

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Telavancin (als Telavancinhydrochlorid).

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 750 mg Telavancin (als Telavancinhydrochlorid).

Nach Rekonstitution enthält jeder ml 15 mg Telavancin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Ein weißes bis blassrosafarbenes, teilweise verbackenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VIBATIV ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nosokomialer Pneumonie (NP) einschließlich beatmungssassoziierter Pneumonie die bekanntlich oder vermutlich durch Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) verursacht wird.

VIBATIV ist nur dann anzuwenden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Alternativen nicht angemessen sind (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Das empfohlene Dosierungsschema ist 10 mg/kg einmal täglich alle 24 Stunden für 7 bis 21 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten eine Telavancin-Dosis gemäß dem Körpergewicht und der Nierenfunktion erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten eine Anfangsdosis gemäß der errechneten oder gemessenen Werte für die Kreatinin-Clearance, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, erhalten. Während der Behandlung sollten bei Patienten mit klinisch relevanten Veränderungen der Nierenfunktion Dosisanpassungen gemäß der Tabelle basierend auf den errechneten oder gemessenen Werten für die Kreatinin-Clearance vorgenommen werden.

Kreatinin-Clearance * (ml/min)	Dosierungsschema
> 50	10 mg/kg alle 24 Stunden
30-50	7,5 mg/kg alle 24 Stunden

* berechnet gemäß der Cockcroft-Gault-Formel

Die Anwendung bei Patienten mit akutem Nierenversagen oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 30 ml/min, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Bei leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Klasse B nach Child-Pugh) (siehe Abschnitt 5.2) kam es zu keinen nennenswerten Veränderungen der Pharmakokinetik von Telavancin. Daher ist bei Personen mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Personen mit schwerer Leberinsuffizienz (Klasse C nach Child-Pugh) liegen keine Daten vor. Deshalb ist Vorsicht geboten wenn Telavancin bei Personen mit schwerer Leberinsuffizienz angewandt wird.

Adipöse Patienten

Adipöse Patienten (definiert als Personen mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) sollten Telavancin in der reduzierten Dosis von 7,5 mg/kg einmal alle 24 Stunden erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von VIBATIV bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

VIBATIV muss zunächst rekonstituiert und weiter verdünnt werden, bevor eine intravenöse Infusion durch einen separaten Zugang oder einen 3-Wege-Hahn über eine Dauer von 60 Minuten verabreicht wird. Bolus-Injektionen dürfen nicht verabreicht werden. Anleitungen zur Rekonstitution und Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, d.h. einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 30 ml/min, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einem bereits bestehenden akuten Nierenversagen, die in klinischen Studien Telavancin erhielten, hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Gesamtsterblichkeit betrug 32/73 (44 %) in der Telavancin -Gruppe und 16/64 (25 %) in der Vancomycin-Gruppe, während sie bei Patienten ohne ein bereits bestehendes akutes Nierenversagen bei Therapiebeginn 118/687 (17 %) bzw. 124/688 (18 %) betrug. Deshalb ist Telavancin bei Patienten mit einem bereits bestehenden akuten Nierenversagen und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Renale Nebenwirkungen

In den zusammengefasst ausgewerteten klinischen Studien (NP und komplizierte Haut- und Weichgewebe-Infektionen (cSSTI)) wurden renale Nebenwirkungen im Vergleich zu Vancomycin häufiger bei Patienten beobachtet, die Telavancin erhielten (entsprechend 3,8 % vs. 2,2 %). Bei allen Patienten, die Telavancin erhalten, sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin und die Urinmenge zur Erfassung von Oligurie/Anurie) zumindest während der ersten 3 bis 5 Tage der Therapie täglich und danach alle 48 bis 72 Stunden überprüft werden. Die Anfangsdosis und Dosisanpassungen während der Therapie sollten basierend auf den errechneten oder gemessenen Werten für die Kreatinin-Clearance gemäß dem Dosierungsschema in Abschnitt 4.2 gewählt werden. Wenn die Nierenfunktion während der Therapie merklich abfällt, sollte der Nutzen einer Fortsetzung der Therapie mit Telavancin überprüft werden.

Andere Faktoren, die das Nephrotoxizitätsrisiko erhöhen können

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von VIBATIV bei Patienten, die nephrotoxische Begleitmedikamente erhalten, solchen mit einer bereits bestehenden Nierenerkrankung oder mit Begleiterkrankungen von denen bekannt ist, dass sie prädisponierend für Nierenfunktionsstörungen sind (z.B. Diabetes mellitus, kongestive Herzinsuffizienz, Bluthochdruck).

Infusionsreaktionen

Die rasche intravenöse Infusion von antimikrobiellen Substanzen aus der Klasse der Glykopeptide wird mit „Red-man-Syndrom“ ähnlichen Reaktionen in Zusammenhang gebracht, einschließlich Hautrötungen am Oberkörper, Urtikaria, Juckreiz oder Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.8). Durch Abbruch der Infusion oder Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit können diese Reaktionen möglicherweise abklingen. Die infusionsbedingten Reaktionen können reduziert werden, wenn die Tagesdosis über den Zeitraum von einer Stunde verabreicht wird.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, sind bei Telavancin beschrieben worden. Diese können lebensbedrohlich sein. Wenn eine allergische Reaktion auf Telavancin auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Kreuzallergien, einschließlich anaphylaktischen Reaktionen, sind bei Patienten beschrieben worden, bei denen in der Vorgeschichte allergische Reaktionen auf Vancomycin aufgetreten sind. Die Verschreibung von Telavancin an Patienten mit bekannter Vancomycin-Allergie sollte unter besonderer Vorsicht erfolgen. Wenn eine allergische Reaktion auf Telavancin auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

QTc-Verlängerung

Eine klinische QTc Vergleichsstudie zwischen Telavancin-Dosen von 7,5 und 15 mg/kg mit Vehikel und einer aktiven Vergleichssubstanz (400 mg Moxifloxacin), zeigte nach jeweils einmal täglicher Gabe für 3 Tage eine mittlere Vehikel-korrigierte Erhöhung des QTcF um 4,1 bzw. 4,5 ms in der Telavancin-Gruppe, verglichen mit einem Anstieg um 9,2 ms für die Vergleichssubstanz.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Telavancin bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Telavancin bei Patienten mit angeborenem verlängertem QT-Syndrom, einer nachgewiesenen Verlängerung des QTc-Intervalls, einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder einer schweren Linksherzhypertrophie. Solche Patienten wurden nicht in die klinischen Studien mit Telavancin eingeschlossen.

Ototoxizität

Wie bei anderen Glykopeptiden wurde über Ototoxizität (Taubheit und Tinnitus) bei Patienten unter Telavancin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Verschlechterung der Hörfunktion oder Störungen im Innenohrbereich während der Behandlung mit Telavancin entwickeln, sollten sorgfältig beurteilt und beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die Telavancin zusammen oder nachfolgend mit anderen Arzneimitteln mit einem bekannten ototoxischen Potential erhalten, sind sorgfältig zu überwachen und der Nutzen von Telavancin sollte überprüft werden, wenn sich das Hörvermögen verschlechtert.

Superinfektion

Die Anwendung von Antibiotika kann eine Überwachsung mit unempfindlicher Mikroorganismen fördern. Beim Auftreten einer Superinfektion während der Therapie sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis

Über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis und pseudomembranöser Kolitis wurde bei Anwendung fast aller antibakteriell wirksamen Substanzen, einschließlich Telavancin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8), wobei der Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder kurz nach der Behandlung an Durchfall leiden.

Begleitende antibiotische Erfassung

Telavancin ist nur gegen grampositive Bakterien wirksam (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen über das antimikrobielle Wirkspektrum). Bei Mischinfektionen, in denen gramnegative Bakterien und/oder bestimmte Arten anaerober Bakterien vermutet werden, ist VIBATIV gemeinsam mit (einem) geeigneten antibakteriellen Wirkstoff(en) anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Die Studien zur nosokomialen Pneumonie (NP) schlossen bekannte oder vermutete Lungenerkrankungen aus, wie granulomatöse Erkrankungen, Lungenkarzinome oder andere bösartige Tumoren mit Lungenmetastasen; zystische Fibrose oder aktive Tuberkulose; *Legionella pneumophila* Pneumonie; Meningitis, Endokarditis oder Osteomyelitis; refraktärer Schock, definiert als im Liegen gemessener systolischer Blutdruck < 90 mm Hg für mehr als 2 Stunden mit Anzeichen einer Hypoperfusion oder Bedarf an hoch dosierten Sympathomimetika. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit einem QTc > 500 ms vor Behandlungsbeginn, angeborenem verlängertem QT Syndrom, einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder abweichenden, nicht einstellbaren Kalium- oder Magnesiumblutwerten, schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³) oder zu erwartender schwerer Neutropenie als Folge einer vorangegangenen oder geplanten Chemotherapie oder HIV-Patienten mit < 100 CD4-Zellen/mm³ während der letzten 6 Monate.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Studien an gesunden Probanden wurde die Pharmakokinetik von Telavancin durch die gleichzeitige Gabe von Aztreonam oder Piperacillin/Tazobactam nicht signifikant verändert. Auch die Pharmakokinetik von Aztreonam oder Piperacillin/Tazobactam wurde durch Telavancin nicht verändert. Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften sind auch keine Wechselwirkungen mit anderen Betalaktamen, Clindamycin, Metronidazol und Fluorchinolonen zu erwarten.

In einer klinischen Studie mit intravenös verabreichtem Midazolam konnte nachgewiesen werden, dass die mehrmalige Gabe von Telavancin keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Midazolam, einem sensitiven Substrat für CYP3A4 hat. *In-vitro* Experimente zeigen, dass Telavancin keine Auswirkung auf die Clearance von Arzneimitteln, die über die CYP-Isoformen 1A2, 2C9, 2C19 und 2D6 metabolisiert werden, hat. Da Telavancin primär als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden wird und außerdem durch eine Vielzahl von CYP-Enzymen metabolisiert werden kann, ist nicht zu erwarten, dass es zu nennenswerten Wechselwirkungen mit Inhibitoren oder Induktoren des CYP450-Systems kommt.

Obwohl Telavancin keinen Einfluss auf die Blutgerinnung hat, beeinflusste es bestimmte zur Überwachung der Blutgerinnung verwendete Labortests (siehe unten), wenn die Testdurchführung mit Proben erfolgte, die 0 bis 18 Stunden nach Telavancin-Gabe bei Patienten abgenommen wurden, die alle 24 Stunden behandelt wurden. Blutproben zur Überwachung der Blutgerinnung sind möglichst unmittelbar vor Verabreichung der nächsten Telavancin-Dosis zu entnehmen oder es sollte in Betracht gezogen werden, eine Testmethode zu verwenden, die nicht von Telavancin beeinflusst wird.

Gerinnungstests, die von Telavancin beeinflusst werden	Gerinnungstests, die nicht von Telavancin beeinflusst werden
International Normalised Ratio (INR) Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (a PTT) Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) Faktor Xa aktivierte ACT	Vollblut-Gerinnungszeit (Lee-White) Ex vivo Thrombozytenaggregationszeit Chromogener Faktor-Xa-Test Funktionelle (chromogene) Faktor X Bestimmung Blutungszeit D-Dimer Fibrin-Spaltprodukte

Im Rahmen der klinischen Prüfungen mit Telavancin gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Blutungsrisiko. Telavancin hat keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation. Auch Anzeichen einer erhöhten Gerinnungsfähigkeit konnten nicht festgestellt werden, da Probanden, die Telavancin erhalten, normale Spiegel an D-Dimer und Fibrin-Spaltprodukten aufweisen.

Telavancin beeinflusst die qualitative Eiweißbestimmungen im Harn mittels Teststreifen, sowie quantitative Farbttests (z. B. Pyrogallol-Rot-Molybdat). Auf nephelometrischem (Trübung) Immunoassay basierende Mikroalbuminbestimmungen werden nicht beeinträchtigt und können zur Überwachung der Eiweißausscheidung im Harn während der Behandlung mit Telavancin eingesetzt werden. Zur routinemäßigen Überwachung der Nierenfunktion empfiehlt sich die Bestimmung der Kreatininspiegel im Serum oder die Verwendung der geschätzten Werte für die Kreatinin-Clearance.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

VIBATIV ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Telavancin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurden reproduktionstoxische Effekte gesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Vor der Behandlung mit Telavancin muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Telavancin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Telavancin über die Muttermilch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Telavancin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es konnte gezeigt werden, dass Telavancin Auswirkungen auf die Quantität und Qualität des Spermas männlicher Ratten hat (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde jedoch kein Einfluss auf die Fertilität, das Kopulationsverhalten oder die frühe Embryogenese festgestellt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Schwindel, Somnolenz, Verwirrtheit und verschwommenes Sehen können auftreten und VIBATIV kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien der Phase 3, die 1680 Patienten (751 NP bzw. 929 cSSTI) umfassten, die Telavancin in einer täglichen Dosis von 10 mg/kg erhielten, wurden Nebenwirkungen bei 47,3 % der Patienten beschrieben. Bei 5,0 % der Patienten, die Telavancin erhielten, wurde die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (die bei > 1 % der Patienten auftraten) waren: Pilzinfektion, Schlaflosigkeit, Geschmacksstörung, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Obstipation, Durchfall, Erbrechen, Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, Juckreiz, Hautausschlag, akutes Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Urinveränderungen (schaumiger Urin), Müdigkeit und Schüttelfrost.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen ist wie folgt definiert: „sehr häufig“ ($\geq 1/10$); „häufig“ ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); „gelegentlich“ ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); „selten“ ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); „sehr selten“ ($\leq 1/10000$); „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmender Schwere gelistet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Pilzinfektion

Gelegentlich: *Clostridium difficile* assoziierte Kolitis, Harnwegsinfektion

Erkrankungen des
Blutes und des
Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie, Leukopenie, Thrombozythämie, Thrombozytopenie, erhöhte Anzahl der Eosinophilen, erhöhte Anzahl der Neutrophilen

Erkrankungen des
Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Nicht bekannt*: Anaphylaxie

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische
Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Erregtheit, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Depression

Erkrankungen des
Nervensystems

Sehr häufig: Geschmacksstörung
Häufig: Kopfschmerz, Schwindel
Gelegentlich: Verlust des Geschmackssinns, Migräne, Parästhesie, Geruchstäuschung, Somnolenz, Tremor

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Augenreizung, verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs
und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus
Selten: Taubheit

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Angina pectoris, Vorhofflimmern, Bradykardie, kongestive Herzinsuffizienz, Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm, Palpitationen, Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallungen, Hypertonie, Hypotonie, Phlebitis

Erkrankungen der
Atenwege, des
Blutstroms und
Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Schluckauf, nasale Kongestion, pharyngolaryngealer Schmerz

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Obstipation, Durchfall, Erbrechen
Gelegentlich: Abdominaler Schmerz, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, orale Hypoästhesie

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase
Gelegentlich: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz, Ausschlag
Gelegentlich: Erythem, Gesichtsoedem, Hyperhydrose, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Rückenschmerz, Muskelkrampf, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Akutes Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte in Blut, schaumiger Urin (LLT)
Gelegentlich: Erhöhter Blutharnstoff, Dysurie, Hämaturie, Mikroalbuminurie, Oligurie, Pollakiurie, Verschlechterung der Nierenfunktion, veränderter Uringeruch

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Schüttelfrost
Gelegentlich: Asthenie, Reaktionen an der Infusionsstelle, Krankheitsgefühl, nichtkardialer Brustschmerz, periphere Ödeme, Schmerz, Pyrexie, „Red-man-Syndrom“

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg der International Normalised Ratio

* Auf der Basis von Berichten nach Markteinführung. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Gruppe unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht möglich, deren Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen. Die Häufigkeit wurde daher als „Nicht bekannt“ eingestuft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Bei Verabreichung einer Telavancin-Dosis von 15 mg/kg wurde bei gesunden Probanden eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet: Geschmacksstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Erythem an der Injektionsstelle, Kopfschmerz, fleckiger Ausschlag und „Red-man-Syndrom“.

Im Falle einer Überdosierung sollte Telavancin abgesetzt werden und unterstützende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration und eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion werden empfohlen. Nach einer Einmalgabe von 7,5 mg/kg an Patienten mit terminaler

Niereninsuffizienz konnten 5,9 % der verabreichten Telavancin-Dosis im 4-Stunden Dialysat nach Hämodialyse nachgewiesen werden. Daten über die Anwendung der Hämodialyse bei Überdosis liegen jedoch nicht vor.

Die Clearance von Telavancin wurde in einer *in vitro* Untersuchung durch kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) beurteilt. Telavancin wird durch CVVH eliminiert und die Clearance von Telavancin steigt mit zunehmender Ultrafiltrationsrate an. Der Einfluss der CVVH auf die Clearance von Telavancin wurde jedoch nicht im Rahmen einer klinischen Studie evaluiert, so dass die klinische Relevanz der CVVH zur Behandlung einer Überdosis noch nicht bekannt ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, antibakteriell wirksame Glykopeptide, ATC-Code: J01XA03

Wirkmechanismus

Telavancin entfaltet eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung auf empfindliche grampositive Bakterien. Die Biosynthese der Zellwand wird durch Bindung von Telavancin an Peptidoglykan-Vorläufer, einschließlich Lipid II, in der Spätphase der Synthese gehemmt, wobei die Polymerisation der Vorläufer zum Peptidoglykan und die nachfolgende Quervernetzung verhindert werden. Durch Bindung an Bakterienmembranen verursacht Telavancin eine Depolarisation des Membranpotenzials und eine Zunahme der Membranpermeabilität, was zu einer Hemmung der Synthese von Protein, RNS und von Lipiden führt.

Resistenzmechanismus

S. aureus Stämme, die ein hohes Maß an Resistenz gegen antibakterielle Wirkstoffe der Klasse der Glykopeptide (GRSA) aufweisen, sind nicht empfindlich gegen Telavancin. Eine Kreuzresistenz zwischen Telavancin und anderen Antibiotika-Klassen, die keine Glykopeptide sind, ist nicht bekannt.

Grenzwerte (Breakpoints)

Der Grenzwert der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) ist wie folgt:

Pathogen	MHK (Mikrogramm/ml)
<i>S. aureus</i> (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme)	≤0.12

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzen kann für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn die lokale Prävalenz der Resistenz dafür spricht, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionstypen fraglich ist, sollte erforderlichenfalls qualifizierte Beratung in Anspruch genommen werden.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit:

In zwei randomisierten, kontrollierten Studien, die 751 Patienten umfassten, die Telavancin erhielten, konnte die Wirksamkeit von Telavancin gegenüber MSSA und MRSA bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie gezeigt werden. Trotz *in vitro* Empfindlichkeit reichen die klinischen Daten nicht aus, um das Ausmaß der Wirksamkeit von Telavancin bei Infektionen durch hGISA/GISA einzuschätzen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Telavancin von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in nosokomialen Pneumonien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei täglicher Verabreichung von Dosen bis zu 15 mg/kg als 60-minütige intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 7 Tagen an gesunde Probanden zeigte Telavancin eine lineare Pharmakokinetik. Die mittlere (SD) maximale Telavancin Konzentration (C_{max}) beträgt 108 (26) Mikrogramm/ml im Steady-State bei einer einmal täglichen Dosis von 10 mg/kg, infundiert über eine Zeitspanne von einer Stunde (t_{max}) und fällt dann auf einen Talspiegel von 8,55 (2,84) Mikrogramm/ml (C_{24h}). Die mittlere (SD) AUC_{0-24} beträgt 780 (125) Mikrogramm h/ml. Telavancin hat ein kleines Verteilungsvolumen. Bei einer Dosis von 10 mg/kg beträgt das durchschnittliche V_{ss} 133 (SD 24) ml/kg nach Mehrfachdosierung, was einem Wert von etwa 10 l für eine Person mit 75 kg entspricht. Diese Daten zeigen, dass Telavancin nicht in hohem Maße verteilt wird. Telavancin ist ein Wirkstoff mit einer niedrigen Clearance. Die mittlere (SD) CL beträgt 13,1 (2,0) ml/h/kg bei Personen mit normaler Nierenfunktion, entsprechend einer Gesamt-CL von etwa 1 l/h bei einer Person mit 75 kg. In Verbindung mit dem kleinen V_{ss} führt dies zu einer $t_{1/2}$ von etwa 8 h.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Telavancin im Steady-State betrug bei gesunden Probanden ca. 133 ml/kg.

Die Bindung an humanes Plasmaprotein, hauptsächlich an Serumalbumin, beträgt ca. 90 %.

Nach Gabe von 10 mg/kg an 3 aufeinander folgenden Tagen lag das Konzentrationsverhältnis von Telavancin in Lungenepithelflüssigkeit/Plasma bei gesunden Probanden, die sich einer bronchoalveolären Lavage unterzogen, 4-24 Stunden nach Beginn der Infusion zwischen 0,050 und 0,121. In alveolären Makrophagen wurden höhere Konzentrationen nachgewiesen, mit einem Konzentrationsverhältnis zwischen 0,360 (nach 4 Stunden) und 6,67 (nach 24 Stunden). *In vitro* Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von Telavancin in Anwesenheit von Lungen-Surfactant voll erhalten bleibt.

Metabolismus

In *in-vitro* Studien konnte nachgewiesen werden, dass CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 und 4F12 Telavancin über Hydroxylierungen an den Positionen 7, 8 und 9 der 2-(Decylamino)ethyl-Seitenkette abbauen können.

Mit Hilfe von radioaktiv markiertem Telavancin konnten in einer Massenbilanzstudie an männlichen Probanden drei hydroxylierte Telavancin-Metabolite identifiziert werden, wobei auf den Hauptmetaboliten (THRX-651540) weniger als 10 % der im Urin und < 2 % der im Plasma gemessenen Radioaktivität entfielen.

Bei gesunden jungen Erwachsenen wurden nach Infusion von Telavancin 3 hydroxylierte Metaboliten nachgewiesen. Auf die AUC des Hauptmetaboliten entfielen etwa 2-3 % der AUC von Telavancin.

Elimination

Beim Menschen wird Telavancin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bezogen auf die Gesamtradioaktivität fanden sich bei gesunden jungen Erwachsenen nach Infusion von radioaktiv markiertem Telavancin ca. 76 % der verabreichten Dosis im Urin und < 1 % im Stuhl (gesammelt in bis zu 9 Tagen). Telavancin wird vor allem als unveränderte Substanz ausgeschieden, wobei ca. 82 %

der Gesamtmenge über einen Zeitraum von 48 Stunden im Urin nachgewiesen werden kann. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei etwa 8 Stunden.

Da Telavancin primär über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Telavancin waren zwischen gesunden älteren und gesunden jüngeren Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zu erkennen. Die Analyse der pharmakokinetischen Daten aus Patientenpopulationen zeigte keinen relevanten Effekt des Alters auf die Pharmakokinetik. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich, außer die Kreatinin-Clearance beträgt 30-50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Telavancin wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Telavancin wurden keine geschlechtsbedingten klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet. Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Geschlechts ist daher nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Pharmakokinetische Parameter (Mittelwerte (SD)), die nach Einzeldosisgabe von 7,5 mg/kg Telavancin an Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion ermittelt wurden, sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung				
	Normal	Leicht	Mäßig	Stark	ESRD ^a
CrCl (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C _{max} (Mikrogramm/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (Mikrogramm·h/ml)	560 (92)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (h)	6,0 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/h/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^aESRD = hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz

^bMittlere Kreatinin-Clearance vor Behandlungsbeginn nach Cockcroft Gault

Die Auswirkungen einer Einschränkung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Telavancin wurden in zwei klinischen pharmakologischen Studien an gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion und Personen mit leichter bis schwergradiger Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Beide Studien zeigten übereinstimmend, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) von Telavancin, nicht aber die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) mit abnehmender Nierenfunktion ansteigt. Klinisch relevante Veränderungen der AUC treten nur bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Einschränkung der Nierenfunktion auf. Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter Einschränkung der Nierenfunktion können daher die gleiche Dosis von 10 mg/kg/24 h erhalten. Um eine vergleichbare Exposition bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Einschränkung der Nierenfunktion zu gewährleisten, ist die Dosis auf 7,5 mg/kg/24 h zu reduzieren.

Empfehlungen für die Anpassung der Telavancin-Dosis sind Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Nach einer Einmalgabe von 10 mg/kg Telavancin zeigten Personen mit mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (Klasse B nach Child-Pugh) eine ähnliche Pharmakokinetik wie Personen mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist daher keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Daten zur Pharmakokinetik von Telavancin bei stark eingeschränkter Leberfunktion (Klasse C nach Child-Pugh) wurden nicht erhoben.

Adipöse Patienten

Es wurde festgestellt, dass der Body-Mass-Index (BMI) bei Therapiebeginn die Pharmakokinetik von Telavancin bei der Populationspharmakokinetikanalyse bei gesunden (nicht infizierten) erwachsenen Patienten beeinflusst. Die Exposition mit Telavancin steigt mit steigendem BMI an; für jeden BMI-Anstieg um 10 Einheiten wird geschätzt, dass die Plasmaexposition um bis zu 25 % ansteigt. Bei adipösen Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² sollte eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Arzneimittel Telavancin, welches den Hilfsstoff Hydroxypropylbetadex (HP- β -CD) enthält, verursachte in Tiermodellen bei Plasmakonzentrationen, die den klinischen Plasmaspiegeln entsprachen, unerwünschte Wirkungen mit möglicher Relevanz für die klinische Anwendung.

Leber, Niere, Hoden und Makrophagen waren Zielorgane für toxische Effekte in Tieren. In der Leber von Ratten und Hunden wurden nach einer Behandlung von 13 Wochen oder länger reversible Degenerationen und Nekrosen der Hepatozyten bei gleichzeitiger Erhöhung von Serum AST und ALT beobachtet.

Nach einer Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen zeigten sich toxische Effekte an den Nieren, wie Schäden an den Tubuli und Vakuolisierung des tubulären Epithels. Die tubuläre Schädigung war durch Degeneration und Nekrose der proximalen Tubuluszellen charakterisiert und ging mit Erhöhungen von BUN und Kreatinin einher, die nach Behandlung mit der höchsten Dosis maximal das 2-fache der Kontrollwerte erreichten. Die Tubulusschädigungen waren nicht bei allen Tieren vollständig reversibel 4 Wochen nach Ende der Behandlung.

Eine Vakuolisierung des tubulären Epithels zeigte sich in Tieren, die mit Telavancin oder dem Hilfsstoff (HP- β -CD) behandelt wurden häufig. Bei höheren Dosierungen oder längerer Behandlungsdauer trat auch eine Vakuolisierung des Harnblasenurothels auf. Die Vakuolisierung war nicht mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion assoziiert, war jedoch nach 4-wöchiger Behandlungspause nicht reversibel. Es wird angenommen, dass die Vakuolisierung ein zytoprotektiver Vorgang ist und dass sie mit derselben Halbwertszeit regeneriert, mit der die Erneuerung der proximalen Tubuluszellen stattfindet. Die Zugabe von Hydroxypropylbetadex in der Formulierung in einem Verhältnis von 1:10 verringert die Häufigkeit und Schwere der toxischen Effekte durch Telavancin und schwächt die Glykopeptid-ähnliche Toxizität von Telavancin ab.

Bei Ratten und Hunden traten Hypertrophien und Hyperplasien systemischer Makrophagen in vielen Organsystemen auf, die normalerweise Makrophagen beherbergen. In den Makrophagen wurden Telavancin und HP- β -CD nachgewiesen.

Die Genotoxizität wurde in einer Testreihe von Standard-Tests *in vitro* und *in vivo* untersucht. Die Studien ergaben keine Anhaltspunkte auf ein mögliches genotoxisches Potenzial von Telavancin.

Nach einer Behandlungsdauer von 13 Wochen wurde eine reversible Degeneration der Tubuli seminiferi der Rattenhoden beobachtet. In Fertilitätsstudien an männlichen Ratten konnten nach 10 Wochen intravenöser Verabreichung von Telavancin eine Verminderung der Spermienbeweglichkeit und der Spermienzahlen im Nebenhoden sowie eine Erhöhung der Frequenz von Spermienanomalien nachgewiesen werden. Die männliche Fertilität war nicht beeinträchtigt. In einer zweiten Studie wurden nach 6-wöchiger Behandlung nekrotische testikuläre Keimzellen in den

Nebenhoden gefunden, die auf testikuläre Schäden schließen lassen und Effekte auf Qualität und Quantität der Spermien wurden beobachtet. Diese Effekte waren nach einer Erholungsphase von 8 Wochen reversibel. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.6).

In Ratten und Hunden wurde zusätzlich eine Vakuolisierung der tubulären Epithelzellen der Nebenhoden beobachtet, die auch nach einer vierwöchigen Erholungsphase nicht reversibel war. Die Vakuolisierung wird als zytoprotektiver Vorgang erachtet, der nicht mit einer funktionalen Einschränkung einhergeht.

In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten, Kaninchen und Minischweinen wurden Deformationen/Fehlentwicklungen der Zehen und Gliedmaßen festgestellt. In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten wurde in der Gruppe der hoch dosierten Tiere eine Erweiterung der lateralen Hirnventrikel beobachtet. In prä- und postnatalen Studien war eine erhöhte Anzahl von Totgeburten bei Welpen zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex; das Verhältnis von Telavancin zu Hydroxypropylbetadex beträgt 1:10 (w/w). Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E524)

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) (E507)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Substanzen gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6 erwähnten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des original verpackten Pulvers: 4 Jahre

Haltbarkeit des rekonstituierten Konzentrats: Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar nach Zubereitung zu verdünnen

Haltbarkeit des verdünnten Produktes: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der rekonstituierten Lösung und der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel ist für eine Dauer von 24 Stunden im Kühlschrank (2-8°C) belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Andernfalls liegt die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollte 24 Stunden bei 2-8°C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Original verpacktes Pulver

im Kühlschrank lagern (2-8°C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas vom Typ I mit Gummistopfen und Schnappdeckel aus Aluminium/Kunststoff.

Packungsgrößen:

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 x 30 ml-Durchstechflasche mit 250 mg Telavancin

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 x 50 ml-Durchstechflasche mit 750 mg Telavancin

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss das Pulver rekonstituiert werden und das entstehende Konzentrat muss dann unmittelbar weiter verdünnt werden.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrates

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Um eine Konzentration von ca. 15 mg/ml (Gesamtvolumen ca. 17 ml) herzustellen, ist der Inhalt der Durchstechflasche mit 250 mg Telavancin mit 15 ml Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu rekonstituieren.

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Um eine Konzentration von ca. 15 mg/ml (Gesamtvolumen ca. 50 ml) herzustellen, ist der Inhalt der Durchstechflasche mit 750 mg Telavancin mit 45 ml Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu rekonstituieren.

Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn das Vakuum in der Durchstechflasche die Verdünnungslösung nicht einsaugt.

Die Rekonstitution von VIBATIV muss mittels einer aseptischen Technik erfolgen. Nach Zugabe von Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) wird der Inhalt der Durchstechflasche zur Förderung der Rekonstitution durch leichtes Schwenken gemischt.

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Rekonstitutionszeit beträgt bei der Durchstechflasche mit 250 mg nicht mehr als 5 Minuten.

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Rekonstitutionszeit beträgt bei der Durchstechflasche mit 750 mg nicht mehr als 10 Minuten.

Es wird gemischt, bis der Inhalt der Durchstechflasche vollständig in Lösung gegangen und bei einer Sichtprüfung partikelfrei ist.

Aussehen des rekonstituierten Konzentrates

Das rekonstituierte VIBATIV-Konzentrat ist klar und farblos bis blassrosafarben. Bei der Rekonstitution kann es zur Schaumbildung kommen, die aber beim Stehen verschwindet.

Zubereitung der gebrauchsfertigen verdünnten Lösung zur Infusion

Das rekonstituierte Konzentrat muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Mit der folgenden Formel kann das zur Dosisherstellung benötigte Volumen des rekonstituierten VIBATIV-Konzentrates berechnet werden:

Telavancin Dosis (mg) = 10 mg/kg (oder 7,5 mg/kg) x Körpergewicht des Patienten (in kg)

Volumen des rekonstituierten Konzentrates (ml) = Telavancin-Dosis (mg)/15 (mg/ml)

Für Dosierungen zwischen 150 und 800 mg muss das entsprechende Volumen des rekonstituierten Konzentrates vor Infusion in 100 bis 250 ml geeigneter Infusionslösung weiter verdünnt werden.

Dosen, die geringer als 150 mg oder größer als 800 mg sind, sollten soweit verdünnt werden, dass eine Lösung mit einer Endkonzentration von 0,6 bis 8 mg/ml entsteht. Als Infusionslösung eignen sich Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat-Injektionslösung. Die Verdünnung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

Die Lösung ist vor Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbung zu untersuchen. Sie soll nur dann verwendet werden wenn sie klar und partikelfrei ist.

Entsorgung

Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/11/705/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stoffe (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll vor der Einführung im Mitgliedsstaat Format und Inhalt des Leitfadens für medizinisches Fachpersonal mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll gewährleisten, dass alle Ärzte, bei denen erwartungsgemäß davon auszugehen ist, dass sie Vibativ verordnen oder anwenden, eine Informationsmappe für medizinisches Fachpersonal erhalten, die die folgenden Dokumente enthält:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Die Gebrauchsinformation
- Den Leitfaden für medizinisches Fachpersonal.

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal soll die folgenden wichtigen Aussagen enthalten:

- Dass Vibativ mit einem Nephrotoxizitätsrisiko verbunden ist, einschließlich eines erhöhten Mortalitätsrisikos bei Patienten mit vorbestehender akuter Niereninsuffizienz, und dass es daher bei Patienten mit vorbestehender akuter Niereninsuffizienz und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min – einschließlich Hämodialysepatienten - kontraindiziert ist. Bei gemeinsamer Anwendung von Vibativ mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.
- Dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Indikation komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) negativ bewertet wurde. Daher soll Vibativ bei dieser und anderen nicht zugelassenen Indikationen nicht angewendet werden.
- Dass die Nierenfunktion der Patienten untersucht und überwacht werden soll und die Anfangsdosis sowie Dosisanpassungen auf der Basis der Kreatinin-Clearance berechnet werden sollen.
- Dass ein potenzielles Teratogenitätsrisiko besteht und Vibativ während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Verabreichung von Telavancin der Schwangerschaftsstatus bestimmt werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine effektive Kontrazeption durchführen.
- Die Bedeutung und Verwendung des der Produktpackung beiliegenden Checklisten-Aufklebers („Prescriber Checklist“) für den verordnenden Arzt und den festgestellten Schwangerschaftsstatus vor der Verabreichung zu dokumentieren.
- Existenz und Ziel des Schwangerschaftsregisters und Einzelheiten dazu, wie Patientinnen in das Register eingetragen werden können.
- Es besteht ein Risiko für eine QTc-Verlängerung und Vibativ soll bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht angewendet werden.
- Dass ein Risiko für Infusionsreaktionen besteht, einschließlich von Reaktionen nach Art des „Red-Man-Syndroms“.
- Dass ein Ototoxizitäts-Risiko nachgewiesen wurde und dass Patienten mit Hinweisen auf eine Ototoxizität und solchen, die andere Arzneimittel mit ototoxischem Potential erhalten, sorgfältig untersucht und überwacht werden sollen.
- Das medizinische Fachpersonal muss sich bewusst sein, dass die Verabreichung von Vibativ einige Gerinnungs- und Labortests sowie qualitative und quantitative Verfahren zur Proteinbestimmung im Urin beeinflussen kann.
- Die Notwendigkeit, die Patienten über bedeutende Risiken im Zusammenhang mit der Vibativ-Therapie und geeignete Vorsichtsmaßnahmen bei Anwendung des Arzneimittels aufzuklären.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll gewährleisten, dass alle Ärzte, bei denen erwartungsgemäß davon auszugehen ist, dass sie Vibativ verordnen oder anwenden, bei Einführung von Vibativ eine Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe (DHCP, „Direct Healthcare Professional Communication“) erhalten, deren Text der CHMP-Beurteilung angehängt ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll den Kommunikationsplan für den DHCP-Brief mit der zuständigen nationalen Behörde der Mitgliedsstaaten, in denen der Brief verschickt wird, abstimmen.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Es soll eine „Post-Authorisation Safety Study“ (PASS) anhand einer retrospektiven Datenanalyse erfolgen, durch die das Nebenwirkungsprofil von Telavancin im Rahmen der klinischen Anwendung weiter charakterisiert werden soll. Erhoben werden sollen Daten zu Einschränkungen der Nierenfunktion, Todesfällen (mit Beurteilung des Kausalzusammenhangs), Herzerkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Tinnitus und Hörverlust, dem Einhalten der Fachinformation und einer indikationsfremden Anwendung („off label“). Der endgültige Beobachtungsplan für die PASS soll dem CHMP bis zum 30. April 2014 zugesandt werden. Das Fortschreiten der Rekrutierung wird dem CHMP zum Zeitpunkt der PSURs eingereicht. Ergebnisse von Zwischenanalysen sollen bis Mai 2015 eingereicht werden. Die Endergebnisse der Studie und die erneute Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vibativ sollen dem CHMP spätestens am 31. Dezember 2017 zugehen.	Endgültige Ergebnisse der Studie bis 31. Dezember 2017
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die Wirksamkeit von Telavancin und mikrobiologische Resistenzen im Vergleich zu anderen Substanzen über das Längsschnitt-Resistenzüberwachungsprogramm („longitudinal resistance surveillance“) weiter beobachten. In die Studie sollen aus den Überwachungsnetzwerken („surveillance networks“) in Europa, den USA, Lateinamerika und der asiatisch-pazifischen Region jährlich mindestens 10.000 grampositive Isolate eingeschlossen werden. Die Ergebnisse sollen dem CHMP auf jährlicher Basis mitgeteilt werden und der endgültige Bericht soll spätestens am 31. Mai 2017 eingereicht werden.	Endgültige Ergebnisse der Studie bis 31. März 2017

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Umkarton und Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Telavancin

2. WIRKSTOFF

250 mg Telavancin (als Telavancinhydrochlorid) pro Durchstechflasche
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 15 mg Telavancin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (E524)
Salzsäure (E507)
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
250 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/705/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE SCHRIFT

Der Begründung für das Nichtaufzeichnen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Telavancin

2. WIRKSTOFF

750 mg Telavancin (als Telavancinhydrochlorid) pro Durchstechflasche
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 15 mg Telavancin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
750 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/705/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE SCHRIFT

Der Begründung für das Nichtaufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

VIBATIV 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung VIBATIV 750 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Telavancin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VIBATIV und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VIBATIV beachten?
3. Wie ist VIBATIV anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VIBATIV aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VIBATIV und wofür wird es angewendet?

VIBATIV enthält als Wirkstoff Telavancin, das ein Antibiotikum der Glykopeptidgruppe ist. VIBATIV wird eingesetzt zur Behandlung Erwachsener mit Infektionen der Lungen, die während eines Krankenhausaufenthaltes aufgetreten sind, einschließlich bei Patienten unter künstlicher Beatmung, wenn diese Infektionen bekanntlich oder vermutlich durch Bakterien verursacht werden, die Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) genannt werden. Es wird nur eingesetzt, wenn die Bakterien, die die Infektion verursachen, mit Telavancin abgetötet werden können. VIBATIV kann nur eingesetzt werden, wenn andere Antibiotika nicht angemessen sind.

Wenn Sie auch andere Bakterien haben, die Ihre Infektion hervorgerufen haben, kann Ihnen Ihr Arzt während der Behandlung mit VIBATIV zusätzlich noch weitere Antibiotika verordnen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VIBATIV beachten?

VIBATIV darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Telavancin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von VIBATIV sind.
- wenn Sie unter schweren Nierenproblemen leiden oder Hämodialyse erhalten.
- wenn Sie schwanger sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie VIBATIV anwenden,

- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden. Ihr Arzt kann die Entscheidung treffen, die VIBATIV-Dosis herabzusetzen und Sie gegebenenfalls während der Behandlung noch genauer zu überwachen, beziehungsweise Ihr Arzt kann das Medikament als nicht für Sie geeignet einstufen.
- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen besteht. Ihr Arzt wird Ihnen dies mitteilen und Sie gegebenenfalls während der Behandlung noch genauer überwachen.

- wenn das Produkt bei Ihnen Hautreaktionen auslöst. Ihr Arzt kann die Infusionsrate anpassen.
- wenn Sie allergisch gegen Antibiotika wie Vancomycin sind. Wenn dies der Fall ist, müssen Sie sofort Ihren Arzt verständigen.
- wenn Sie an Herzerkrankungen leiden. Wenn dies der Fall ist, müssen Sie sofort Ihren Arzt verständigen.
- wenn Sie eine Veränderung Ihres Hörvermögens bemerken. Wenn dies der Fall ist, müssen Sie sofort Ihren Arzt verständigen. Ihr Arzt kann Ihr Hörvermögen während der Behandlung überwachen. Ohrensausen und Taubheit sind mögliche Nebenwirkungen.
- Antibiotika wie VIBATIV bekämpfen bestimmte Bakterien, während andere Bakterien und Pilze sich jedoch weiter vermehren können. Dieser Vorgang wird als Überwachsen bezeichnet. Ihr Arzt achtet auf eventuelle Infektionen und wird Sie erforderlichenfalls entsprechend behandeln.
- wenn Sie während oder nach der Behandlung Durchfall bekommen, müssen Sie umgehend Ihren Arzt verständigen. Nehmen Sie keine Medikamente gegen Durchfall ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie auch an anderen Infektionen leiden. Ihr Arzt wird diese wenn nötig zusätzlich behandeln.

Kinder und Jugendliche

Telavancin darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von VIBATIV zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Telavancin kann einige Labortests, die zur Überprüfung Ihrer Blutgerinnung eingesetzt werden, beeinflussen. Die Testergebnisse können so fälschlicherweise eine beeinträchtigte Blutgerinnung vortäuschen, obwohl Sie in dieser Hinsicht keinerlei Probleme haben. Bitte informieren Sie daher Ihren Arzt über die Einnahme von VIBATIV.

Telavancin kann auch einige Labortests beeinflussen, die zur Bestimmung des Eiweißgehalts Ihres Harns dienen. Sagen Sie daher Ihrem Arzt, dass Sie VIBATIV erhalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Telavancin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Verständigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, glauben, schwanger zu sein, oder schwanger werden möchten. Sie müssen wirksame Schwangerschaftsverhütung während der Behandlung mit VIBATIV anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Telavancin in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie mit dem Stillen beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

VIBATIV kann Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder verschwommenes Sehen zur Folge haben und Ihre Fähigkeit zum Steuern von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von VIBATIV

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist VIBATIV anzuwenden?

VIBATIV wird bei Ihnen gewöhnlich von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewendet.

Die Dosis hängt von Ihrem Körpergewicht ab und beträgt für Erwachsene (ab 18 Jahren) einmal pro Tag 10 Milligramm (mg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht. Sie wird in Form einer etwa 60 Minuten dauernden Infusion (Tropf in eine Vene) verabreicht.

Wenn Ihre Nieren nicht richtig arbeiten oder wenn Sie übergewichtig sind, kann die Dosis herabgesetzt werden.

Eine Behandlungsdauer beträgt gewöhnlich 7 bis 21 Tage. Wie lange Sie behandelt werden müssen, entscheidet Ihr Arzt.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von VIBATIV angewendet wurde, als sollte

Wenn Ihnen mehr VIBATIV gegeben wurde, als Sie bekommen sollten, steigt das Risiko, dass folgende Nebenwirkungen auftreten: Geschmacksstörungen, Übelkeit (Krankheitsgefühl), Erbrechen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Hautrötung am Oberkörper. Wenn dies passiert, wird die Infusion mit Telavancin beendet und der Arzt wird die Funktion Ihrer Nieren überprüfen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann VIBATIV Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

VIBATIV kann folgende Nebenwirkungen hervorrufen:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Geschmacksstörungen
- Übelkeit (Krankheitsgefühl)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Pilzinfektionen
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Verstopfung, Durchfall, Erbrechen
- Anstieg der Blutwerte von Leberenzymen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Nierenerkrankungen, Nierenfunktionswerte außerhalb des Normbereiches, schaumiger Urin
- Müdigkeit, Schüttelfrost

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- innere bakterielle Infektionen, Harnwegsinfekte
- Anämie, Veränderungen der Anzahl weißer Blutkörperchen und der Blutplättchen
- allergische Reaktionen
- verminderter Appetit, Änderungen des Blutzuckerspiegels, der Kalium- und Magnesiumwerte
- Ruhelosigkeit, Ängstlichkeit, Verwirrtheit, Depression
- Gefühllosigkeit, Migräne, Veränderungen des Tastsinns, Geruchsstörungen, Schläfrigkeit, Zittern
- Augenreizung, verschwommenes Sehen
- Ohrensausen
- Brustschmerzen, Herzversagen, abnormer Herzrhythmus oder Herzschlag
- Hitzewallung, hoher oder niedriger Blutdruck, Venenentzündung

- Atemlosigkeit, Schluckauf, Nasenverstopfung, Halsschmerzen
- Beschwerden im Oberbauch, trockener Mund, Verdauungsbeschwerden, Blasenbildung, Mundtaubheit
- Leberentzündung
- Hautrötung, Gesichtsschwellungen, Schwitzen, Nesselsucht
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen
- Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin, verminderte Urinmenge, häufiges Wasserlassen, abnormer Geruch des Urins
- Antriebslosigkeit, Irritationen an der Infusionsstelle, Gefühl des Unwohlseins, Beschwerden im Brustbereich, Ansammlung von Flüssigkeit im unteren Beinbereich, Schmerzen, Fieber, Hautrötung am Oberkörper
- abnorme Blutgerinnungstests

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Taubheit

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie). Die ersten Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion können Schwellungen der Haut, des Gesichts und/oder des Rachens und/oder erschwerte Atmung umfassen. Wenn diese Symptome auftreten, müssen Sie sofort Ihren Arzt oder das Pflegepersonal verständigen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anlage V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VIBATIV aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2-8°C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6 Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VIBATIV enthält

- Der Wirkstoff ist Telavancin. Jede Durchstechflasche enthält 250 mg oder 750 mg Telavancin (als Telavancinhydrochlorid). Nach Rekonstitution enthält jeder ml der konzentrierten Lösung 15 mg Telavancin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Hydroxypropylbetadex, Mannitol (E421), Natriumhydroxid (E524) (zur Einstellung des pH-Werts) und Salzsäure (E507) (zur Einstellung des pH-Werts).

Wie VIBATIV aussieht und Inhalt der Packung

VIBATIV Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in 30 ml- oder 50 ml-Durchstechflaschen aus Klarglas mit Gummistopfen, Aluminiumverschluss und Schnappdeckel aus Kunststoff erhältlich. Die Durchstechflasche enthält ein weißes bis blassrosafarbenes Pulver.

Packungsgrößen:

1 x 30 ml-Durchstechflasche mit 250 mg Telavancin

1 x 50 ml-Durchstechflasche mit 750 mg Telavancin

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Art der Anwendung

VIBATIV muss rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden, bevor eine intravenöse Infusion durch einen separaten Zugang oder einen 3-Wege-Hahn über eine Dauer von 60 Minuten verabreicht wird. Bolus-Injektionen dürfen nicht verabreicht werden.

Mit der folgenden Formel kann das zur Dosisherstellung benötigte Volumen des rekonstituierten VIBATIV-Konzentrates berechnet werden:

$\text{Telavancin Dosis (mg)} = 10 \text{ mg/kg (oder 7,5 mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (in kg)}$

$\text{Volumen rekonstituierten Konzentrates (ml)} = \text{Telavancin Dosis (mg)} / 15 \text{ (mg/ml)}$

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Haltbarkeit des rekonstituierten Konzentrats: Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar nach Zubereitung zu verdünnen.

Haltbarkeit des verdünnten Produktes: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der rekonstituierten Lösung und der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel ist für eine Dauer von 24 Stunden im Kühlschrank (2-8°C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Andernfalls liegt die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollte 24 Stunden bei 2-8°C nicht überschreiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss das Pulver rekonstituiert werden und das entstehende Konzentrat muss dann unmittelbar weiter verdünnt werden.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats (VIBATIV-250-mg Durchstechflasche)

Um eine Konzentration von ca. 15 mg/ml (Gesamtvolumen ca. 17 ml) herzustellen, ist der Inhalt der Durchstechflasche mit 250 mg Telavancin mit 15 ml Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu rekonstituieren.

Zubereitung des rekonstituierten Konzentrats (VIBATIV-750-mg Durchstechflasche)

Um eine Konzentration von ca. 15 mg/ml (Gesamtvolumen ca. 50 ml) herzustellen, ist der Inhalt der Durchstechflasche mit 750 mg Telavancin mit 45 ml Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu rekonstituieren.

Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn das Vakuum in der Durchstechflasche die Verdünnungslösung nicht einsaugt.

Die Rekonstitution von VIBATIV muss mittels einer aseptischen Technik erfolgen. Nach Zugabe von Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) wird der Inhalt der Durchstechflasche zur Förderung der Rekonstitution durch leichtes Schwenken gemischt.

Die Rekonstitutionszeit beträgt bei der Durchstechflasche mit 250 mg nicht mehr als 5 Minuten. Die Rekonstitutionszeit beträgt bei der Durchstechflasche mit 750 mg nicht mehr als 10 Minuten. Es wird gemischt, bis der Inhalt der Durchstechflasche vollständig in Lösung gegangen und bei einer Sichtprüfung partikelfrei ist.

Aussehen des rekonstituierten Konzentrates

Das rekonstituierte VIBATIV-Konzentrat ist klar und farblos bis blassrosafarben. Bei der Rekonstitution kann es zur Schaumbildung kommen, die aber beim Stehen verschwindet.

Zubereitung der gebrauchsfertigen verdünnten Lösung zur Infusion

Das rekonstituierte Konzentrat muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Für Dosierungen zwischen 150 und 800 mg muss das entsprechende Volumen des rekonstituierten Konzentrats vor Infusion in 100 bis 250 ml geeigneter Infusionslösung weiter verdünnt werden.

Dosen, die geringer als 150 mg oder größer als 800 mg sind, sollten soweit verdünnt werden, dass eine Lösung mit einer Endkonzentration von 0,6 bis 8 mg/ml entsteht. Als Infusionslösung eignen sich Dextrose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat-Injektionslösung. Die Verdünnung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Die Lösung ist vor Infusion einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbung zu unterziehen. Sie soll nur dann verwendet werden wenn sie klar und partikelfrei ist.

Entsorgung

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen