

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 250 mg telavancin (som hydrochlorid).

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 750 mg telavancin (som hydrochlorid).

Efter rekonstitution indeholder hver ml 15 mg telavancin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

En hvid til svag lyserød hel eller fragmenteret klump.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VIBATIV er indiceret til behandling af voksne med nosokomial pneumoni (NP), herunder respiratorassocieret pneumoni, når infektionen vides eller formodes at være forårsaget af methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV bør kun bruges i situationer, hvor det vides eller formodes, at andre alternativer ikke er egnede (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Officielle vejledninger vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle lægemidler bør tages i betragtning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Det anbefalede dosisregimen er 10 mg/kg, én gang i døgnet, i 7 til 21 dage.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Ældre patienter bør have en telavancindosis, der er justeret efter deres legemsvægt og nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion bør have en startdosis i henhold til den beregnede eller målte kreatininclearance som vist i tabellen nedenfor. Under behandlingen bør dosisjusteringer i henhold til tabellen baseres på beregnet eller målt kreatininclearance hos patienter med klinisk relevante ændringer i nyrefunktionen.

Kreatininclearance * (ml/min)	Doseringsregime
>50	10 mg/kg/døgn
30 - 50	7,5 mg/kg/døgn

*Som beregnet ved anvendelse af Cockcroft-Gaults formel.

Anvendelse til patienter med akut nyresvigt eller kreatininclearance (CrCL) <30 ml/min, herunder patienter som er i hæmodialyse, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Let til moderat nedsat leverfunktion (Child- Pugh klasse B) (se pkt. 5.2) medførte ikke en relevant ændring i telavancins farmakokinetik. Det er derfor ikke nødvendigt med dosisjustering, når telavancin anvendes til personer med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for personer med svært nedsat leverfunktion (Child- Pugh klasse C). Der bør derfor udvises forsigtighed, hvis telavancin anvendes til personer med svært nedsat leverfunktion.

Svært overvægtige patienter

Svært overvægtige patienter (defineret som patienter med BMI >30 kg/m²) bør have en reduceret telavancindosis på 7,5 mg/kg én gang i døgnet (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk patienter

VIBATIVS sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Til intravenøs anvendelse.

VIBATIV skal rekonstitueres og derpå fortyndes yderligere inden intravenøs infusion gennem en til formålet indlagt dropslange eller via sidedrop over 60 minutter. Bolusinjektioner må ikke administreres. For instruktioner om rekonstitution og fortynding se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion, dvs. kreatininclearance (CrCL) <30ml/min, herunder patienter, som er i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Akut nyresvigt (se pkt. 4.4).

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

I de kliniske studier havde patienter med eksisterende akut nyresvigt, der fik telavancin, en forøget risiko for mortalitet. Samlet set var mortaliteten 32/73 (44 %) i telavancingruppen og 16/64 (25 %) i vancomyngruppen, hvorimod mortaliteten hos patienter uden akut nyresvigt ved baseline var henholdsvis 118/678 (17 %) og 124/688 (18 %). Derfor er brugen af telavancin kontraindiceret hos patienter med eksisterende akut nyresvigt og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nyrerelaterede bivirkninger

I de poolede kliniske studier (NP og med komplicerede hud- og vævsinfektioner (cSSTI)) blev der hyppigere rapporteret nyrerelaterede bivirkninger hos patienter, der fik telavancin sammenlignet med vancomycin (henholdsvis 3,8 % vs. 2,2 %). Hos alle patienter, der får telavancin, bør nyrefunktionen (serumkreatinin og urinmængde for oliguri/anuri) overvåges dagligt minimum de første 3-5 dage af behandlingen og derefter hver 48.-72. time. Startdosis og dosisjusteringer under behandlingen bør foretages på basis af den beregnede eller målte kreatininclearance i henhold til doseringsregimet i pkt. 4.2. Hvis nyrefunktionen falder drastisk under behandlingen, skal fordelene ved at fortsætte behandlingen med telavancin vurderes.

Andre faktorer der kan forhøje risikoen for nefrotoksicitet

Der skal udvises forsigtighed, når VIBATIV ordineres til patienter, som samtidig får anden nefrotoksisk medicin, patienter med eksisterende nyresygdom eller med co-morbiditet, kendt for at præ-disponere for nyredysfunktion (fx diabetes mellitus, kongestiv hjersteinsufficiens, hypertension).

Infusionsrelaterede reaktioner

Hurtige intravenøse infusioner med antimikrobielle stoffer af glycopeptidklassen er blevet associeret med "red man syndrome"-lignende reaktioner, herunder rødme af overkroppen, urticaria, kløe eller hududslæt (se pkt. 4.8). Afbrudt infusion eller nedsat infusionshastighed kan medføre, at disse reaktioner ophører. Infusionsrelaterede reaktioner kan begrænses, hvis den daglige dosis bliver tilført over en periode på 1 time.

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, under behandling med telavancin. Disse reaktioner kan være livstruende. Hvis en allergisk reaktion forekommer, skal behandlingen indstilles og passende behandling iværksættes.

Der er rapporteret krydsreaktivitet, inklusive anafylaksi, hos patienter med vancomycinallergi i anamnesen. Der skal udvises forsigtighed, når telavancin ordineres til patienter med tidligere overfølsomhedsreaktioner over for vancomycin. Hvis en allergisk reaktion over for telavancin forekommer, skal lægemidlet seponeres og passende behandling iværksættes.

QTc-forlængelse

Et klinisk QTc studie med telavancindoser på 7,5 og 15 mg/kg over for hjælpestof og en aktiv komparator (400 mg moxifloxacin) viste, at dosering en gang dagligt i 3 dage resulterede i en gennemsnitlig hjælpestof-korrigeret stigning af QTcF på henholdsvis 4,1 og 4,5 millisekunder sammenlignet med en stigning på 9,2 millisekunder observeret med komparator.

Forsigtighed er berettiget, når der udskrives telavancin til patienter, der tager lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet. Forsigtighed er desuden berettiget, når der bruges telavancin til patienter med medfødt langt QT syndrom, kendt forlængelse af QTc-intervallet, inkompenseret hjersteinsufficiens eller svær venstre ventrikulær hypertrofi. Patienter med disse tilstande blev ikke inkluderet i kliniske forsøg med telavancin.

Ototoksicitet

Ligesom ved brug af andre glycopeptider er der rapporteret om ototoksicitet (døvhed og tinnitus) hos patienter, der behandles med telavancin (se pkt. 4.8). De patienter, som udvikler tegn og symptomer på nedsat hørelse eller sygdomme i det indre øre under behandling med telavancin, bør vurderes omhyggeligt og monitoreres (se pkt. 4.8). Patienter, der får telavancin samtidig eller sekventielt med andre medicinprodukter med kendt ototoksisk potentiale, bør monitoreres omhyggeligt, og fordelene ved telavancin skal vurderes, hvis hørelsen forringes.

Superinfektion

Brugen af antibiotika kan fremme overvækst af ikke følsomme mikroorganismer. Hvis der opstår en superinfektion under behandlingen, bør der tages passende forholdsregler.

Antibiotikaassocieret colitis og pseudomembranøs colitis

Antibiotikaassocieret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret med næsten alle antibakterielle lægemidler, inklusive telavancin (se pkt. 4.8), og kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Det er derfor vigtigt at tage denne diagnose i betragtning hos de patienter, som får diarré under eller kort efter behandling.

Samtidig beskyttelse med antibiotika

Telavancin er kun virksomt mod grampositive bakterier (se pkt. 5.1 for information om det antibakterielle spektrum). Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om gramnegative og/eller visse typer af anaerobe bakterier, skal VIBATIV administreres sammen med passende antibakterielle midler.

Særlige patientgrupper

Nokosmiel pneumoni (NP)-studierne ekskluderede kendt eller mistænkt lungesygdom som granulomatøse sygdomme, lungecancer eller andre maligne sygdomme med metastaser til lungerne, cystisk fibrose eller aktiv tuberkulose, *Legionella pneumophila* pneumoni, meningitis, endokarditis eller osteomyelitis, refraktært shock defineret som systolisk blodtryk i liggende stilling <90 mm HG i >2 timer med evidens for hypoperfusion eller behov for høj dosis sympatomimetiske stoffer. Patienter med baseline QTc >500 msec, medfødt lang QT-syndrom, ukompenseret hjerteinsufficiens eller abnorme K⁺ eller Mg²⁺ blodniveauer, som ikke kunne korrigeres, svær neutropeni (absolut neutrofiltal <500/mm³) eller forventet udvikling af svær neutropeni på grund af tidligere eller planlagt kemoterapi, eller med HIV med CD4 tal <100/mm³ i løbet af de sidste 6 måneder blev også ekskluderet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I studier med raske forsøgspersoner blev telavancins farmakokinetik ikke signifikant forandret ved samtidig administration af aztreonam eller piperacillintazobactam. Tilsvarende blev farmakokinetikken af aztreonam eller piperacillintazobactam ikke ændret med telavancin. På grund af deres farmakokinetiske egenskaber forventes der ikke interaktion med andre betalaktamer, clindamycin, metronidazol eller fluoquinoloner.

I et klinisk studie med intravenøs midazolam blev det vist, at gentagne doser af telavancin ikke havde nogen effekt på farmakokinetikken af midazolam, som er et følsomt substrat for CYP3A4. *In vitro*-forsøg indikerer, at telavancin ikke vil påvirke clearance af lægemidler, som metaboliseres af CYP isoformer 1A2, 2C9, 2C19 og 2D6. Eftersom telavancin primært udskilles uomdannet ved renal clearance, og adskillige CYP enzymer er i stand til at metabolisere telavancin, forventes der ingen relevante interaktioner med inhibitorer eller inducere af CYP450 systemet.

På trods af at telavancin ikke interfererer med koagulation, interfererer det med bestemte tests, som anvendes til at monitorere koagulation (se nedenfor), når disse tests udføres ved at anvende prøver udtrukket mellem 0 til 18 timer efter administration af telavancin til patienter, som bliver behandlet én gang i døgnet. Blodprøver til koagulationstests bør samles så tæt som muligt forud for en patients næste telavancindosis, eller det bør overvejes at bruge en test, som ikke påvirkes af telavancin.

Koagulationstests påvirket af telavancin	Koagulationstests upåvirket af telavancin
Internationalt normaliseret ratio	Fuldblod (Lee-White) koagulationstid
Aktiveret partiel tromboplastintid	Ex vivo blodpladeaggregation
Aktiveret koagulationstid	Kromogen faktor Xa test
Koagulation baseret på faktor Xa tests	Funktionel (kromogen) faktor X test
	Blødningstid
	D-dimer
	Fibrin nedbrydningsprodukter

Der er ikke observeret noget tegn på øget blødningsrisiko i kliniske forsøg med telavancin. Telavancin har ingen virkning på blodpladeaggregationen. Endvidere er der ikke set nogen tegn på hyperkoagulationsevne, eftersom raske forsøgspersoner, som fik telavancin, har normale niveauer af D-dimer og fibrin nedbrydningsprodukter.

Telavancin interfererer med såvel kvalitative urinstiks til proteintests som med kvantitative farvetestmetoder (f.eks. pyrogallolrødt molybdat). Mikroalbumintests baseret på immunoassays, som benytter nefelometrisk (turbidimetri) bestemmelse, bliver ikke påvirket og kan anvendes til at monitorere udskillelse af urinprotein under telavancin behandling. Til rutineovervågning af nyrefunktionen anbefales det at bruge serumkreatininkoncentration eller beregnet kreatininclearance.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Brugen af VIBATIV er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Der er ingen data for anvendelse af telavancin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditetsstatus af kvinder i den fertile alder skal bestemmes forud for dosering med telavancin. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen.

Amning

Det er ukendt, om telavancin udskilles i human mælk. Udskillelsen af telavancin i mælk er ikke undersøgt hos dyr. Det skal besluttes, om amning skal fortsætte/ophøre, eller om behandling med telavancin skal fortsætte/ophøre, idet der bør tages højde for fordelene for barnet ved amning i forhold til de terapeutiske fordele af telavancinbehandling for moderen.

Fertilitet

Det er vist, at telavancin forringer sædkvaliteten hos hanrotter (se pkt. 5.3), på trods af der ikke er rapporteret nogen virkning på fertilitet, parring eller tidlig fosterudvikling. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Svimmelhed, søvnighed, forvirring og sløret syn kan forekomme, og VIBATIV kan influere på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I kliniske fase 3 studier, der involverede 1680 patienter (751 og 929 i henholdsvis NP og cSSTI), som fik telavancin som en daglig dosis på 10 mg/kg, blev der rapporteret bivirkninger hos 47,3 % af

patienterne. Som følge af bivirkninger ophørte behandlingen hos 5,0 % af patienterne, som fik telavancin.

De mest almindeligt rapporterede relaterede bivirkninger (forekommer hos >1 % af patienterne) var: svampeinfektion, søvnløshed, smagsforstyrrelser, hovedpine, svimmelhed, kvalme, forstoppelse, diarré, opkastning, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, kløe, hududslæt, akut nyreinsufficiens, forhøjet blodkreatinin, unormal urin (skummende urin), træthed og kuldegysninger.

Tabuleret liste over bivirkninger

Frekvensen af bivirkninger er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i faldende rækkefølge af alvorlighed.

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig:	Svampeinfektion
Ikke almindelig:	Clostridium colitis, urinvejsinfektion

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig:	Anæmi, leukopeni, trombocytæmi, trombocytopeni, forhøjede eosinofiltal, forhøjede neutrofiltal
------------------	--

Immunsystemet

Ikke almindelig:	Hypersensitivitet
Ukendt*	Anafylaksi

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig:	Nedsat appetit, hyperglykæmi, hyperkaliæmi, hypoglykæmi, hypokaliæmi, hypomagnesæmi
------------------	---

Psyriske forstyrrelser

Almindelig:	Søvnløshed
Ikke almindelig:	Agitation, angst, konfus tilstand, depression

Nervesystemet

Meget almindelig:	Smagsforstyrrelser
Almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Ikke almindelig:	Mistet smagssans, migræne, paræstesier, parosmi, søvnighed, tremor

Øjne

Ikke almindelig:	Øjenirritation, sløret syn
------------------	----------------------------

Øre og labyrint

Ikke almindelig:	Tinnitus
Sjælden:	Døvhed

Hjerte

Ikke almindelig:	Angina pectoris, atrieflimmer, bradykardi, medfødt hjerteinsufficiens, elektrokardiogram QT korregeret interval forlænget, palpitationer, sinustakykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikulære ekstrasystoler
------------------	---

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig:	Rødmen, hypertension, hypotension, flebit
------------------	---

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, hikke, tilstoppet næse, smerter i svælg og strubehoved

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme

Almindelig: Forstoppelse, diarré, opkastning

Ikke almindelig: Mavesmerter, mundtørhed, dyspepsi, flatulens, oral hypæstesi

Lever og galdeveje

Almindelig: Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase

Ikke almindelig: Hepatitis

Hud og subkutane væv

Almindelig: Pruritus, hududslæt

Ikke almindelig: Erytem, ansigtsødem, hyperhidrose, urticaria

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Artralgi, rygsmerter, muskelskramper, myalgi

Nyrer og urinveje

Almindelig: Akut nyresvigt, forhøjet kreatinin i blodet, skummende urin ("low level term" (LLT))

Ikke almindelig: Forhøjet urinstof i blodet, dysuri, hæmaturi, mikroalbuminuri, oliguri, pollakisuri, nedsat nyrefunktion, abnorm urinagt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Træthed, kuldegysninger

Ikke almindelig: Asteni, reaktioner på infusionsstedet, utilpashed, ikke hjerterelaterede brystmerter, perifert ødem, ondt, pyreksi, "red man syndrome"

Undersøgelser

Ikke almindelige: Forhøjet international normaliseret ratio

* Baseret på post-marketing-rapporter. Da disse reaktioner er rapporteret fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at estimere frekvensen på en pålidelig måde, hvorfor de kategoriseres med ukendt frekvens.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Hos røde forsøgspersoner, som fik en dosis på 15 mg/kg, blev der set en højere incidens af bivirkninger forbundet med telavancin: smagsforstyrrelser, kvalme, opkastning, rødmen på injektionsstedet, hovedpine, makuløst hududslæt og "red man syndrome".

I tilfælde af overdosering bør telavancin seponeres, og understøttende behandling tilrådes med opretholdelse af glomerulær filtration og omhyggelig monitorering af nyrefunktionen. Efter administration af en enkelt dosis telavancin 7,5 mg/kg til forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet blev ca. 5,9 % af den administrerede dosis af telavancin genfundet i dialysatet efter 4 timers hæmodialyse. Der er dog ingen tilgængelig information vedrørende anvendelse af hæmodialyse til at behandle en overdosis.

Clearance af telavancin ved kontinuerlig venovenøs hæmofiltration (CVVH) blev vurderet i et *in vitro* forsøg. Telavancin blev rensat med CVVH og clearance af telavancin blev forøget med stigende

ultrafiltrationshastighed. Telavancin clearance ved CVVH er dog ikke vurderet i et klinisk studie, og således er den kliniske signifikans af dette fund og brug af CVVH til behandling af en overdosis ikke kendt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, glycopeptid antibiotikum, ATC-kode: J01XA03

Virkningsmekanisme

Telavancin udøver en koncentrationsafhængig baktericid aktivitet mod følsomme grampositive bakterier. Telavancin hæmmer cellevægssyntesen ved at binde sig til senstadipeptidoglycanprækursorer, herunder lipid II, hvilket forhindrer polymeriseringen af prækursoren til peptidoglycan samt efterfølgende tværgående virkninger. Telavancin binder sig også til bakteriemembraner og forårsager depolarisering af membranpotentialet samt en øget membranpermeabilitet, som resulterer i hæmning af protein-, RNA- og lipidsyntesen.

Resistensmekanisme

S. aureus, som udviser høj resistens overfor glycopeptid-antibakterielle stoffer (GRSA), er ikke følsomme overfor telavancin. Der er ingen kendt krydsresistens mellem telavancin og andre non-glycopeptidklasser af antibiotika.

Grænseværdier

Grænseværdier for den mindste hæmmende koncentration (MIC) er som følger:

Patogen	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (inklusive methicillinresistente stammer)	≤0,12

Mikrobiologisk følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information vedrørende resistens er ønskelig især ved behandling af alvorlige infektioner. Om nødvendigt bør der søges ekspertråd, når den lokale prævalens af resistens er således, at anvendeligheden af stoffet ved i det mindste nogle typer infektioner er tvivlsom.

Klinisk virkning og sikkerhed

Telavancin den onstrerede virkning mod methicillinfølsomme *Staphylococcus aureus* (MSSA) og MRSA i to randomiserede, kontrollerede studier hos patienter med nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni. De to studier involverede 751 patienter, som fik telavancin. På trods af *in-vitro* følsomhed er der ikke tilstrækkelige kliniske data til at vurdere virkningspotentialet af telavancin ved infektioner, som er forårsaget af hGISA/GISA (heterogen glycopeptid-intermediat *S. aureus*/glycopeptid-intermediat *S. aureus*).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med telavancin hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved nosokomial pneumoni. Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Telavancin udviser lineær farmakokinetik i doser op til 15 mg/kg administreret som én daglig 60 minutters intravenøs infusion hos raske forsøgspersoner i 7 dage. Den gennemsnitlige maksimale (SD) telavancinkoncentration ($C_{\max}$) er 108 (26) µg/ml ved steady-state ved administration af en daglig dosis på 10 mg/kg indgivet over 1 time ($t_{\max}$). Den falder derefter til et niveau på 8,55 (2,84) µg/ml (C_{24h}). Middel (SD) AUC_{0-24} er 780 (125) µg·time/ml. Telavancin har et lille fordelingsvolumen. Ved en dosis på 10 mg/kg svarer middel V_{ss} på omkring 133 (SD 24) ml/kg efter gentagen dosering til en værdi på ca. 10 l for en person på 75 kg. Disse data antyder, at telavancin ikke distribueres i noget større omfang. Telavancin er et lav-clearance aktivt stof med en middel (SD) CL på 13,1 (2,0) ml/time/kg hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion svarende til en total CL på ca. 1 l/time hos en person på 75 kg. Kombineret med det lille V_{ss} resulterer dette i en $t_{1/2}$ på ca. 8 timer.

Distribution

Det tilsyneladende steady-state fordelingsvolumen af telavancin hos raske, voksne forsøgspersoner var ca. 133 ml/kg.

Human plasmaproteinbinding er ca. 90 %, primært til serumalbumin.

Ved indgivelse af en dosis på 10 mg/kg i 3 på hinanden følgende dage til raske frivillige forsøgspersoner som fik udført bronkoalveolær lavage (BAL) lå koncentrationsratioen i lungeepitel-væskefilm/plasma i intervallet 0,050 til 0,121 over en periode på 4 til 24 timer efter infusionsstart. Der blev observeret højere koncentrationer i alveolære makrofager med ratioer, der varierede mellem 0,360 (ved 4 timer) og 6,67 (ved 24 timer). *In vitro*-forsøg viste, at telavancin ved tilstedeværelse af pulmonære overfladeaktive stoffer bevarede fuld aktivitet.

Biotransformation

In vitro-forsøg har vist, at CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 og 4F12 er i stand til at metabolisere telavancin, hvilket resulterer i en hydroxylation i position 7, 8 og 9 af 2-(decylamino) ethylsidekæden af telavancin.

I et masseliggvægtsforsøg hos mandlige forsøgspersoner med anvendelse af radioaktivt mærket telavancin blev 3 hydroxylerede metabolitter identificeret, hvor den dominerende metabolit (THR-651540) udgjorde <10 % af radioaktiviteten i urinen og <2 % af radioaktiviteten i plasma.

I raske, unge voksne blev tre hydroxylerede metabolitter identificeret efter infusion af telavancin. AUC for den dominerende metabolit svarede til ca. 2-3 % af telavancins AUC.

Elimination

Renal udskillelse er den vigtigste eliminationsvej for telavancin hos mennesker. Efter infusion af radioaktivt mærket telavancin hos raske, unge voksne gen fandt man ca. 76 % af den indgivne dosis i urinen og mindre end 1 % af dosis blev gen fundet i fæces (opsamlet i op til 9 dage), baseret på total radioaktivitet. Telavancin bliver hovedsagelig udskilt uomdannet, hvilket udgør ca. 82 % af den totale mængde, der gen findes i urinen i løbet af 48 timer. Eliminationshalveringstiden i forsøgspersoner med normal nyrefunktion er ca. 8 timer.

Eftersom renal udskillelse er den primære eliminationsvej, er det nødvendigt med dosisjustering hos patienter med kreatininclearance på 30-50 ml/min (se pkt. 4.2).

Specielle populationer

Ældre

Der er ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af telavancin hos raske ældre og raske unge forsøgspersoner. Analyser af farmakokinetiske data for patientpopulationer viste

ikke nogen relevant alderseffekt på farmakokinetikken. Derfor er en dosisjustering ikke nødvendig hos ældre patienter undtagen hos dem, der har en kreatininclearance på 30-50 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af telavancin hos patienter under 18 år er ikke fastslået (se pkt. 4.2).

Køn

Der er ikke observeret klinisk signifikante kønsrelaterede forskelle i telavancins farmakokinetik. Dosisjustering på baggrund af køn er derfor ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre (middel (SD)) efter administration af en enkelt dosis telavancin på 7,5 mg/kg til frivillige med varierende grad af nyrefunktion er anført nedenfor.

	Normal	Grad af nedsat nyrefunktion			ESRD ^a
		Mild	Moderat	Svær	
CrCL (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	-
C _{max} (µg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (µg · time/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
T _{1/2} (time)	6,90 (0,6)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (µg /time/ml)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (2,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD= End-Stage Renal Disease opretholdt med hæmodialyse

^b Baseline middel kreatininclearance beregnet efter Cockcroft-Gaults ligning

Effekten af nedsat nyrefunktion på telavancins farmakokinetik er blevet evalueret i to kliniske farmakologistudier i raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion og forsøgspersoner med mild til svær nedsat nyrefunktion. Begge studier viste konsistent, at arealet under kurven (AUC) for telavancin, men ikke den maksimale plasmakonzentration (C_{max}), stiger med faldende nyrefunktion. Ændringerne i AUC bliver kun klinisk relevante hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion. Derfor kan den samme dosis på 10 mg/kg/døgn bruges til patienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion. For at sikre en sammenlignelig eksponering hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion bør dosis nedsættes til 7,5 mg/kg/døgn.

Anbefalinger vedrørende dosisjustering findes under pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt dosis telavancin på 10 mg/kg var telavancins farmakokinetik hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse B) den samme som den, der blev observeret hos forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der kræves ingen justering af dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Telavancins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C).

Svært overvægtige patienter

En populationsfarmakokinetisk analyse hos raske voksne forsøgspersoner (uden infektion) viste, at BMI (*body mass index*) ved *baseline* har indvirkning på telavancins farmakokinetik. Eksponeringen for telavancin øges med stigende BMI, og for hver stigning i BMI på 10 enheder vurderes det, at plasmaeksponeringen øges med op til 25 %. Dosis skal justeres hos svært overvægtige patienter med BMI >30 kg/m² (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lægemidler med telavancin, som indeholder hjælpestoffet hydroxypropylbetadex (HP-β-CD), inducerede bivirkninger i dyreforsøg ved plasmakoncentrationer, der var på samme niveau som niveauet ved klinisk eksposition og med mulig relevans for klinisk brug.

Lever, nyrer, makrofager og testikler blev identificeret som målorganer for toksicitet hos dyr. I leveren observeredes reversibel degenerering/nekrose af hepatocytter efter en behandlingsperiode på 13 uger eller længere, hvilket var forbundet med øget serum-AST og -ALT hos rotter og hunde.

Virkningerne på nyrerne forekom efter en behandlingsperiode på mindst 4 uger og var en kombination af tubulær skade og tubulær epitelial vakuolisering. Den tubulære skade var karakteriseret ved degenerering og nekrose af proximale tubulære celler og blev forbundet med stigninger i BUN og kreatinin, som når et maksimum på 2 gange kontrolværdierne ved de højeste doser. Den tubulære skade var reversibel, men ikke alle dyr havde opnået fuld restitution 4 uger efter endt behandling.

Vakuolisering af tubulært epitel var en almindelig observation hos dyr, som blev behandlet med lægemidler indeholdende telavancin og med hjælpestoffet (HP-β-CD). Ved højere doser eller langvarige behandlinger forekom også vakuolisering af urinvejsepitel i blæren. Vakuolisering blev ikke forbundet med nedsat nyrefunktion men var ikke reversibel efter 4 ugers restitution. Vakuolisering anses for at repræsentere en cellebeskyttende faktor og forventes at revertere med den samme halveringstid som turnover-tiden af de proximale tubulære celler. Tilstedeværelsen af hydroxypropylbetadex i formuleringen i forholdet 1:10 reducerer forekomsten og sværhedsgraden af de ændringer, der forårsages af telavancin, og svækker den glycopeptid-lignende toksicitet af telavancin.

Systemisk makrofag hypertrofi og hyperplasi forekom hos rotter og hunde i mange organsystemer, som normalt indeholder makrofager. Det blev vist, at makrofagerne indeholdt telavancin og HP-β-CD.

Genotoksicitet blev undersøgt med en standard *in vitro* og *in vivo* testrække. Forsøgene viste ingen evidens for genotoksisk potentiale af telavancin.

Efter 13 ugers behandling blev der observeret reversibel seminiferus tubulær degeneration i testiklerne hos rotter. Fertilitetsstudier hos hanrotter faldt sædmotiliteten og det epididymale sædtal, ligesom en øgning i frekvensen af abnorm sæd blev vist efter 10 uger intravenøs administration af telavancin. Fertiliteten var upåvirket. I et andet studie blev dosering over 6 uger forbundet med døde testikelkønsceller i epididymen, hvilket indikerer testikelskader og virkninger på sædkvalitet og -kvantitet blev observeret. Begge dele var reversible efter en restitutionperiode på 8 uger. Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke (se pkt. 4.6).

Hos rotter og hunde blev vakuolisering af testiklernes tubulære epitel også bemærket, og dette fund viste ikke reversibilitet efter en restitutionsperiode på 4 uger. Vakuolisering anses for at være en cellebeskyttende faktor, som ikke er forbundet med funktionel forringelse.

I embryo-føtale udviklingsstudier blev misdannelser af poter, klove og lemmer observeret hos rotter, koner og minigrise. I det embryo-føtale udviklingsstudie med rotter observeredes dilatation af de laterale ventrikler i hjernen hos højdosis-gruppen. I disse præ- og postnatale studier sås et øget antal dødfødte unger (se pkt. 4.3).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hydroxypropylbetadex: forholdet mellem telavancin og hydroxypropylbetadex er 1:10 (w/w)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (til pH justering) (E524)
Saltsyre (til pH justering) (E507)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater end dem, som er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for pulver i salgsbeholdning: 4 år.

Opbevaringstid for rekonstitueret koncentrat: Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes straks efter tilberedning.

Opbevaringstid for fortyndet produkt: Kemisk og fysisk stabilitet under brug af både den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning i infusionsposser er vist at være 24 timer i køleskab (2 °C–8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Anvendes opløsningen ikke med det samme, har brugeren ansvar for opbevaringstid under brug, hvilket normalt ikke bør være længere end 24 timer ved 2 °C–8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver i salgsbeholdning: Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre kasse for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede eller fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af klart tyndt glas med gummiprop og aluminium/plastik flip-off låg.

Pakningsstørrelser:

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas på 30 ml med 250 mg telavancin.

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas på 50 ml med 750 mg telavancin

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Før brug skal pulveret rekonstitueres, og det opnåede koncentrat skal straks derefter fortyndes yderligere.

Til engangsbrug.

Tilberedning af det rekonstituerede koncentrat

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af hætteglasset med 250 mg telavancin skal rekonstitueres med 15 ml enten dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at opnå en koncentration på ca. 15 mg/ml (samlet volumen ca. 17 ml).

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af hætteglasset med 750 mg telavancin skal rekonstitueres med 45 ml enten dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at opnå en koncentration på ca. 15 mg/ml (samlet volumen ca. 50 ml).

Kassér hætteglasset, hvis et vakuum ikke trækker fortyndingsmidler op i hætteglasset.

Der bør anvendes aseptisk teknik til at rekonstituere VIBATIV. Efter tilførsel af enten dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, blandes indholdet i hætteglasset ved at svinge hætteglasset forsigtigt rundt for at lette rekonstitutionen.

Rekonstitutionstiden er normalt ikke mere end 5 minutter for hætteglasset med 250 mg, og ikke mere end 10 minutter for hætteglasset indeholdende 750 mg.

Blanding forsætter indtil indholdet i hætteglasset er fuldstændig opløst, og opløsningen ved visuel inspektion er fri for partikler.

Udseende af det rekonstituerede koncentrat

En rekonstitueret VIBATIV opløsning er en klar, farveløs til svag lyserød opløsning. Skum kan forekomme under rekonstitution, men det vil opløses ved henstand.

Tilberedning af færdig fortyndet opløsning til infusion

Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes yderligere før administration.

Følgende formel kan anvendes til at beregne volumen af den rekonstituerede VIBATIV opløsning, som er nødvendig for at tilberede en dosis:

Telavancindosis (mg) = 10 mg/kg (eller 7,5 mg/kg) x patientens vægt (i kg)

Volumen af rekonstitueret koncentrat (ml) = telavancindosis (mg)/15 (mg/ml)

Til doser på 150 mg til 800 mg skal et passende volumen af det rekonstituerede koncentrat fortyndes yderligere i 100 til 250 ml før infusion. Doser på mindre end 150 mg eller større end 800 mg bør yderligere fortyndes til et volumen, som giver en endelig koncentration på 0,6 til 8 mg/ml. Egnede infusionsopløsninger omfatter: dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringer-laktat injektionsvæske, opløsning. Fortyndingen skal foretages under aseptiske forhold.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Opløsningen bør kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Destruktion

Ikke anvendt opløsning kasseres.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/11/705/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. september 2011
Dato for seneste fornyelse: 26. maj 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSFULDADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Biotec Services International Limited
Biotec House
Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT

Det Forenede Kongerige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsættes i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal forud for lancering i medlemsstaterne være enig med den national, kompetente myndighed om form og indhold af vejledningen til sundhedspersonale.

Medlemsstaterne skal sikre, at MAH tildeler alle læger, som forventes at ordinere eller anvende Vibativ, en uddannelsespakke indeholdende:

- Produktresume
- Indlægsseddel
- Vejledning til sundhedspersonale

Vejledningen til sundhedspersonalet bør indeholde følgende centrale budskaber:

- At Vibativ giver risiko for nefrotoksicitet, herunder øget risiko for dødelighed hos patienter med allerede eksisterende akut nyresvigt, og er derfor kontraindiceret hos patienter med allerede

eksisterende akut nyresvigt og hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min, herunder patienter i hæmodialysebehandling. Vibativ bør anvendes med forsigtighed sammen med andre nefrotoksiske medicinprodukter.

- At den videnskabelige komite for medicin til mennesker (CHMP) vurderede balancen mellem risk/benefit for indikationen komplicerede hud og bløddelsinfektioner som negativ. Vibativ bør derfor ikke anvendes til denne eller andre indikationer, som ikke er godkendt.
- At patienternes nyrefunktion bør vurderes og overvåges, og at initialdosis og dosistilpasning bør beregnes på baggrund af kreatininclearance.
- At der er en potentiel risiko for teratogenicitet, og at Vibativ er kontraindiceret under graviditet. Graviditetsstatus hos kvinder i den fødedygtige alder skal fastslås før dosering af telavancin, og at kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv antikonception under behandlingen.
- Formålet med og anvendelsen af lægens tjeklistemærkat i pakningen til dokumentation af den fastslåede graviditetsstatus inden dosering.
- Eksistensen af og omfanget af graviditetsregisteret og detaljer om hvordan patienterne kommer ind i det.
- Der er en risiko for en forlængelse af QTc, og at Vibativ bør anvendes med forsigtighed til patienter, der tager medicinprodukter, som er kendt for at forlænge QT-intervallet.
- At der er en risiko for infusionsrelaterede reaktioner, herunder 'red man syndrome'-lignende reaktioner.
- At der er en identificeret risiko for ototoksicitet, og patienter, der udvikler tegn eller symptomer på ototoksicitet, eller patienter, der får andre medicinprodukter med ototoksisk potentiale, bør omhyggeligt evalueres og overvåges.
- Sundhedspersonalet skal være opmærksom på, at anvendelse af Vibativ kan interferere med visse koagulations-laboratorieprøver og kvalitative og kvantitative urinproteinprøver.
- Nødvendigheden af at rådgive patienterne om vigtige risici ved behandling med Vibativ og passende forholdsregler ved brug af dette lægemiddel.

Medlemsstaterne skal sikre, at MAH sender et brev med direkte information (DHPC), hvor brevets tekst er vedhæftet CHMP-vurderingen, til alle læger, som forventes at ordinere eller anvende Vibativ. Medlemsstaterne skal være enige med MAH om kommunikationsplanen for DHCP-brevet.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Et retrospektivt studie med skematisk gennemgang af sikkerheden efter markedsføring (post authorisation safety study, PASS) skal gennemføres for yderligere, at beskrive bivirkningsprofilen for telavancin ved klinisk brug. Information som skal registreres inkluderer data vedrørende nedsat nyrefunktion, dødsfald (med vurdering af årsagssammenhæng), hjertesygdom, lever- og galdevejs sygdomme, tinnitus og tab af hørelse, ved brug i henhold til præparatmtalen og ved brug udenfor indikationsområdet. Endelig protokol for PASS skal sendes til CHMP senest 30. april 2014. Rekrutteringsstatus vil blive sendt samtidig med PSUR. Intermediære analyseresultater skal sendes fra og med maj 2015. Endelige resultater af studiet og reevaluering af risk/benefit-forholdet for Vibativ skal sendes til CHMP senest 31. december 2017	Endelige resultater af studiet senest 31. december 2017
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med at kontrollere telavancins aktivitet og mikrobiologiske resistens sammenlignet med andre præparater i langtidsresistens-overvågningsprogrammet. Mindst 10.000 Gram-positive prøver pr. år, fra overvågningsnetværket i Europa, USA, Latinamerika og Asien-stillehavsområdet, skal inkluderes i studiet. Resultaterne skal rapporteres til CHMP på årlig basis. Den endelige rapport skal sendes senest 31. maj 2017.	Endelige resultater af studiet senest 31. maj 2017

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionvæske, opløsning
telavancin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 250 mg telavancin (som hydrochlorid)
Efter rekonstitution indeholder hver ml 15 mg telavancin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyre (E507)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionvæske, opløsning
250 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intravenøs anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/705/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionvæske, opløsning
telavancin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 750 mg telavancin (som hydrochlorid)
Efter rekonstitution indeholder hver ml 15 mg telavancin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyre (E507)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionvæske, opløsning
750 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intravenøs anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/705/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

VIBATIV 250 mg pulver til koncentrat til infusionvæske, opløsning

VIBATIV 750 mg pulver til koncentrat til infusionvæske, opløsning

telavancin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge VIBATIV
3. Sådan skal du bruge VIBATIV
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstyrrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

VIBATIV indeholder det aktive stof telavancin, som er et antibiotikum, der tilhører glycopeptidgruppen. VIBATIV bruges til behandling af voksne patienter med lungeinfektioner, der er udviklet på hospitalet, inklusiv patienter tilkøbet respirator, hvis det er påvist eller formodes, at disse infektioner skyldes bakterier kaldt methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Det anvendes kun når bakterier, der forårsager disse infektioner, kan dræbes af telavancin. VIBATIV anvendes kun, når andre antibiotika ikke er egnet.

Hvis du også har andre bakterier, der forårsager din infektion, vil din læge muligvis også ordinere andre antibiotika sammen med VIBATIV.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge VIBATIV

Brug ikke VIBATIV

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for telavancin eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIBATIV (angivet i afsnit 6).
- hvis du har alvorlige nyreproblemer eller er i hæmodialyse.
- hvis du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du bruger VIBATIV

- hvis du har en nyrelidelse. Din læge vil muligvis beslutte at nedsætte dosis af VIBATIV og følge dig mere tæt under behandlingen. Alternativt kan din læge beslutte, at denne medicin ikke er velegnet til dig.
- hvis du har en større risiko for at udvikle en nyrelidelse. Hvis dette er tilfældet vil din læge fortælle det til dig og muligvis følge dig tæt under behandlingen.

- hvis du oplever hudreaktioner pga. produktet. Din læge vil muligvis beslutte at ændre infusionshastigheden.
- hvis du er allergisk over for antibiotika såsom vancomycin. Fortæl det straks til din læge, hvis det er tilfældet.
- hvis du har en hjertelidelse. Fortæl det straks til din læge, hvis det er tilfældet.
- hvis du bemærker en ændring i din hørelse. Hvis dette er tilfældet skal du straks fortælle det til din læge. Din læge vil muligvis undersøge din hørelse under behandlingen. Susen for ørerne og døvhed er mulige bivirkninger.
- Mens antibiotika, inklusive VIBATIV, bekæmper visse bakterier, kan andre bakterier og svampe fortsætte med at vokse. Dette kaldes overvækst. Din læge vil undersøge dig for alle mulige infektioner og behandle dig, hvis det er nødvendigt.
- hvis du får diaré under eller umiddelbart efter din behandling, skal du straks fortælle det til din læge. Du må ikke tage medicin mod diaré uden først at have talt med din læge om det.
- hvis du lider af mere end én infektion. Din læge vil give dig den nødvendige behandling.

Brug til børn og unge

Telavancin må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med VIBATIV

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har brugt det for nylig eller måtte bruge det.

Telavancin kan have indvirkning på nogle laboratorietests, der måler hvor godt dit blod størkner. Testresultaterne kan vise, at dit blod størkner dårligt, selv om der ikke er noget i vejen. Fortæl din læge, at du er i behandling med VIBATIV.

Telavancin kan have indvirkning på nogle laboratorietests, der måler protein i urinen. Fortæl din læge, at du er i behandling med VIBATIV.

Graviditet og amning

Telavancin må ikke gives til gravide kvinder. Du skal fortælle din læge, hvis du er gravid, tror du er gravid eller planlægger at blive gravid. Du skal anvende sikker prævention, mens du er i behandling med VIBATIV.

Det vides ikke om telavancin udskilles i modermælken hos mennesker. Spørg din læge til råds, før du ammer dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

VIBATIV kan give bivirkninger, som svimmelhed, træthed, forvirring eller sløret syn, hvilket kan have indvirkning på din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i VIBATIV

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er stort set "natrium-fri".

3. Sådan skal du bruge VIBATIV

Det er normalt en læge eller en sygeplejerske, der giver dig VIBATIV.

Dosis vil afhænge af, hvor meget du vejer. Dosis for voksne (18 år og ældre) er 10 milligram(mg) for hvert kilo(kg) legemsvægt, indgivet én gang om dagen. Denne dosis gives som en infusion (drop i en vene) i en periode på ca. 60 minutter.

Hvis dine nyrer ikke fungerer særlig godt, eller hvis du er overvægtig, vil dosis eventuelt blive nedsat.

En behandling varer normalt 7 til 21 dage. Din læge vil afgøre, hvor lang tid du skal behandles.

Hvis du har fået mere VIBATIV, infusionsvæske, end du burde

Hvis du får mere VIBATIV end du burde få, så er der en øget risiko for, at du oplever følgende bivirkninger: Smagsforstyrrelser, kvalme, opkastning, reaktioner på infusionsstedet, hovedpine, udslæt, rødmen af huden på overkroppen. Hvis dette sker, vil infusionen med telavancin blive stoppet og lægen vil undersøge hvordan dine nyrer fungerer.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

VIBATIV kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

VIBATIV kan forårsage følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter

- smagsforstyrrelse
- kvalme

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- svampeinfektioner
- søvnløshed
- hovedpine, svimmelhed
- forstoppelse, diarré, opkastning
- forhøjet antal leverenzymmer i blodet
- kløe, hududslæt
- nyrelidelse, unormale nyrefunktionstests, skummende urin
- træthed, kuldegysninger

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- bakterieinfektion i tarmen, urinvejsinfektion
- blodmangel, ændringer i antallet af hvide blodlegemer, ændringer i antallet af blodplader
- allergiske reaktioner
- nedsat appetit, ændringer af glukoseniveauet i blodet, ændringer af kalium- og magnesiumniveauet i blodet
- rastløshed, ængstelse, forvirring, depression
- manglende smagssans, smagløshed, unormal følsomhed ved berøring, forstyrrelser i lugtesansen, træthed, rystelser
- øjenirritation, sløret syn
- susen for ørerne
- brystsmerte, hjertesvigt, unormal hjerterytme eller hjerteslag
- rødmen, højt eller lavt blodtryk, betændelse i en vene
- stakåndethed, hikken, tilstoppet næse, ondt i halsen
- mavesmerter, mundtørhed, dårlig fordøjelse, oppustethed, følelsesløshed i munden
- leverbetændelse
- rødmen af huden, hævelse i ansigtet, svedeture, nældefeber
- ledsmerte, rygsmerter, muskelkramper, muskelsmerter
- smerte ved vandladning, blod i urinen, lille mængde urin, hyppig vandladning, unormal urinlugt
- manglende energi, irritation ved infusionsstedet, utilpashed, ubehag i brystet, ophobning af væske i underbenene, smerte, feber, rødmen af huden på overkroppen
- unormale blodstørkningsprøver

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter

- døvhed

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi). De første symptomer på en alvorlig allergisk reaktion kan omfatte hævelse af huden, i ansigtet og/eller halsen og/eller vejrtrækningsbesvær. Hvis disse symptomer forekommer, skal du straks informere din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke VIBATIV efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C–8°C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VIBATIV indeholder:

Hvert hætteglas indeholder 250 mg eller 750 mg telavancin (som hydrochlorid). Efter rekonstitution indeholder hver ml koncentreret opløsning 15 mg telavancin.

De øvrige indholdsstoffer er hydroxypropylbetadex, mannitol (E421), natriumhydroxid (E524) (til pH justering) og saltsyre (E507) (til pH justering).

Udseende og pakningsstørrelse

VIBATIV pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, leveres som et 30 ml eller 50 ml klart hætteglas med gummiforøg og med en aluminiumsførsegling med plastik flip-off låg. Hætteglasset indeholder et hvidt til svagt lyserødt pulver.

Pakningsørreder:

1 hætteglas på 30 ml med 250 mg telavancin

1 hætteglas på 50 ml med 750 mg telavancin

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Biotech Services International Limited
Biotech House
Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Det Forenede Kongerige

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Indgivelsesmåde

VIBATIV skal rekonstitueres og derpå fortyndes yderligere forud for administration som intravenøs infusion gennem en til formålet indlagt dropslange eller gennem et sidestop over 60 minutter. Bolusinjektioner må ikke administreres.

Følgende formel kan anvendes til at beregne volumen af det rekonstituerede VIBATIV koncentrat, som er nødvendig for at tilberede en dosis:

Telavancin dosis (mg) = 10 mg/kg (eller 7,5 mg/kg) x patient legemsvægt (i kg)

Volumen af det rekonstituerede koncentrat (ml) = telavancindosis (mg)/15 (mg/ml)

Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør denne medicin ikke blandes med anden medicin.

Opbevaringstid

Opbevaringstid for rekonstitueret koncentrat: Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes straks efter tilberedning.

Opbevaringstid for det fortyndede produkt: Kemisk og fysisk stabilitet under brug af både den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning i infusionspose er vist at være 24 timer i køleskab (2°C–8°C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Anvendes opløsningen ikke med det samme, har brugeren ansvar for opbevaringstid under brug, hvilket ikke bør være længere end 24 timer ved 2°C–8°C.

Regler for destruktion og anden håndtering

Før brug skal pulveret rekonstitueres og det opnåede koncentrat skal straks derefter fortyndes yderligere.

Tilberedning af det rekonstituerede koncentrat (VIBATIV 250 mg hætteglas)

Indholdet af hætteglasset med 250 mg telavancin skal rekonstitueres med enten 15 ml dextrose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning eller vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at opnå en koncentration på ca. 15 mg/ml (samlet volumen ca. 17 ml).

Tilberedning af det rekonstituerede koncentrat (VIBATIV 750 mg hætteglas)

Indholdet af hætteglasset med 750 mg telavancin skal rekonstitueres med enten 45 ml dextrose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning eller vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at opnå en koncentration på ca. 15 mg/ml (samlet volumen ca. 50 ml).

Kassér hætteglasset, hvis et vakuum ikke trækker fortyndingsmidler op i hætteglasset.

Der skal anvendes aseptisk teknik til at rekonstituere VIBATIV. Efter tilførsel af enten dextrose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning eller vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, blandes indholdet i hætteglasset ved at svinge hætteglasset forsigtigt rundt for at lette rekonstitutionen.

Rekonstitutionstiden er ikke mere end 5 minutter for hætteglasset med 250 mg.

Rekonstitutionstiden er ikke mere end 10 minutter for hætteglasset med 750 mg.

Blanding forsætter indtil indholdet i hætteglasset er fuldstændig opløst og opløsningen ved visuel inspektion er fri for partikler.

Udseende af det rekonstituerede koncentrat

Et rekonstitueret koncentrat af VIBATIV er en klar, farveløs til svag lyserød opløsning. Skum kan forekomme under rekonstitution, men det vil opløses ved henstand.

Tilberedning af færdig fortyndet opløsning til infusion

Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes yderligere før administration.

Til doser på 150 mg til 800 mg skal et passende volumen af det rekonstituerede koncentrat fortyndes yderligere med 100 til 250 ml før infusion. Doser på mindre end 150 mg eller større end 800 mg bør fortyndes yderligere til et volumen, som giver en endelig opløsning på 0,6–8 mg/ml. Egnede infusionsopløsninger omfatter: dextrose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning; natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning; eller Ringier Laktat injektionsvæske, opløsning. Fortynding skal foretages under aseptiske forhold.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Opløsningen bør kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Destruktion

Til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning kasseres.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.