8). In questa circostanza deve essere considerato l'uso di misure di supporto con la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*.

### Superinfezione

L'uso di agenti antibatterici può aumentare il rischio di crescita eccessiva di micro-organismi non sensibili. In caso di superinfezione devono essere adottate le misure appropriate.

### Osteomielite

Negli studi clinici di Fase 3 sulle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI), nel braccio trattato con oritavancina è stato segnalato un numero maggiore di casi di osteomielite rispetto al braccio trattato con vancomicina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'osteomielite dopo la somministrazione di oritavancina. In caso di sospetto o di diagnosi di osteomielite, deve essere istituita la terapia antibatterica alternativa appropriata.

### Ascesso

Negli studi clinici di Fase 3, nel braccio trattato con oritavancina è stata segnalata la presenza di un numero leggermente superiore di casi di ascessi di recente insorgenza rispetto al braccio trattato con vancomicina (4,6% rispetto a 3,4%, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di presenza di ascessi di recente insorgenza, devono essere adottate le misure appropriate.

### Limitazioni dei dati clinici

Nei due studi clinici maggiori nelle ABSSSI i tipi di infezioni trattate erano limitati esclusivamente a cellulite, ascessi e infezioni di ferite. Non sono stati studiati altri tipi di infezioni. Esiste un'esperienza

limitata negli studi clinici nei pazienti con batteriemia, malattia vascolare periferica o neutropenia, nei pazienti immunocompromessi, nei pazienti di età superiore ai 65 anni e nelle infezioni causate da *S. pyogenes*.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### Sostanze metabolizzate dal citocromo P450

Uno studio clinico di screening di interazione farmacologica è stato condotto su volontari sani (n=16) per valutare la somministrazione concomitante di una singola dose di 1.200 mg di oritavancina con substrati sonda (*probe substrate*) per diversi enzimi del CYP450. L'oritavancina è risultata un debole inibitore aspecifico (CYP2C9 e CYP2C19) o un debole induttore (CYP3A4 e CYP2D6) di diverse isoforme CYP.

È necessario esercitare cautela quando si somministra l'oritavancina contemporaneamente a medicinali con una finestra terapeutica stretta che vengono metabolizzati principalmente da uno degli enzimi del CYP450 affetti (ad es., warfarin), perché la somministrazione concomitante può accrescere (ad es., per i substrati CYP2C9) o ridurre (ad es., per i substrati CYP2D6) le concentrazioni del medicinale con un range terapeutico ristretto. I pazienti devono essere strettamente monitorizzati per segni di tossicità o mancata efficacia se hanno ricevuto l'oritavancina durante il trattamento con un composto potenzialmente interessato (ad es. i pazienti devono essere monitorizzati per sanguinamento se assumono oritavancina e warfarin contemporaneamente) (vedere paragrafo 4.4). In 36 soggetti sani è stato condotto uno studio per valutare gli effetti dell'interazione farmacologica di una singola dose da 1.200 mg di oritavancina sulla farmacocinetica dell'S-warfarin dopo una singola dose. La farmacocinetica dell'S-warfarin è stata valutata dopo una singola dose da 25 mg di warfarin da solo, o somministrato allo stesso tempo o 24 o 72 ore dopo una singola dose da 1.200 mg di oritavancina. I risultati non hanno dimostrato alcun effetto dell'oritavancina su AUC e  $C_{max}$  dell'S-warfarin.

##### Interazioni farmaco-test di laboratorio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

L'oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test di coagulazione di laboratorio comunemente utilizzati. Le concentrazioni ematiche di oritavancina a seguito di dosi da 1.200 mg possono produrre valori falsamente elevati per determinati test di laboratorio (vedere Tabella 1).

**Tabella 1: Test di coagulazione soggetti all'effetto dell'oritavancina**

| Test  | Durata dell'interferenza |
|---|--------------------------|
| Tempo di protrombina (PT)                             | Fino a 12 ore            |
| Rapporto internazionale normalizzato (INR)            | Fino a 12 ore            |
| Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)      | Fino a 120 ore           |
| Tempo di coagulazione attivato (ACT)                  | Fino a 24 ore            |
| Tempo di coagulazione con silice (SCT)                | Fino a 18 ore            |
| Tempo del veleno di vipera di Russell diluito (DRVVT) | Fino a 72 ore            |

Il test cromogenico anti-fattore Xa, il test del tempo di trombina (TT) e i test diagnostici per la trombocitopenia indotta da eparina (HIT) non subiscono l'effetto dell'oritavancina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di oritavancina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso dell'oritavancina durante la gravidanza, a meno che il beneficio potenziale giustifichi il rischio potenziale per il feto.

### Allattamento

I dati farmacodinamici/ tossicologici disponibili negli animali hanno dimostrato l'escrezione di oritavancina nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se l'oritavancina/ i metaboliti siano escreti nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/ infanti.

È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/ astenersi dalla terapia con oritavancina, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno rivelato alcuna evidenza di compromissione della fertilità a causa dell'oritavancina alle concentrazioni più alte somministrate; non sono disponibili tuttavia i dati sugli effetti dell'oritavancina sulla fertilità umana.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'oritavancina altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono insorgere vertigini che possono avere un effetto sulla guida e sull'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riepilogo del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'oritavancina è stata valutata in oltre 2.400 pazienti con infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli studi clinici.

Gli studi clinici combinati di Fase 3 sulle ABSSSI comprendevano 976 pazienti adulti che sono stati trattati con una singola dose di 1.200 mg di oritavancina.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente ( $\geq 5\%$ ) sono risultate essere: nausea, reazioni di ipersensibilità, reazioni nella sede dell'infusione e cefalea. La reazione avversa grave segnalata più comunemente è stata la cellulite (1,1%, 11/976). I motivi più comuni segnalati per l'interruzione sono risultati essere la cellulite (0,4%, 4/976) e l'osteomielite (0,3%, 3/976). Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse è risultato più alto nei pazienti di sesso femminile che in quelli di sesso maschile.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse all'oritavancina segnalate dagli studi clinici combinati di Fase 3 sulle ABSSSI con una singola dose di oritavancina sono elencate secondo la classificazione sistemico-organica nella seguente tabella.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse secondo la classificazione sistemico-organica**

| Classificazione sistemico-organica            | Frequenza  | Reazioni avverse                              |
|---|------------|---|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>              |            |   |
|   | Comune     | Cellulite, ascesso (agli arti e sottocutaneo) |
|   | Non comune | Osteomielite                                  |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |            |   |
|   | Comune     | Anemia  |
|   | Non comune | Eosinofilia, trombocitopenia                  |

|   |            |   |
|---|------------|---|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>   |            |   |
|   | Non comune | Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |            |   |
|   | Non comune | Ipoglicemia, iperuricemia   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |            |   |
|   | Comune     | Cefalea, vertigini  |
| <b>Patologie cardiache</b>  |            |   |
|   | Comune     | Tachicardia   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |            |   |
|   | Non comune | Broncospasmo, respiro affannoso   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |            |   |
|   | Comune     | Nausea, vomito, diarrea, stipsi   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |            |   |
|   | Comune     | Test della funzionalità epatica anormale (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi)   |
|   | Non comune | Aumento della bilirubina ematica  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |            |   |
|   | Comune     | Orticaria, eruzione cutanea, prurito  |
|   | Non comune | Vasculite leucocitoclastica, angioedema, eritema multiforme, vampate  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |            |   |
|   | Comune     | Mialgia   |
|   | Non comune | Tenosinovite  |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |            |   |
|   | Comune     | Reazioni nella sede dell'infusione, compresi i seguenti sintomi: flebite nella sede dell'infusione, eritema nella sede dell'infusione, stravaso, indurimento, prurito, eruzione cutanea, edema periferico |
|   | Rara       | Sindrome dell'uomo rosso  |

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nel programma clinico nei 3.017 soggetti trattati con oritavancina non è stata osservata alcuna incidenza di sovradosaggio accidentale di oritavancina.

L'oritavancina non viene rimossa dal sangue mediante procedure di emodialisi. Nell'eventualità di sovradosaggio devono essere adottate le misure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA05

### Meccanismo d'azione

L'oritavancina ha tre meccanismi d'azione: (i) inibizione dello stadio di transglicosilazione (polimerizzazione) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica (peptide stem) dei precursori del peptidoglicano; (ii) inibizione dello stadio di transpeptidazione (crosslinking) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con i segmenti peptidici a ponte della parete cellulare; e (iii) interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare.

### Resistenza

Gli organismi Gram-negativi sono intrinsecamente resistenti a tutti i glicopeptidi, compresa l'oritavancina.

La resistenza all'oritavancina è stata osservata *in vitro* in isolati di *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina. Non si conoscono resistenze crociate tra oritavancina e altre classi di antibiotici non glicopeptidici.

L'oritavancina esibisce una ridotta attività *in vitro* contro alcuni organismi Gram-positivi dei generi *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* che sono intrinsecamente resistenti ai glicopeptidi.

### Limiti dei test di sensibilità (breakpoint)

I limiti di sensibilità della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dal Comitato Europeo per i test di sensibilità ai farmaci antimicrobici (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sono i seguenti:

**Tabella 3: Criteri interpretativi dei saggi di sensibilità per l'oritavancina**

| Gruppo di organismi   | Limiti MIC (mg/L) |       |
|---|-------------------|-------|
|   | S ≤               | R >   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 0,125             | 0,125 |
| <i>Streptococchi beta-emolitici</i> dei gruppi A, B, C, G               | 0,25              | 0,25  |
| Streptococchi del gruppo Viridans (gruppo <i>S. anginosus</i> soltanto) | 0,25              | 0,25  |

S=Sensibile, R=Resistente

### Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD)

Il rapporto fra l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la concentrazione minima inibente (MIC) dell'oritavancina per l'organismo infettante è risultato il parametro che è meglio correlato con l'efficacia.

### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata negli studi clinici contro i seguenti patogeni che sono risultati sensibili all'oritavancina *in vitro*.

Micro-organismi Gram-positivi:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus* gruppo *anginosus* (comprende *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*)

Non vi è esperienza clinica nell'uso dell'oritavancina per il trattamento di infezioni dovute a *S. aureus* daptomicina-resistente o vancomicina-resistente.



### Attività antibatterica contro altri patogeni pertinenti

L'efficacia clinica non è stata stabilita contro i seguenti patogeni, anche se gli studi *in vitro* suggeriscono che sarebbero sensibili all'oritavancina in assenza dei meccanismi di resistenza acquisiti:

- Streptococchi beta-emolitici del gruppo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp.*

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con oritavancina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'oritavancina presenta una farmacocinetica lineare a una dose massima di 1.200 mg. La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) media (CV%) di oritavancina e l' $AUC_{0-\infty}$  nei pazienti con ABSSSI che hanno ricevuto una singola dose di 1.200 mg sono 138 (23)  $\mu\text{g/ml}$  e 2.800 (28,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  rispettivamente.

### Distribuzione

L'oritavancina si lega all'85% circa con le proteine plasmatiche umane. In base all'analisi farmacocinetica (PK) sulla popolazione, si calcola che il volume totale medio di distribuzione sia pari a 87,6 L circa, il che indica che l'oritavancina viene ampiamente distribuita nei tessuti.

Le esposizioni ( $AUC_{0-24}$ ) dell'oritavancina nel fluido delle vescicole cutanee sono risultate pari al 20% di quelle nel plasma dopo una singola dose di 800 mg in soggetti sani.

### Biotrasformazione

Non sono stati osservati metaboliti nel plasma o nella bile dei cani e dei ratti trattati con oritavancina, rispettivamente. Inoltre, gli studi *in vitro* dei microsomi epatici umani hanno indicato che l'oritavancina non viene metabolizzata.

### Eliminazione

Non sono stati condotti studi del bilancio di massa nell'uomo. Nell'uomo, meno dell'1%-5% della dose è stato recuperato come farmaco progenitore nelle feci e nelle urine rispettivamente dopo 2 settimane dalla raccolta, che indica che l'oritavancina viene escreta lentamente senza subire alcuna modificazione.

L'emivita di eliminazione terminale media dell'oritavancina è di 245 ore (coefficiente di variazione, CV 14,9%) in base all'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione di pazienti con ABSSSI che hanno ricevuto una singola dose di 1.200 mg. La clearance totale media della popolazione è calcolata a 0,445 L/h (CV 27,2%).

In un'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione, è stato identificato un rapporto fra la statura e la clearance (CL), dove la clearance è aumentata con l'aumento della statura. La modifica della dose in base alla statura non è necessaria.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata esaminata negli studi di Fase 3 a singola dose sulle ABSSSI nei pazienti con funzione renale normale,  $\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$  (n=213), compromissione renale lieve,  $\text{CrCL} 60-89 \text{ mL/min}$  (n=59), compromissione renale moderata,  $\text{CrCL} 30-59 \text{ mL/min}$  (n=22) e compromissione renale grave  $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$  (n=3). L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che la compromissione renale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina. Non sono stati condotti studi dedicati nei pazienti dializzati. L'aggiustamento del

dosaggio di oritavancina non è necessario nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. La farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione renale grave non è stata valutata.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica dell'oritavancina è stata valutata in uno studio di soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B, n=20) e confrontata con soggetti sani (n=20) corrispondenti per sesso, età e peso. Non sono emersi cambiamenti rilevanti nella farmacocinetica dell'oritavancina nei soggetti con compromissione epatica moderata.

L'aggiustamento del dosaggio di oritavancina non è necessaria nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. La farmacocinetica dell'oritavancina nei pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata.

#### *Effetti di età, peso, sesso e razza*

L'analisi farmacocinetica (PK) della popolazione dagli studi dell'ABSSSI di Fase 3 a singola dose nei pazienti ha indicato che il sesso, l'età, il peso o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione dell'oritavancina. L'aggiustamento del dosaggio non è richiesta in queste sottopopolazioni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'effetto avverso primario della somministrazione di oritavancina ai ratti e ai cani è stato un accumulo dose-correlato di granuli eosinofili nei macrofagi tissutali, comprendenti epatociti, cellule epiteliali corticali renali, cellule surrenali e macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. La comparsa dei granuli eosinofili non si è verificata dopo la somministrazione della singola dose e non ha influito in modo significativo sulla funzione innata dei macrofagi *in vitro* ai livelli intracellulari anticipati da una singola dose di 1.200 mg.

Incrementi moderati dose-correlati degli enzimi epatici (alanina transaminasi e aspartato transaminasi) sono stati osservati nei ratti e nei cani e sono risultati reversibili all'interruzione del trattamento. I cambiamenti biochimici associati alla funzione renale, comprendenti riduzioni del peso specifico e del pH urinario, leggeri aumenti dell'azoto ureico nel sangue e sporadici incrementi della creatinina, erano presenti sia nel ratto che nel cane dopo il trattamento di due settimane. L'ematopoiesi extramidollare splenica è stata osservata nei ratti. Questo dato istopatologico era correlato all'ingrossamento e all'aumento del peso della milza. L'esposizione nei ratti al livello "senza effetti avversi osservabili" (NOAEL, *no observed adverse effect level*) è risultata da inferiore a solo leggermente superiore all'esposizione umana in base all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC).

Immediatamente dopo o poco dopo la somministrazione di oritavancina sia nei ratti che nei cani si sono verificate reazioni all'infusione di tipo istaminico. Queste reazioni sono state associate a mortalità a dosaggi inferiori nei ratti maschi piuttosto che nelle femmine negli studi a dose singola; le stesse differenze correlate al sesso non sono state tuttavia osservate in altre specie. Gli studi nei neonati di ratto e di cane per 30 giorni hanno dimostrato gli stessi effetti sui tessuti osservati negli animali adulti, inclusa la sensibilità alle reazioni all'infusione di tipo istaminico mediate dall'oritavancina. La mortalità è stata osservata nei neonati di ratto a livelli posologici leggermente inferiori rispetto ai ratti adulti.

Una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo* sul potenziale genotossico non ha rivelato alcun risultato clinicamente rilevante. Non sono stati condotti studi a vita negli animali per valutare il potenziale cancerogeno dell'oritavancina.

Quando è stata somministrata per via endovenosa a dosi di un massimo di 30 mg/kg, l'oritavancina non ha influenzato la fertilità o la prestazione riproduttiva dei maschi o delle femmine di ratto. Gli studi nei ratti femmine nelle coniglie gravide non indicano effetti nocivi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo postnatale. Non sono emerse evidenze di trasferimento transplacentale dell'oritavancina nelle femmine di ratto

gravide. L'esposizione nei ratti al livello "senza effetti avversi osservabili" (NOAEL) è risultata da inferiore a solo leggermente superiore all'esposizione umana in base all'area sotto la curva (AUC).

Dopo una singola infusione endovenosa nelle femmine di rattoche allattavano, l'oritavancina radiomarcata con <sup>14</sup>C è stata escreta nel latte e assorbita dai cuccioli allattati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione di sodio cloruro non deve essere utilizzata per la diluizione perché è incompatibile con l'oritavancina e può causare la precipitazione del medicinale. Pertanto altre sostanze endovenose, additivi o altri medicinali mescolati in soluzione di sodio cloruro non devono essere aggiunti ai flaconcini monouso di oritavancina o infusi simultaneamente attraverso la stessa linea endovenosa o attraverso una porta endovenosa comune. Inoltre i medicinali formulati a un pH basico o neutro possono essere incompatibili con l'oritavancina (vedere paragrafo 6.6).

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Dopo la ricostituzione

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita immediatamente nella sacca per infusione endovenosa di glucosio 50 mg/ml (al 5%).

#### Dopo la diluizione

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 12 ore a 25°C e le 24 ore a 2-8°C dopo la diluizione in una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini monouso di vetro tipo 1 da 50 ml con tappi di gomma e capsula flip-off di alluminio.

3 flaconcini individuali sono confezionati in una scatola di cartone.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso. Orbactiv dovrebbe essere preparato in una farmacia con l'impiego di tecniche asettiche.

La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili e il concentrato risultante deve essere diluito con la sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% prima dell'uso. Sia la soluzione ricostituita che la soluzione diluita per l'infusione devono essere soluzioni limpide, da incolore a color giallo pallido. I medicinali parenterali devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale particellare dopo la ricostituzione. Devono essere usate procedure asettiche per la preparazione di Orbactiv.

*Ricostituzione:* Deve essere usata una tecnica asettica per ricostituire tre flaconcini di Orbactiv 400 mg.

- 40 mL di acqua per preparazioni iniettabili (WFI) devono essere aggiunti utilizzando una siringa sterile per ricostituire ciascun flaconcino per fornire una soluzione di 10 mg/mL per flaconcino.
- Per evitare l'eccessiva formazione di schiuma si raccomanda di aggiungere con attenzione acqua per preparazioni iniettabili lungo le pareti dei flaconcini.
- Ogni flaconcino deve essere ruotato delicatamente per evitare la formazione di schiuma e per accertarsi che tutta la polvere sia completamente ricostituita nella soluzione.

*Diluizione:* Tre flaconcini ricostituiti sono necessari per la diluizione e per la somministrazione di una singola infusione endovenosa di 1.200 mg. Per la diluizione deve essere utilizzata una sacca per infusione endovenosa di glucosio al 5% (D5W) (vedere paragrafo 6.2).

Per diluire:

- Aspirare e gettare via 120 mL da una sacca per infusione endovenosa D5W da 1.000 mL.
- Aspirare 40 mL da ciascuno dei tre flaconcini ricostituiti e aggiungerli alla sacca per infusione endovenosa D5W per portare il volume della sacca a 1.000 mL. Questo produce una concentrazione di 1,2 mg/mL di oritavancina. Per la preparazione per la somministrazione devono essere utilizzate sacche in polipropilene (PP) o polivinilcloruro (PVC).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
REGNO UNITO

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/989/001

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/03/2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.