

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje telavancinum 250 mg (jako telavancini hydrochloridum).

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje telavancinum 750 mg (jako telavancini hydrochloridum).

Po rekonstituci je v 1 ml obsaženo telavancinum 15 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až bledě růžový celý nebo fragmentovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

VIBATIV je indikován k léčbě dospělých pacientů s nozokomiální pneumonií (NP) včetně ventilátorové pneumonie, jejímž prokázaným nebo suspektním původcem je methicillin- rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV se používá pouze v případech, kdy je známo nebo existuje předpoklad, že ostatní možnosti léčby nejsou vhodné (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Je nutné vzít v úvahu platná doporučení o správném užívání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučené dávkování je 10 mg/kg jednou za 24 hod po dobu 7 – 21 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Starším pacientům má být podán telavancin v dávce odpovídající jejich tělesné hmotnosti a stavu renálních funkcí (viz body 4.3 a 5.2)

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin

mají dostat iniciační dávkuvycházející z výpočtu nebo měření clearance kreatininu, jak je uvedeno v tabulce níže. Podle této tabulky se úpravy dávkování provádějí u pacientů s klinicky významnými změnami renálních funkcí na základě vypočítané nebo změřené clearance kreatininu i během léčby.

Clearance kreatininu* (ml/min)	Dávkování
> 50	10 mg/kg každých 24 hodin
30–50	7,5 mg/kg každých 24 hodin

* výpočet podle Cockcroft-Gaultova vzorce

Podávání pacientům s akutním selháním ledvin nebo s clearance kreatininu (CrCl) < 30 ml/min, včetně pacientů léčených hemodialýzou, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Lehká až středně těžká porucha funkce jater (třída B Child-Pughovy klasifikace) (viz bod 5.2) vede k významné změně ve farmakokinetice telavancinu. Při podávání telavancinu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není tedy úprava dávky nutná.

Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace). Telavancin má být proto těmto pacientům podáván jen s opatrností.

Obézní pacienti

Obézní pacienti (t. j. pacienti s BMI >30 kg/m²) používají telavancin ve snížené dávce 7,5 mg/kg jedenkrát za 24 hodin (viz bod 5.2).

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku VIBATIV u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla zatím stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

Před podáním intravenózní infuze vlastní infuzní linkou nebo Y-kanylou po dobu 60 minut musí být VIBATIV rekonstituován a pak dále narecán. Nesmí být podáván jako bolusová injekce. Pokyny pro rekonstituci a ředění přípravku (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, tj. s clearance kreatininu (CrCl) < 30 ml/min, včetně pacientů léčených hemodialýzou (viz bod 4.4).

Akutní selhání ledvin (viz bod 4.4).

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích s podáváním telavancinu byla prokázána vyšší riziko mortality u pacientů s preexistujícím akutním renálním selháním. Celková mortality činila 32/73 (44 %) ve skupině léčené telavancinem a 16/64 (25 %) ve skupině léčené vankomycinem, zatímco u pacientů bez akutního renálního selhání při vstupu do studie byly odpovídající hodnoty 118/678 (17 %) resp. 124/688 (18 %). Proto je podávání telavancinu u pacientů s preexistujícím akutním selháním ledvin a u pacientů se závažným poškozením ledvin kontraindikováno (viz bod 4.3).

Renální nežádoucí účinky

Po sloučení výsledků z klinických studií (NP a komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI)) byly renální nežádoucí účinky hlášeny častěji u pacientů používajících telavancin ve srovnání s pacienty užívajícími vankomycin (3,8 % resp. 2,2 %). Renální funkce (sérový kreatinin a diuréza u oligurie/anurie) je nutno u všech pacientů používajících telavancin monitorovat denně po dobu alespoň 3 až 5 dnů od začátku léčby a dále každých 48 až 72 hodin. Počáteční dávky i další úpravy dávkování se stanovují na základě vypočítané nebo změřené clearance kreatininu podle dávkovacího schématu uvedeného v bodě 4.2. Pokud se renální funkce během léčby významně snižují, je třeba zvážit přínos podávání přípravku telavancin.

Další faktory, které mohou zvýšit riziko nefrotoxicity

S opatrností je nutno postupovat při předepisování přípravku VIBATIV pacientům užívajícím zároveň nefrotoxicke léky, pacientů s preexistujícím renálním onemocněním nebo s onemocněním, o němž je známo, že může zhoršovat funkci ledvin (např. diabetes mellitus, městnavé srdeční selhání, hypertenze).

Reakce spojené s podáním infuze

Rychlé intravenózní infuze glykopeptidových antimikrobiálních léčiv byly spojovány s reakcemi typu „syndromu rudého muže“, včetně zrudnutí horní části těla, kopřivky, svědění nebo vyrážky (viz bod 4.8). Ukončení nebo zpomalení infuze může vést k vymizení těchto účinků. Účinky spojené s podáním infuze lze omezit, pokud se denní dávka podá v infuzi trávající déle než 1 hodinu.

Hypersenzitivita

Při použití telavancinu, byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktického šoku, a tyto reakce mohou být život ohrožující. Pokud se vyskytne alergická reakce na telavancin, přerušte terapii a zahajte příslušnou léčbu.

Zkřížené hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktického šoku, byly hlášeny u pacientů, kteří měli v minulosti alergii na vankomycin. Při předepisování telavancinu je třeba dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na vankomycin. Pokud se vyskytne alergická reakce na telavancin, přerušte terapii a zahajte příslušnou léčbu.

Prodloužení QTc intervalu

Klinická studie zaměřená na QTc interval s dávkováním telavancinu 7,5 a 15 mg/kg ve srovnání s placebem a aktivním komparátorem (400 mg moxifloxacinu) ukázala, že dávkování 1 x denně po dobu 3 dnů vede k prodloužení QTcF o 4,1 a 4,5 milisekundy ve srovnání s placebem, zatímco u komparátoru bylo pozorováno prodloužení o 9,2 milisekundy.

Opatrnost vyžaduje zejména podávání telavancinu pacientům užívajícím přípravky, o nichž je známo, že QT interval prodlužují. Dále vyžaduje opatrnost i podávání telavancinu pacientům s vrozeným syndromem prodlouženého QT intervalu, se známým prodloužením QTc intervalu, s dekompenzovaným srdečním selháním nebo významnou hypertrofií levé komory. Pacienti s těmito poruchami nebyli do klinických studií s telavancinem zařazeni.

Ototoxicita

Jako u ostatních glykopeptidů byla i u pacientů léčených telavancinem hlášena ototoxicita (hluchota a tinitus) (viz bod 4.8). Pacienty, u kterých se vyvinou známky a příznaky poškození sluchu nebo poruchy vnitřního ucha během léčby telavancinem, je třeba pečlivě hodnotit a monitorovat (viz bod 4.8). Pacienty, kteří užívají souběžně nebo sekvenčně s telavancinem jiný léčivý přípravek se známým

ototoxickým potenciálem, je rovněž třeba pečlivě monitorovat a dojde-li ke zhoršení sluchu, zvážit přínos telavancinu.

Superinfekce

Používání antibiotik může podpořit přerůstání necitlivými mikroorganismy. Pokud se během léčby vyskytne superinfekce, je třeba přijmout potřebná opatření.

Kolitida a pseudomembranózní kolitida v souvislosti s podáním antibiotik

Kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny v souvislosti s léčbou téměř všemi antibakteriálními léčivy, včetně telavancinu (viz bod 4.8) a jejich závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. Na tuto diagnózu je proto třeba myslet, pokud se u pacientů objeví průjem během léčby nebo krátce po ní.

Kombinace s dalšími antibiotiky

Telavancin je účinný pouze proti grampozitivním bakteribakteriím (viz informace o antibakteriálním spektru v bodě 5.1). U smíšených infekcí, kde se předpokládá přítomnost gramnegativních a/nebo některých anaerobních bakterií, se VIBATIV musí podávat v kombinaci s vhodnými antibakteriálními látkami.

Zvláštní skupiny pacientů

Ze studií s pacienty s nozokomiální pneumonií (NP) byli vyloučeni pacienti se známými nebo suspektními onemocněními plic jako jsou granulomatóza, onemocnění karcinom nebo maligní metastázy v plicích; cystická fibróza nebo aktivní tuberkulóza; pneumonie způsobená bakterií *Legionella pneumophilla*; meningitida, endokarditida, nebo osteomyelitida; refrakterní šok definovaný jako systolický tlak vleže < 90 mm Hg po dobu delší než 2 hodiny s prokázanou hypoperfuzí nebo vyžadující vysoké dávky sympatomimetik. Dále byli vyloučeni pacienti s prodlouženým QTc intervalem na více než 500 milisekund při vstupu do studie, vrozeným syndromem prodlouženého QT intervalu, dekompenzovaným srdečním selháním, abnormálními hodnotami K^+ nebo Mg^{2+} v krvi, které nelze korigovat, těžkou neutropenií (< 500 neutrofilních leukocytů/mm³) nebo ti, u kterých lze vývoj těžké neutropenie předpokládat vzhledem k proběhlé nebo plánované chemoterapii, a rovněž pacienti s HIV infekcí s počtem CD4 < 100 buněk/mm³ v posledních 6 měsících.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích se zdravými dobrovolníky nebyla farmakokinetika telavancinu současným podáním aztreonamu nebo piperacilinu/tazobaktamu významně ovlivněna. Obdobně nebyla farmakokinetika aztreonamu a piperacilinu/tazobaktamu ovlivněna telavancinem. Na základě farmakodynamických vlastností dalších beta-laktamů, klindamycinu, metronidazolu nebo fluorochinolonů se žádná interakce neočekává.

V klinické studii s intravenózně podávaným midazolamem bylo prokázáno, že telavancin neměl po opakovaném podání žádný vliv na farmakokinetiku midazolamu, který je citlivým substrátem pro CYP3A4. Experimenty *in vitro* ukazují, že telavancin neovlivňuje clearance léčivých přípravků metabolizovaných CYP izoformami 1A2, 2C9, 2C19 a 2D6. Vzhledem k tomu, že telavancin je primárně vylučován cestou renální clearance v nezměněné podobě a řada CYP enzymů je schopna telavancin metabolizovat, nepředpokládají se žádné relevantní interakce s inhibitory a induktory systému CYP450.

Ačkoliv telavancin neinterferuje s koagulačním procesem, může interferovat s určitými laboratorními testy používanými k monitorování koagulace (viz níže), a to tehdy, jsou-li k provedení testů použity vzorky odebrané do 18 hodin po podání telavancinu (při podávání jedenkrát za 24 hodin). Krevní vzorky pro testy koagulace je třeba odebírat co nejtěsněji před podáním další dávky telavancinu nebo se přiklonit k použití testu, který není podáním telavancinu ovlivněn.

Testy koagulace ovlivněné podáním telavancinu	Testy koagulace neovlivněné podáním telavancinu
mezinárodní normalizovaný poměr (INR) aktivovaný parciální tromboplastinový čas aktivovaný koagulační čas testy faktoru Xa založené na koagulaci	koagulační čas v plné krvi (Lee-White) test agregace trombocytů <i>ex vivo</i> chromogenní stanovení faktoru Xa funkční testy na faktor X (chromogenní) doba krvácivosti koncentrace D-dimerů fibrinové degradační produkty

V klinických studiích s telavancinem nebyl pozorován žádný důkaz rizika zvýšené krvácivosti. Telavancin nemá žádný vliv na agregaci trombocytů. Dále nebyl zaznamenán žádný důkaz hyperkoagulace, protože zdraví dobrovolníci používající telavancin měli normální hodnoty D-dimerů a produktů fibrinové degradace.

Telavancin interferuje s kvalitativními testy na přítomnost bílkovin v moči (diagnostické proužky) a také s kvantitativními kolorimetrickými testy (např. s pyrogallolovou červení). Imunologické testy na mikroalbumin založené na nefelometrické (turbidimetrické) detekci ovlivněny nejsou a lze je použít ke sledování vylučování bílkovin do moči během léčby telavancinem. K rutinnímu sledování funkce ledvin se doporučuje využívat koncentraci kreatininu v séru nebo výpočet clearance kreatininu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání přípravku VIBATIV je v těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). Neexistuje žádná zkušenost s podáváním telavancinu u člověka. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3).

U žen ve fertilním věku je třeba před podáním telavancinu zjistit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je telavancin vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování telavancinu do mléka nebylo studováno na zvířatech. Rozhodnutí, zda pokračovat či přerušit kojení nebo zda pokračovat či přerušit terapii telavancinem, má být provedeno s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos terapie telavancinem pro ženu.

Fertilita

Bylo prokázáno, že VIBATIV ovlivňuje kvalitu a kvantitu spermií potkaních samců (viz bod 5.3); nebyl však hlášen žádný vliv na fertilitu, páření nebo časnou embryogenezi. Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mohou se vyskytnout závratě, ospalost, zmatenost a rozmazané vidění a přípravek VIBATIV může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích fáze III zahrnujících celkem 1680 pacientů (751 s nozokomiální pneumonií, resp. 929 s komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání) používajících telavancin v denní dávce 10 mg/kg byly nežádoucí účinky hlášeny u 47,3 % pacientů. U 5,0 % pacientů používajících telavancin byla léčba kvůli nežádoucím účinkům ukončena.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (výskyt u > 1% pacientů) byly tyto: mykotická infekce, nespavost, dysgeuzie, bolest hlavy, závratě, nauzea, zácpa, průjem, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, svědění, vyrážka, akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu v krvi, abnormální moč (zpěněná moč), únava a zimnice.

Tabelární přehled nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Časté: mykotické infekce

Méně časté: klostridiová kolitida, infekce močových cest

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anémie, leukopenie, trombocytémie, trombocytopenie, zvýšený počet eosinofilů, zvýšený počet neutrofilů

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivita

Není známo* anafylaxe

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hyperkalemie, hypoglykemie, hypokalemie, hypomagnezie

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost

Méně časté: agitovanost, úzkost, stavy zmatenosti, deprese

Poruchy nervového systému

Velmi časté: dysgeuzie

Časté: bolest hlavy, závratě

Méně časté: ageuzie, migréna, parestezie, parosmie, somnolence, třes

Poruchy oka

Méně časté: podráždění oka, rozmazané vidění

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Vzácné: hluchota

Srdeční poruchy

Méně časté: angina pectoris, atriální fibrilace, bradykardie, městnavé srdeční selhání, prodloužený korigovaný QT interval na EKG, palpitace, sinusová tachykardie, supraventrikulární extrasystoly, ventrikulární extrasystoly

Cévní poruchy

Méně časté: návaly, hypertenze, hypotenze, flebitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe, škytavka, nazální kongesce, faryngolaryngeální bolest

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea,

Časté: zácpa, průjem, zvracení

Méně časté: bolest břicha, sucho v ústech, dyspepsie, flatulence, orální hypestezie

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšená hladina - alaninaminotransferázy, zvýšená hladina - aspartátaminotransferázy

Méně časté: hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: pruritus, vyrážka

Méně časté: erytém, otok obličeje, hyperhidróza, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: artralgie, bolesti zad, svalové křeče, myalgie

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zpěněná moč

Méně časté: zvýšená hladina dusíku močoviny, dysurie, hematurie, mikroalbuminurie, oligurie, polakisurie, poškození ledvin, abnormální zápach moči

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava, zimnice

Méně časté: astenie, reakce v místě vpichu, malátnost, bolest na hrudi nekardiálního původu, periferní otoky, bolest, pyrexie, „syndrom rudého muže“

Vyšetření

Méně časté: zvýšené hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR)

* Na základě hlášení po uvedení na trh. Vzhledem ke skutečnosti, že tyto účinky jsou hlášeny dobrovolně od populace neurčité velikosti, není možné spolehlivě stanovit četnost výskytu, a z tohoto důvodu je definována jako není známo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

U zdravých dobrovolníků, kterým byla podána dávka 15 mg/kg, byl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků obvykle spojených s podáním telavancinu: poruchy chuti, nauzea, zvracení, erytém v místě aplikace, bolest hlavy, makulární vyrážka a „syndrom rudého muže“.

Pokud dojde k předávkování, je třeba podávání telavancinu přerušit a doporučuje se podpůrná terapie s udržováním glomerulární filtrace a pečlivým sledováním renálních funkcí. Po jednorázovém podání telavancinu 7,5 mg/kg pacientům v terminálním stádiu renálního onemocnění bylo přibližně 5,9 % podané dávky nalezeno v dialyzátu během následujících 4 hodin hemodialýzy. O využití hemodialýzy k léčbě předávkování však nejsou k dispozici žádné informace.

Odstranění telavancinu pomocí kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) bylo hodnoceno ve studii *in vitro*. Telavancin byl pomocí CVVH odstraněn a míra clearance stoupala se stoupajícím ultrafiltračním poměrem. Odstranění telavancinu pomocí CVVH nicméně nebylo hodnoceno v klinické studii; klinický význam tohoto nálezu a jeho využití pro léčbu předávkování tedy nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, glykopeptidová antibiotika, kód ATC: J01XA03

Mechanismus účinku

Telavancin vykazuje na koncentraci závislý baktericidní účinek proti citlivým gram pozitivním bakteriím. Telavancin inhibuje biosyntézu buněčné stěny vazbou na peptidoglykanové prekurzory pozdních stádií, včetně lipidu II, čímž brání jak polymerizaci prekurzoru na peptidoglykan, tak následnému zesíťování. Telavancin se rovněž váže na bakteriální membrány a způsobuje depolarizaci membránového potenciálu a zvýšení permeability membrány. Tyto jevy ve svém důsledku způsobují inhibici syntézy proteinů, RNA i lipidů.

Mechanismus rezistence

S. aureus vykazující vysoký stupeň rezistence proti glykopeptidovým antibakteriálním látkám (GRSA) není citlivý ani na telavancin. Není známa žádná zkřížená rezistence mezi telavancinem a jinými třídami antibiotik než jsou glykopeptidy.

Hraniční hodnoty citlivosti

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) je následující:

Patogen	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (včetně methicilin-rezistentních kmenů)	≤ 0,12

Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se může pro vybrané druhy lišit geograficky i v čase; proto jsou důležité lokální informace o rezistenci, zvláště při léčbě závažných infekcí. Pokud je lokální prevalence rezistence taková, že lze účinnost přípravku přinejmenším u některých typů infekcí zpochybnit, je nutná konzultace s odborníkem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost telavancinu proti MSSA a MRSA byla prokázána ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích u pacientů s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie, které zahrnovaly celkem 751 pacientů používajících telavancin. I přes prokázanou citlivost *in vitro* nejsou klinická data k posouzení možné účinnosti telavancinu u infekcí způsobených hGISA nebo GISA dostatečná.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky povolila odklad povinnosti předložit výsledky studií s telavancinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci nozokomiální pneumonie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při dávkách do 15 mg/kg podávaných v 60minutové intravenózní infuzi jednou denně po dobu 7 dnů zdravým dobrovolníkům vykazuje telavancin lineární farmakokinetiku. Průměrná (SD) maximální koncentrace telavancinu ($C_{\max}$) dosáhla v ustáleném stavu hodnoty 108 (26) $\mu\text{g/ml}$ při dávce 10 mg/kg jednou denně v 60minutové intravenózní infuzi ($t_{\max}$) a poté klesla na minimální hodnotu 8,55 (2,84) $\mu\text{g/ml}$ ($C_{24\text{h}}$). Průměrná (SD) AUC_{0-24} dosáhla 780 (125) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$. Telavancin má malý distribuční objem. Po opakovaném podání dávky 10 mg/kg se průměrný V_{ss} pohyboval kolem 133 (SD 24) ml/kg, což odpovídá hodnotě přibližně 10 l pro osobu o tělesné hmotnosti 75 kg. Tyto údaje ukazují, že míra distribuce telavancinu není vysoká. Telavancin je léčivá látka s nízkou clearance dosahující v průměru (SD) hodnoty 13,1 (2,0) ml/hod/kg u jedinců s normální funkcí ledvin, což odpovídá celkové clearance přibližně 1 l/hod u osoby s tělesnou hmotností 75 kg. V kombinaci s malým V_{ss} to znamená $t_{1/2}$ kolem 8 hod.

Distribuce

Zdanlivý distribuční objem telavancinu v ustáleném stavu činil u zdravých dobrovolníků přibližně 133 ml/kg.

Vazba na lidské plazmatické bílkoviny (primárně na sérový albumin) dosahuje přibližně 90 %.

Poměr koncentrace v tekutině z povrchu buněk plicního epitelu a v plazmě u zdravých dobrovolníků, kteří prošli bronchoalveolární laváží po podávání dávky 10 mg/kg po dobu tří po sobě následujících dní, se pohyboval mezi 0,050 a 0,121 v období mezi 4 a 24 hodinami po zahájení infuze. Vyšší koncentrace byly pozorovány v alveolárních makrofágích, kde se poměr pohyboval mezi 0,360 (po 4 hod) a 6,67 (po 24 hod). Studie *in vitro* prokázaly, že telavancin si zachovává plnou aktivitu i v přítomnosti plicního surfaktantu.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že za metabolismus telavancinu jsou odpovědné izoenzymy CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2E2, 3A4, 3A5 a 4F12. Dochází k hydroxylaci na pozici 7, 8 nebo 9 2-(decylamino)-ethylového postranního řetězce telavancinu.

V bilanční studii u mužů s použitím radioaktivně značeného telavancinu byly identifikovány 3 hydroxylované metabolity s převládajícím metabolitem (THR-651540), který představoval < 10% radioaktivity v moči a < 2% radioaktivity v plazmě.

U mladých zdravých dobrovolníků byly identifikovány po infuzi telavancinu 3 hydroxylované metabolity. AUC hlavního metabolitu odpovídá asi 2–3 % AUC telavancinu.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace telavancinu je u člověka vylučování ledvinami. U mladých zdravých dobrovolníků bylo po infuzi radioaktivně značeného telavancinu 76 % podané radioaktivní dávky nalezeno v moči a méně než 1% ve stolici (během až 9denního sledování). Telavancin se převážně vylučuje v nezměněné podobě, přibližně 82 % celkového množství se objeví do 48 hodin v moči. Eliminační poločas u subjektů s normální funkcí ledvin činí přibližně 8 hodin.

Vzhledem k tomu, že hlavní cestou eliminace je renální exkrece, je nutná úprava dávky u pacientů s hodnotami clearance kreatininu 30 - 50 ml/min (viz bod 4.2).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Mezi zdravými mladými a zdravými staršími subjekty nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice. Rovněž analýza farmakokinetických údajů z patientské populace neprokázala relevantní vliv věku na farmakokinetiku. U starších pacientů tedy není nutné dávku snižovat – kromě pacientů s clearance kreatininu 30 - 50 ml/min (viz body 4.2 a 4.3).

Pediatrická populace

Farmakokinetika telavancinu u pacientů do 18 let věku nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Pohlaví

S ohledem na pohlaví nebyly ve farmakokinetice telavancinu pozorovány žádné klinicky významné rozdíly.

Úprava dávky podle pohlaví tedy není nutná.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické parametry po jednorázovém podání telavancinu 7,5 mg/kg (průměr (SD)) dobrovolníkům s různou kvalitou renálních funkcí jsou uvedeny v tabulce níže.

	Stupeň poruchy funkce ledvin				ESRD ^a
	normální	lehká	středně těžká	těžká	
CrCl (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C _{max} (μg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,9 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (μg · hod /ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (hod)	6,90 (0,6)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/hod/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD (End-stage renal disease) = konečné stádium onemocnění ledvin – léčené hemodialýzou

^b průměrná clearance kreatininu před podáním vypočtená podle Cockcroft – Gaultova vzorce

Účinek renálního poškození na farmakokinetiku telavancinu byl hodnocen ve dvou klinických farmakologických studiích na zdravých dobrovolnících s normální funkcí ledvin a s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Obě studie shodně ukázaly, že plocha pod křivkou (AUC) stoupá s klesající funkcí ledvin. Tato závislost však neplatí pro maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}). Změny v AUC se stávají klinicky relevantní pouze u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Při normální funkci nebo lehké poruše funkce ledvin může být tedy používána stejná dávka 10 mg/kg/24 hod. K zajištění srovnatelné expozice u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dávku snížit na 7,5 mg/kg/24 hod.

Doporučení k úpravě dávky jsou uvedena v bodě 4.2.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika telavancinu po podání jednorázové dávky 10 mg/kg subjektům se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B Child-Pughovy klasifikace) byla obdobná jako u subjektů s normální funkcí jater. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nevyžaduje žádná úprava dávky (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) nebyla farmakokinetika telavancinu hodnocena.

Obézní pacienti

V populační farmakokinetické analýze u zdravých (bez infekce) dospělých subjektů bylo zjištěno, že hodnota body mass indexu (BMI) při vstupu do studie ovlivňuje farmakokinetiku telavancinu.

Expozice telavancinu se zvyšuje s rostoucí hodnotou BMI; odhaduje se, že s každým zvýšením BMI o 10 jednotek se zvýší plazmatická expozice až o 25 %. U obézních pacientů s hodnotou BMI > 30 kg/m² má být provedena úprava dávky (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech vyvolal telavancin ve formě léčivého přípravku obsahujícího pomocnou látkou hydroxypropylbetadex (HP-β-CD) nežádoucí účinky při plazmatických koncentracích pohybujících se ve stejném rozmezí jako při klinické expozici.

Jako cílové tkáně toxického poškození u zvířat byly identifikovány játra, ledviny, makrofágy a varlata. U potkanů a psů vedla v játrech 13týdenní a delší léčba k reverzibilní degeneraci / nekróze hepatocytů, která byla provázena vzestupem AST a ALT v séru.

Změny na ledvinách se projeví po léčbě trvající alespoň 4 týdny a spočívaly v kombinaci poškození renálních tubulů a vakuolizaci tubulárního epitelu. Pro poškození tubulů byla charakteristická degenerace a nekróza buněk proximálního tubulu, spojená se vzestupem hladin dusíku v močovině a kreatininu v krvi. Tyto hladiny dosáhly u nejvyšších dávek až dvojnásobku kontrolních hodnot. Tubulární poškození bylo reverzibilní po 4 týdnech.

Vakuolizace buněk tubulárního epitelu byla běžným nálezem u zvířat léčených telavancinem a vehikulem (HP-β-CD). Po vyšších dávkách nebo déle trvající léčbě se vakuolizace objevila i v buňkách urotelu močového měchýře. Vakuolizace nebyla spojena se zhoršením funkce ledvin, ale nebyla během 4 týdnů reverzibilní. Vakuolizace je považována za cytoprotektivní reakci a předpokládá se návrat do původního stavu se stejným poločasem, jaký má obměna buněk proximálního tubulu. Přítomnost hydroxypropylbetadexu v přípravku v poměru 1:10 snižuje incidenci a závažnost změn způsobených telavancinem a zeslabuje toxicitu telavancinu vyplývající z jeho příslušnosti ke glykopeptidům.

U psů a potkanů došlo k makrofágové hypertrofii a hyperplazii v mnoha orgánových systémech, které normálně makrofágy obsahují. Ukázalo se, že makrofágy obsahují telavancin a HP-β-CD.

Genotoxicita byla sledována pomocí standardního komplexu *in vitro* a *in vivo* testů. Tyto studie nepodaly žádný důkaz genotoxického potenciálu telavancinu.

Ve varlatech potkanů byla po 13 týdnech léčby pozorována reverzibilní degenerace buněk semenotvorných kanálků. Ve studiích fertility na potkaních samcích byla prokázána po 10týdenním intravenózním podávání telavancinu snížená motilita spermií, snížený počet spermií v nadvarleti a zvýšená frekvence výskytu abnormálních spermií. Fertilita snížena nebyla. V další, 6týdenní studii, byly v nadvarletech pozorovány odloučené zárodečné testikulární buňky, což naznačuje poškození varlat, a dále účinky na kvalitu a kvantitu spermií. Oba účinky byly do 8 týdnů reverzibilní. Potenciální riziko u člověka není známo (viz bod 4.6).

U potkanů a psů byla také zaznamenána vakuolizace buněk epitelu nadvarlete a tento nálezn se neukázal jako reverzibilní po 4 týdnech. Vakuolizace je považována za cytoprotektivní reakci, která není spojena s funkčním poškozením.

Ve studiích embryofetálního vývoje byly pozorovány účinky na vývoj končetin a prstů u potkanů, králíků a miniprasat. Ve studii embryofetálního vývoje na potkanech byla ve skupině s vysokou dávkou pozorována dilatace laterálních mozkových komor. Ve studiích prenatalního a postnatálního vývoje byl prokázán nárůst počtu mrtvě narozených štěňat (viz bod 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex (poměr obsahu telavancinu a hydroxypropylbetadexu je 1:10 (w/w))
Mannitol (E421)
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E524)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E507)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky než s těmi, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti prášku v původním obalu: 4 roky

Doba použitelnosti rekonstituovaného koncentrátu: Rekonstituovaný koncentrát lze natanc použít okamžitě poté, co byl připraven.

Doba použitelnosti naředěného přípravku:

Chemická i fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku a naředěného roztoku v infuzním vaku byla doložena po dobu 24 hodin při uchovávání chladniče (2 °C - 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek v původním obalu:

Uchovávejte v chladniče (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněné injekční lahvičky třídy I s pryžovou zátkou a hliníkovým/plastovým flip-off uzávěrem.

Velkosti balení:

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička o objemu 30 ml obsahující 250 mg telavancinu

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička o objemu 50 ml obsahující 750 mg telavancinu

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím musí být prášek rekonstituován a vzniklý koncentrát ihned dále naředěn.

Pouze pro jednorázové použití.

Příprava rekonstituovaného koncentrátu

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah injekční lahvičky obsahující 250 mg telavancinu musí být rekonstituován v 15 ml buď 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy na injekci nebo vody na injekci nebo 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekci, aby vznikla koncentrace přibližně 15 mg/ml (celkový objem přibližně 17 ml).

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah injekční lahvičky obsahující 750 mg telavancinu musí být rekonstituován ve 45 ml buď 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy na injekci nebo vody na injekci nebo 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekci, aby vznikla koncentrace přibližně 15 mg/ml (celkový objem přibližně 50 ml).

Pokud vakuum nezpůsobí natažení rozpouštědla do injekční lahvičky, lahvičku nepoužívejte a zlikvidujte.

K rekonstituci přípravku VIBATIV se musí použít aseptická technika. Po přidání buď 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy na injekci nebo vody na injekci nebo 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekci se obsah injekční lahvičky promíchá jemným kroužením, aby se usnadnila rekonstituce.

Rekonstituce netrvá déle než 5 minut u lahvičky obsahující 250 mg resp. déle než 10 minut u lahvičky obsahující 750 mg.

V míchání je třeba pokračovat, dokud není obsah lahvičky zcela rozpuštěn a bez viditelných částic.

Vzhled rekonstituovaného koncentrátu

Rekonstituovaný přípravek VIBATIV je čirý, bezbarvý až olovede růžový roztok. Během rekonstituce může vzniknout pěna, která po odstátí zmizí.

Příprava konečného naředěného roztoku pro infuzi

Rekonstituovaný koncentrát musí být před použitím dále naředěn.

K výpočtu objemu rekonstituovaného přípravku VIBATIV potřebného k přípravě jedné dávky lze použít následující vzorec:

Dávka telavancinu (mg) = 10 mg/kg nebo 7,5 mg/kg x tělesná hmotnost pacienta (kg)

Objem rekonstituovaného roztoku (ml) = dávka telavancinu (mg) / 15 (mg/ml)

Pro dávky 150 – 800 mg je nutno příslušné množství rekonstituovaného koncentrátu před podáním infuze dále naředit ve 100–150 ml. Dávky nižší než 150 mg nebo vyšší než 800 mg se dále ředí tak, aby vznikl infuzní roztok s koncentrací 0,6 – 8 mg/ml. Roztoky vhodné k ředění jsou následující: 5% (50 mg/ml) roztok glukózy na injekci, 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci nebo Ringerův laktátový roztok na injekci. Ředění je nutno provést za aseptických podmínek.

Roztok je třeba před podáním prohlédnout, zda se v něm nevyskytují částice nebo nedošlo k barevným změnám. Roztok je možné podat jen pokud je čirý a neobsahuje částice.

Likvidace

Libýkoli nepoužitý roztok zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theravance Biopharma Ireland Limited
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor
D04 C5Y6
Dublin 4, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/11/705/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. září 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 26 květen 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky, <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Biotech Services International Limited
Biotech House
Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EUPD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky..

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významných milníků (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci získá před uvedením na trh souhlas národní registrační autority příslušného členského státu s formátem a obsahem Příručky pro zdravotnické pracovníky.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni lékaři, u kterých se předpokládá předepisování nebo používání přípravku Vibativ obdrželi edukační sadu pro zdravotnické pracovníky s následujícím obsahem:

- Souhrn údajů o přípravku
- Informace pro pacienta
- Příručka pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčové informace:

- U přípravku Vibativ existuje riziko nefrotoxicity včetně zvýšeného rizika úmrtí u pacientů s preexistujícím akutním selháním ledvin a je proto kontraindikován u pacientů s preexistujícím akutním selháním ledvin a u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min, včetně pacientů léčených hemodialýzou. Současně s jinými nefrotoxickými léčivými přípravky má být Vibativ používán s opatrností.
- V indikaci komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání byl poměr prospěchu a rizika vyhodnocen Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) jako negativní; Vibativ se proto v této a jiných neschválených indikacích nemá podávat.
- U pacientů je třeba zhodnotit a monitorovat úroveň renálních funkcí a počáteční dávku i další úpravy dávkování je nutno vypočítat podle hodnoty clearance kreatininu.
- Existuje potenciální riziko teratogenity a Vibativ je kontraindikován během těhotenství. U žen ve fertilním věku musí být před podáním telavancinu vyloučeno těhotenství a tyto ženy musí během léčby žít účinnou antikoncepci.
- Musí být vysvětlen účel a způsob použití kontrolního lepicího štítku pro předepisujícího lékaře, který je součástí balení přípravku a který slouží k dokumentaci vyšetření těhotenství před podáním přípravku.
- Musí být vysvětlena existence a rozsah registru těhotných a podrobnosti zahrnování pacientek do tohoto registru.
- Existuje riziko prodloužení QTc intervalu a Vibativ proto má být jen s opatrností podáván pacientům užívajícím léčivé přípravky prodlužující QT interval.
- Existuje riziko reakcí spojených s podáním infuze včetně „syndromu rudého muže“.
- Bylo identifikováno riziko ototoxicity a pacienty, u kterých je příznak známky ototoxicity objeví a také pacienty užívající ototoxické léčivé přípravky, je třeba pečlivě vyšetřit a dále sledovat.
- Zdravotníci pracovníci si mají být vědomi, že podání přípravku Vibativ může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů koagulace a kvalitativních a kvantitativních testů bílkovin v moči.
- Je třeba informovat pacienty o důležitých rizicích spojených s léčbou přípravkem Vibativ a vhodnými opatřeními při používání přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni lékaři, u kterých se předpokládá předepisování nebo používání přípravku Vibativ obdrželi Informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC letter), jehož text je přílohou posouzení Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHPM). Držitel rozhodnutí o registraci získá souhlas národní registrační autority s plánem komunikace prostřednictvím dopisu pro zdravotnické pracovníky (DHPC letter) pro členský stát, ve kterém bude dopis distribuován.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Bude provedena retrospektivní poregistrační studie bezpečnosti (PASS) s cílem dále upřesnit bezpečnostní profil telavancinu používaného v běžném klinickém prostředí. Shromažďované informace mají zahrnovat údaje o renálním poškození, úmrtích (s posouzením kauzality), kardiálních onemocněních, jaterních a hepatobiliárních chorobách, o tinitu a ztrátě sluchu, míře dodržování SPC a použití mimo schválené indikace. Konečná verze protokolu poregistrační studie bezpečnosti bude předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHPM) nejpozději do 30. dubna 2014. Údaje o náběru pacientů budou hlášeny současně s periodicky aktualizovanými zprávami o bezpečnosti (PSUR). Průběžné výsledky analýzy budou hlášeny od začátku května 2015. Konečné výsledky studie a nové zhodnocení poměru přínosu a rizika přípravku Vibativ mají být předloženy Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHPM) nejpozději do 31. prosince 2017.	Konečné výsledky studie do 31. prosince 2017

Držitel rozhodnutí o registraci bude dále monitorovat aktivitu telavancinu a mikrobiální rezistenci ve srovnání s ostatními látkami, a to prostřednictvím dlouhodobého programu sledování rezistence. V rámci sítě sledování v Evropě, USA, Latinské Americe a pacifické oblasti Asie má být do studie zahrnuto alespoň 10 000 grampozitivních izolátů ročně. Výsledky budou hlášeny Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHPM) jedenkrát ročně a konečná zpráva bude předložena nejpozději do 31. května 2017.	Konečné výsledky studie do 31. května 2017
--	---

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
telavancinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje telavancinum 250 mg (jako telavancini hydrochloridum) .
Po rekonstituci obsahuje 1 ml telavancinum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Hydroxid sodný (E524)
Kyselina chlorovodíková (E507)

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
250 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE TO POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Theravance Biopharma Ireland Limited
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor
D04 C5Y6
Dublin 4, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/705/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BALÍČKOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – ocüvč dně í přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
telavancinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje telavancinum 750 mg (jako telavancini hydrochloridum). Po rekonstituci obsahuje 1 ml telavancinum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Hydroxid sodný (E524)
Kyselina chlorovodíková (E507)

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
750 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE TO POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Theravance Biopharma Ireland Limited
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor
D04 C5Y6
Dublin 4, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/705/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – ocůvč dně í přijato.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO PACIENTA

VIBATIV 250 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

VIBATIV 750 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

telavancinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je VIBATIV a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete VIBATIV používat
3. Jak se VIBATIV používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak VIBATIV uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je VIBATIV a k čemu se používá

VIBATIV obsahuje léčivou látku telavancin, což je antibiotikum ze skupiny glykopeptidů. VIBATIV se používá k léčbě dospělých pacientů s plicní infekcí, která se rozvinula při pobytu v nemocnici, a to včetně pacientů na umělé plicní ventilaci, pokud je známo nebo existuje předpoklad, že tato infekce byla způsobena bakterií zvanou methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Používá se pouze v případech, kdy je možno bakterie, které způsobily Vaši infekci, telavancinem usmrtit. VIBATIV se může používat, jen pokud nejsou jiná antibiotika vhodná.

Pokud Vaši infekci způsobily ještě jiné bakterie, Váš lékař Vám možná společně s přípravkem VIBATIV předepíše ještě další antibiotika.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete VIBATIV používat

Nepoužívejte VIBATIV

jestliže jste alergický(á) na telavancin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)

- pokud máte závažné problémy s ledvinami nebo jste léčeni hemodialýzou
- pokud jste těhotná

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku VIBATIV se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- pokud máte problémy s ledvinami. Váš lékař se možná rozhodne snížit dávku přípravku VIBATIV a bude Vás během léčby pečlivěji sledovat. Lékař se také může rozhodnout, že tento přípravek pro Vás není vhodný.

- pokud u Vás existuje zvýšené riziko rozvoje poruchy funkce ledvin nebo pokud užíváte jiné léky, které mohou mít na funkci ledvin vliv. Váš lékař Vás upozorní, pokud je to Váš případ a možná se rozhodne Vás během léčby pečlivěji sledovat.

- pokud se u Vás objeví kožní reakce po podání přípravku. Váš lékař se možná rozhodne upravit rychlost podávání infuze.
- pokud máte alergii na antibiotika, jako je vankomycin. V takovém případě okamžitě informujte lékaře.
- pokud trpíte srdeční poruchou. Pokud je to Váš případ, informujte ihned svého lékaře.
- pokud si všimnete změny sluchu. V takovém případě to ihned sdělte lékaři. Lékař bude možná během léčby sledovat stav Vašeho sluchu. Ušní šelest a hluchota jsou možné nežádoucí účinky
- zatímco antibiotika včetně přípravku VIBATIV bojují proti některým bakteriím, jiné bakterie a plísňe mohou růst dále. Tento stav se nazývá přerůstání. Lékař vás bude sledovat z hlediska jiných možných infekcí a léčit je, pokud to bude třeba.
- pokud se u Vás objeví průjem během léčby nebo krátce po ní. Pokud se to přihodí, informujte ihned lékaře. Neužívejte žádný lék proti průjmu, aniž byste se předem s lékařem poradili.
- pokud trpíte více než jednou infekcí. Váš lékař Vás bude léčit, jak bude třeba.

Děti a dospívající

Telavancin nemají používat děti a dospívající do 18 let.

Další léčivé přípravky a VIBATIV

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Telavancin může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, kterými se vyšetřuje srážlivost krve. Výsledky testu tak mohou svědčit pro špatnou krevní srážlivost, ačkoli je všechno v pořádku. Informujte Vašeho lékaře, že je Vám podáván VIBATIV.

Telavancin může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů na stanovení bílkoviny v moči. Informujte Vašeho lékaře, že je Vám podáván VIBATIV.

Těhotenství a kojení

Telavancin se nesmí používat v těhotenství. Pokud jste těhotná, máte podezření na těhotenství nebo se snažíte otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Během léčby přípravkem VIBATIV musíte používat účinnou antikoncepci.

Není známo, zda se telavancin u člověka vylučuje do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem, než začnete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

VIBATIV může způsobit nežádoucí účinky jako závratě, ospalost, zmatenost nebo rozmazané vidění, které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku VIBATIV

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, je tedy považován za přípravek „bez obsahu sodíku“.

3. Jak se VIBATIV používá

VIBATIV Vám bude obvykle podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Dávkování bude záviset na tom, kolik vážíte. Dávka pro dospělé (od 18 let) je 10 miligramů (mg) na jeden kilogram (kg) tělesné hmotnosti a je podávána jednou denně. Tato dávka se podává jako infuze (kapáním do žíly) během asi 60 minut.

Pokud Vám dobře nefungují ledviny nebo pokud máte nadváhu, dávka může být snížena.

Léčba trvá obvykle 7 až 21 dní. O tom, jak dlouho budete léčen(a), rozhodne lékař.

Jestliže jste použil(a) více přípravku VIBATIV, než jste měl(a)

Pokud Vám bylo podáno více přípravku VIBATIV než mělo, zvyšuje se pravděpodobnost, že se u Vás objeví následující nežádoucí účinky: poruchy chuti, nevolnost, zvracení, reakce v místě vpichu infuze, bolest hlavy, vyrážka, zčervenání kůže v horní polovině těla. Pokud k tomu dojde, bude podávání telavancinu zastaveno a lékař zkontroluje vaše ledvinové funkce.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

VIBATIV může způsobovat následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: může postihnout více než 1 z 10 léčených pacientů

- poruchy chuti
- pocit na zvracení

Časté: může postihnout až 1 z 10 léčených pacientů

- plísňové infekce
- nespavost
- bolest hlavy; závratě
- zácpa; průjem; zvracení
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- svědění; vyrážka
- onemocnění ledvin; abnormální funkční testy ledvin; zpeněná moč
- únava, zimnice

Méně časté: může postihnout až 1 ze 100 léčených pacientů

- střevní bakteriální infekce, infekce močových cest
- anémie; změny v počtu bílých krvinek; změny v počtu krevních destiček
- alergické reakce
- snížená chuť k jídlu; změny hladiny glukózy v krvi; změny hladiny draslíku a hořčíku v krvi
- neklid; úzkost; zmatenost; deprese
- ztráta chuti; snížená abnormální hmatové vjemy, poruchy čichu, spavost, chvění
- podráždění oka; rozmazané vidění
- ušní šelest
- bolest na hrudi; selhání srdce; abnormální srdeční rytmus a tepová frekvence
- rávaly; vysoký nebo nízký tlak; zánět žil
- dušnost; škytavka; ucpaný nos; bolest v krku
- bolest břicha; sucho v ústech; poruchy trávení; nadýmání; snížená citlivost v ústech
- zánět jater
- zčervenání kůže, otok obličeje; pocení; kopřivka
- bolest kloubů; bolest v zádech; křeče ve svalcích; bolest ve svalcích
- bolestivé močení; krev v moči; snížená tvorba moči; časté močení; abnormální zápach moči
- nedostatek energie; podráždění v místě vpichu; celková nevolnost; nepříjemný pocit na hrudi; otoky dolních končetin; bolest; horečka; zrudnutí horní části těla
- abnormální výsledky testů krevní srážlivosti

Vzácné: může postihnout více až 1 z 1000 léčených pacientů

- hluchota

Není známo: z dostupných údajů nelze určit frekvenci výskytu

- těžké alergické reakce (anafylaktické reakce). První příznaky těžké alergické reakce mohou zahrnovat kožní otoky, otoky obličeje a/nebo hrdla a/nebo problémy s dýcháním. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, musíte okamžitě informovat lékaře nebo sestru

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete také hlásit přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak VIBATIV uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabici za symbolem EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C- 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co VIBATIV obsahuje

Jedna injekční lahvička obsahuje telavancinum 250 mg nebo 750 mg (jako telavancini hydrochloridum). Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrovaného roztoku telavancinu 15 mg. Pomocnými látkami jsou hydroxypropylbetadex, mannitol (E421), hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH) a kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH).

Jak VIBATIV vypadá a co obsahuje toto balení

VIBATIV prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se dodává jako injekční lahvička z čirého skla o objemu 30 ml nebo 50 ml s pryžovou zátkou a hliníkovým/plastovým flip-off uzávěrem. Lahvička obsahuje bílý až bledě růžový prášek.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička o objemu 30 ml obsahující 250 mg telavancinu

1 injekční lahvička o objemu 50 ml obsahující 750 mg telavancinu

Držitel rozhodnutí o registraci

Theravance Biopharma Ireland Limited
Connaught House 1, Burlington Road, Fourth Floor
D04 C5Y6
Dublin 4, Irsko

Výrobce

Biotech Services International Limited
Biotech House
Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Způsob podání:

Před podáním intravenózní infuzí vlastní infuzní linkou nebo Y-kanylou po dobu 60 minut musí být VIBATIV rekonstituován a pak dále naředěn. Nesmí být podáván jako bolusová injekce.

K výpočtu objemu rekonstituovaného přípravku VIBATIV potřebného k přípravě jedné dávky lze použít následující vzorec:

Dávka telavancinu (mg) = 10 mg/kg (nebo 7,5 mg/kg) x tělesná hmotnost pacienta (kg)

Objem rekonstituovaného roztoku (ml) = dávka telavancinu (mg) / 15 (mg/ml)

Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento lék nesmí být mísen s jinými léky.

Doba použitelnosti

Doba použitelnosti rekonstituovaného koncentrátu: Rekonstituovaný koncentrát je nutno použít okamžitě poté, co byl připraven.

Doba použitelnosti naředěného přípravku: Chemická i fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku a naředěného roztoku v infuzním vaku byla doložena po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C - 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím musí být prášek rekonstituován a výsledný koncentrát následně zředěn.

Rekonstituce (VIBATIV 250 mg v injekční lahvičce)

Obsah injekční lahvičky obsahující 250 mg telavancinu musí být rekonstituován v 15 ml buď 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy na injekci nebo vody na injekci nebo 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekci, aby vznikla koncentrace přibližně 15 mg/ml (celkový objem přibližně 17 ml).

Rekonstituce (VIBATIV 750 mg v injekční lahvičce)

Obsah injekční lahvičky obsahující 750 mg telavancinu musí být rekonstituován v 45 ml buď 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy na injekci nebo vody na injekci nebo 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekci, aby vznikla koncentrace přibližně 15 mg/ml (celkový objem přibližně 50 ml).

Pokud vakuum nezpůsobí natažení rozpouštědla do injekční lahvičky, lahvičku nepoužívejte a zlikvidujte.

rekonstituci přípravku VIBATIV se musí použít aseptická technika. Po přidání buď 5% (50 mg/ml) roztoku glukózy na injekci nebo vody na injekci nebo 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekci se obsah injekční lahvičky promíchá jemným kroužením, aby se usnadnila rekonstituce.

Rekonstituce netrvá déle než 5 minut u lahvičky obsahující 250 mg.

Rekonstituce netrvá déle než 10 minut u lahvičky obsahující 750 mg.

V míchání je třeba pokračovat, dokud není obsah lahvičky zcela rozpuštěn a bez viditelných částic.

Vzhled rekonstituovaného koncentrátu

Rekonstituovaný přípravek VIBATIV je čirý, bezbarvý až bledě růžový roztok. Při něm rekonstituce může vzniknout pěna, která se po odstátí rozptýlí.

Příprava konečného naředěného roztoku pro infuzi

Rekonstituovaný koncentrát musí být před použitím dále naředěn.

Pro dávky 150 – 800 mg je nutno příslušné množství rekonstituovaného roztoku před podáním infuze dále naředit ve 100–250 ml. Dávky nižší než 150 mg nebo vyšší než 800 mg se dále ředí tak, aby vznikl infuzní roztok o koncentraci 0,6 – 8 mg/ml. Roztoky vhodné k ředění jsou následující: 5% (50 mg/ml) roztok glukózy na injekci, 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci nebo Ringerův laktátový roztok na injekci. Ředění je nutno provést za aseptických podmínek.

Roztok je třeba před podáním prohlédnout, zda se v něm nevyskytují částice nebo nedošlo k barevným změnám. Roztok je možné podat, jen pokud je čirý a neobsahuje částice.

Likvidace

Pouze pro jednorázové použití. Jakýkoli nepoužitý roztok zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.