

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tenkasi 1 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Oritavancindiphosphat entsprechend 1 200 mg Oritavancin.

Nach Rekonstitution enthält die Lösung 30 mg Oritavancin pro ml.

Nach Verdünnung enthält die Infusionslösung 4,8 mg Oritavancin pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 2 400 mg Hydroxypropylbetadex.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes oder rosafarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 200 mg werden als intravenöse Infusion als einzelne Dosis über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Oritavancin-

Exposition (siehe Abschnitt 5.2), dennoch ist bei der Verordnung von Oritavancin an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten. Oritavancin wird bei einer Hämodialyse nicht aus dem Blut entfernt. Hydroxypropylbetadex wird fast ausschließlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration ausgeschieden; die Pharmakokinetik von Hydroxypropylbetadex bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Oritavancin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt. Aufgrund pharmakokinetischer Parameter ist jedoch nicht zu erwarten, dass eine schwere Leberfunktionsstörung einen Einfluss auf die Oritavancin-Exposition hat. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, auch wenn bei der Verordnung von Oritavancin an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) Vorsicht geboten ist.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Es gibt zwei Oritavancin-haltige Arzneimittel (Tenkasi 1 200 mg und Tenkasi 400 mg), die:

- in unterschiedlichen Stärken von Oritavancin erhältlich sind.
- unterschiedliche Empfehlungen für die Dauer der Infusion haben.
- unterschiedliche Anweisungen für die Zubereitung haben, darunter Unterschiede in der Rekonstitution, Verdünnung, sowie unterschiedliche Verdünnungsmittel.

Befolgen Sie sorgfältig die empfohlene Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) und die Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von Tenkasi 1 200 mg vor der Anwendung (siehe Abschnitt 6.6).

Die einzelne Tenkasi 1 200 mg-Durchstechflasche ist zunächst mit 40 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (WFI) zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Lösung wird entnommen und in einen 250 ml intravenösen Infusionsbeutel mit Glucose 5 % (D5W) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) gegeben für eine intravenöse Infusion über 1 Stunde (siehe Abschnitte 6.2 und 6.6).

Siehe Tenkasi 400 mg für weitere Informationen über das andere Oritavancin-haltige Arzneimittel.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Anwendung von intravenös angewendetem unfraktioniertem Heparin-Natrium ist für einen Zeitraum von 120 Stunden nach Anwendung von Oritavancin kontraindiziert, da für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) in Tests für einen Zeitraum von bis zu 120 Stunden (5 Tage) nach Anwendung von Oritavancin fälschlicherweise erhöhte Werte gemessen werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Anwendung von Oritavancin wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und anaphylaktischer Schock, gemeldet. Bei Auftreten

einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion während der Infusion ist Oritavancin sofort abzusetzen und unterstützende Maßnahmen sind zu ergreifen.

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

Infusionsbezogene Reaktionen

Oritavancin wird intravenös über einen Zeitraum von 1 Stunde infundiert, um das Risiko von infusionsbezogenen Reaktionen zu mindern. Durch die intravenöse Infusion von Oritavancin können Reaktionen hervorgerufen werden, die beispielsweise eine Rötung des Oberkörpers, Urtikaria, Pruritus und/oder Hautausschlag umfassen. Infusions-assoziierte Reaktionen, gekennzeichnet durch Brustkorbschmerzen, Brustkorbbeschwerden, Schüttelfrost, Tremor, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Dyspnoe, Hypoxie, Abdominalschmerzen und Fieber, wurden bei der Anwendung von Oritavancin beobachtet, einschließlich nach der Verabreichung von mehr als einer Dosis Oritavancin im Rahmen eines einzelnen Therapiezyklus. Falls Reaktionen auftreten, kann das Stoppen oder Verlangsamen der Infusion zum Abklingen dieser Symptome führen (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Der Lösungsvermittler Hydroxypropylbetadex wird mit dem Urin ausgeschieden. Die Clearance von Hydroxypropylbetadex kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen reduziert sein. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist nicht bekannt.

Notwendigkeit weiterer antibakterieller Wirkstoffe

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

Gleichzeitige Anwendung von Warfarin

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

Interferenz mit Assay für Koagulationstests

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

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

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

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

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

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

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

Superinfektion

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

Osteomyelitis

In klinischen Phase-III-Studien mit ABSSSI-Patienten wurden im Oritavancin-Behandlungsarm mehr Osteomyelitis-Fälle berichtet als im Vancomycin-Behandlungsarm (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind nach Anwendung von Oritavancin auf Zeichen und Symptome einer Osteomyelitis zu untersuchen. Bei Verdacht auf eine Osteomyelitis oder der Diagnose einer solchen ist eine entsprechende alternative antibakterielle Therapie einzuleiten.

Abszess

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

Einschränkung der klinischen Daten

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 2 400 mg Hydroxypropylbetadex pro Durchstechflasche entsprechend 9,6 mg/ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen metabolisiert durch das Cytochrom P450

Eine Screening-Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit gesunden Teilnehmern (n =16) durchgeführt. Dabei wurde die gleichzeitige Anwendung einer einmaligen 1 200 mg-Dosis Oritavancin mit Mustersubstraten für mehrere CYP450-Enzyme evaluiert. Oritavancin erwies sich dabei als ein nicht-spezifischer, schwacher Inhibitor (CYP2C9 und CYP2C19) bzw. ein schwacher Induktor (CYP3A4 und CYP2D6) mehrerer CYP-Isoformen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Oritavancin mit Arzneimitteln, welche eine enge therapeutische Breite haben und die überwiegend von einem der betroffenen CYP450-Enzyme (z. B. Warfarin) metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten, da die gemeinsame Anwendung die Konzentration des Arzneimittels mit enger therapeutischer Breite steigern (z. B. für CYP2C9-Substrate) oder senken (z. B. für CYP2D6-Substrate) kann. Patienten sollten eingehend auf Anzeichen einer Toxizität oder den Mangel der Wirksamkeit überwacht werden, wenn ihnen Oritavancin verabreicht wurde und gleichzeitig eine Behandlung mit einer potenziell beeinträchtigten Substanz erfolgt (die Patienten sind beispielsweise auf Blutungen zu überwachen, wenn ihnen gleichzeitig Oritavancin und Warfarin verabreicht wird) (siehe Abschnitt 4.4). An 36 gesunden Probanden wurde eine Studie zur Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkung einer einzelnen 1 200-mg-Dosis Oritavancin auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin nach Verabreichung einer Einzeldosis durchgeführt. Die Pharmakokinetik von S-Warfarin wurde unter den folgenden Bedingungen beurteilt: nach einer 25-mg-Einzeldosis Warfarin, die allein gegeben wurde, oder zu Beginn oder 24 oder 72 Stunden nach Gabe einer 1 200 mg-Einzeldosis Oritavancin. Die Ergebnisse zeigten keine Wirkung von Oritavancin auf die AUC und C_{max} von S-Warfarin.

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

Oritavancin bindet an Phospholipid-Reagenzien, die in gängigen Koagulationstests im Labor die Koagulation aktivieren, und hemmt dadurch deren Wirkung. Durch die nach einer Dosis von 1 200 mg erreichten Oritavancin-Blutkonzentrationen können bei bestimmten Labortests fälschlicherweise erhöhte Werte erzeugt werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Durch Oritavancin beeinflusste Koagulationstests

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Oritavancin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Oritavancin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tenkasi während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Oritavancin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad geordnet.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach System-Organ-Klasse

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Häufig	Cellulitis, Abszess (Gliedmaße und subkutan)
	Gelegentlich	Osteomyelitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Häufig	Anämie
	Gelegentlich	Eosinophilie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), anaphylaktische Reaktion
	Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Gelegentlich	Hypoglykämie, Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems		
	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Selten	Tremor*
Herzerkrankungen		
	Häufig	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Gelegentlich	Bronchospasmus, Giemen, Dyspnoe*
	Selten	Hypoxie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Häufig	Übelkeit, Brechreiz, Diarrhö, Obstipation
	Gelegentlich	Abdominalschmerz*
Leber- und Gallenerkrankungen		
	Häufig	Leberfunktionstest anomal (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht)
	Gelegentlich	Blutbilirubin erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Häufig	Urtikaria, Ausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Leukozytoklastische Vaskulitis, Angioödem, Erythema multiforme, Rötung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Tenosynovitis
	Selten	Rückenschmerzen*, Nackenschmerzen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Häufig	Reaktionen an der Einstichstelle**
	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen*, Fieber*
	Selten	Brustkorbbeschwerden*, Schüttelfrost*

* Diese Reaktionen können infusionsbezogen sein (siehe Abschnitt 4.4)

** Reaktionen an der Einstichstelle umfassen: Phlebitis an der Einstichstelle, Erythem an der Einstichstelle, Extravasation, Induration, Pruritus, Exanthem, peripheres Ödem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In dem klinischen Programm mit 3 017 mit Oritavancin behandelten Patienten wurde kein Fall einer versehentlichen Oritavancin-Überdosierung berichtet.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Resistenzmechanismen

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

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

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

Grenzwerte (Breakpoints)

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

Tabelle 3: Empfindlichkeits-Interpretationskriterien für Oritavancin

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

S=Sensibel/Empfindlich, R=Resistent

Pharmakokinetisches/Pharmakodynamisches (PK/PD) Profil

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

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Krankheitserreger

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

Gram-positive Mikroorganismen:

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

Antibakterielle Aktivität gegen andere einschlägige Krankheitserreger

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei einer Dosis von bis zu 1 200 mg zeigt Oritavancin eine lineare Pharmakokinetik.

Die mittleren (\pm SD) pharmakokinetischen Parameter der Oritavancin-haltigen Arzneimittel (Tenkasi 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und Tenkasi 1 200 mg Pulver

für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) bei ABSSSI-Patienten, die eine einmalige 1 200 mg-Dosis erhalten, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Mittlere (\pm SD) pharmakokinetische Parameter nach einer Einzeldosis von 1 200 mg an ABSSSI-Patienten unter Verwendung von Tenkasi 1 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung als intravenöse Infusion über 1 Stunde (N=50) bzw. unter Verwendung von Tenkasi 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung als intravenöse Infusion über 3 Stunden (N=50).

Pharmakokinetische Parameter	Tenkasi 1 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1-Stunde-Infusion)	Tenkasi 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (3-Stunden-Infusion)
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)
C_{max} (μ g/ml)	148 (\pm 43.0)	112 (\pm 34.5)
AUC_{0-72} (h \cdot μ g/ml)	1460 (\pm 511)	1470 (\pm 582)

C_{max} , maximale Plasmakonzentration; AUC_{0-72} , Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis 72 Stunden; SD, Standardabweichung.

Hinweis: Für Tenkasi 400 mg beziehen sich die Daten auf die Anwendung von drei 400 mg-Durchstechflaschen

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Bei einer Populations-PK-Analyse von ABSSSI-Patienten, die eine Einmaldosis von 1 200 mg erhalten, liegt die mittlere terminale Eliminations-Halbwertszeit von Oritavancin im Plasma bei 245 Stunden (14,9 % CV). Die mittlere gesamte Kreatinin-Clearance der Population liegt bei schätzungsweise 0,445 l/h (27,2 % CV).

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

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Oritavancin-Dosisanpassung erforderlich, während Daten für Patienten mit schwergradig eingeschränkter Nierenfunktion zu begrenzt sind, um eine Dosierungsempfehlung anzugeben.

Der sonstige Bestandteil Hydroxypropylbetadex wird mit dem Urin ausgeschieden. Die Clearance von Hydroxypropylbetadex kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen reduziert sein.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

Auswirkungen aufgrund von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der primäre toxische Effekt einer Verabreichung von Oritavancin an Ratten und Hunde war eine dosisabhängige Akkumulation von eosinophilem granulösem Material in Gewebemakrophagen, einschließlich Hepatozyten, renalen, kortikalen Epithelzellen, Adrenalzellen und Makrophagen des Reticulo-Endothelsystems. Das eosinophile Material trat nicht nach einmaliger Behandlung auf und *in vitro* wurde die Makrophagenfunktion nicht signifikant beeinflusst bei intrazellulären Konzentrationen, die von einer 1 200 mg-Dosis antizipiert wurden.

Ein mäßiger, dosisabhängiger Anstieg der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase) wurde bei Ratten und Hunden beobachtet und war nach Abbruch der Behandlung reversibel. Biochemische Veränderungen mit Beeinflussung der Nierenfunktion wurden nach einer Behandlungsdauer von zwei Wochen bei Ratten und Hunden beobachtet; dazu gehörten eine Verminderung des urinspezifischen Gewichts und des pH-Wertes sowie leicht erhöhte Harnstoff-Werte im Blut sowie sporadische Erhöhungen des Kreatininwertes. Es wurde auch eine reversible minimale tubuläre vakuoläre Degeneration in den Nieren von Ratten beobachtet, die auf eine bekannte Wirkung von Hydroxypropylbetadex in der Formulierung zurückzuführen ist. Bei Ratten wurde eine extramedulläre Hämatopoese in der Milz beobachtet. Diese histopathologischen Befunde korrelierten mit einer Vergrößerung und einem erhöhten Gewicht der Milz. Die Exposition in Ratten beim No

Observed Adverse Effect Level (NOAEL) war geringer bis nur etwas höher als die therapeutische Exposition beim Menschen bezogen auf die AUC.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex
Mannitol
Phosphorsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Arzneimittel mit einem basischen oder neutralen pH-Wert können inkompatibel mit Oritavancin sein (siehe Abschnitt 6.6).

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung ist in einem intravenösen Infusionsbeutel mit Glucose 50 mg/ml (5 %) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) unverzüglich weiter zu verdünnen.

Nach Verdünnung

Die verdünnte Lösung ist unverzüglich zu verwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel unverzüglich anzuwenden. Wird es nicht unverzüglich angewendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Eine Lagerung sollte normalerweise nicht länger als 4 Stunden bei 25 °C bzw. 12 Stunden bei 2 °C – 8 °C nach Verdünnung in einem intravenösen Infusionsbeutel mit Glucose 5 % oder Natriumchlorid-Lösung 0,9 % erfolgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

In jedem Karton ist 1 einzelne Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Zubereitung von Tenkasi sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Es gibt zwei Oritavancin-haltige Arzneimittel (Tenkasi 400 mg und Tenkasi 1 200 mg), die:

- in unterschiedlichen Stärken von Oritavancin erhältlich sind.
- unterschiedliche Empfehlungen für die Dauer der Infusion haben.
- unterschiedliche Anweisungen für die Zubereitung haben, darunter Unterschiede in der Rekonstitution, Verdünnung, sowie unterschiedliche Verdünnungsmittel.

Befolgen Sie sorgfältig die empfohlenen Anweisungen für das jeweilige Arzneimittel.

Die Tenkasi 1 200 mg-Durchstechflasche muss rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden, um eine einzelne einmalige IV-Dosis von 1 200 mg zu erhalten. Das Pulver muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, und das daraus hergestellte Konzentrat muss vor der Anwendung in einem intravenösen Infusionsbeutel mit Glucose 5 % oder Natriumchlorid-Lösung 0,9 % verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sollten klar und farblos bis rosafarben sein. Parenteral angewendete Arzneimittel sind nach der Rekonstitution visuell auf sichtbare Partikel zu prüfen.

Rekonstitution:

- 40 ml steriles Wasser für Injektionszwecke (WFI) sind mit einer sterilen Spritze zwecks Rekonstitution einer Durchstechflasche hinzuzufügen, um eine Lösung von 30 mg/ml pro Durchstechflasche zu erhalten.
- Um eine unnötige Schaumbildung zu vermeiden, sollte das sterile WFI vorsichtig entlang der Flaschenwand eingespritzt werden.
- Die Durchstechflasche behutsam schütteln, um eine Schaumbildung zu vermeiden, und um sicherzustellen, dass das gesamte Pulver vollständig in der Lösung rekonstituiert ist.

Verdünnung: Für die Verdünnung sollen intravenöse Infusionsbeutel mit Glucose 5 % (D5W) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet werden.

Verdünnung:

- Aus einem intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml D5W oder Natriumchlorid-Lösung 0,9 % 40 ml aufziehen und verwerfen.
- 40 ml aus der rekonstituierten Durchstechflasche aufziehen und in den intravenösen Infusionsbeutel mit D5W oder Natriumchlorid-Lösung 0,9 % spritzen, um das Volumen wieder auf 250 ml zu bringen. Dies ergibt eine Konzentration von 4,8 mg/ml Oritavancin. Zur Zubereitung der Lösung sind Beutel aus PP (Polypropylen) oder PVC (Polyvinylchlorid) zu verwenden.

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

Siehe Tenkasi 400 mg für weitere Informationen über das andere Oritavancin-haltige Arzneimittel.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/989/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.03.2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

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

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.