

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
Cada frasco contém 250 mg de telavancina (na forma de cloridrato).

VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
Cada frasco contém 750 mg de telavancina (na forma de cloridrato).

Após reconstituição, cada ml contém 15 mg de telavancina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Aglomerado inteiro ou fragmentado, branco a rosa pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VIBATIV é indicado para o tratamento de adultos com pneumonia nosocomial (PN), incluindo pneumonia associada ao ventilador, confirmada ou suspeita de ser provocada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

VIBATIV deve ser utilizado apenas em situações em que se saiba ou se suspeite que outras alternativas terapêuticas não sejam adequadas (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Deve ter-se em consideração a orientação oficial sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

População

Adultos

O regime posológico recomendado é de 10 mg/kg, uma vez em cada 24 horas, durante 7 a 21 dias.

Populações especiais

Doentes idosos

Os doentes idosos devem receber uma dose de telavancina de acordo com o seu peso corporal e função renal (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Doentes com compromisso renal devem receber uma dose inicial de acordo com a depuração da creatinina calculada ou medida, como apresentado na tabela abaixo. Durante o tratamento, os ajustes da dose, de acordo com a tabela, devem ser feitos com base na depuração da creatinina calculada ou medida, em doentes com alterações clinicamente significativas da função renal.

Depuração da creatinina* (ml/min)	Regime posológico
>50	10 mg/kg a cada 24 horas
30-50	7,5 mg/kg a cada 24 horas

* Calculada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault.

A utilização em doentes com insuficiência renal aguda ou com depuração da creatinina (CrCl) < 30 ml/min, incluindo doentes submetidos a hemodiálise é contraindicada (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

A afeção hepática de grau ligeiro a moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2) não resultou numa alteração relevante na farmacocinética da telavancina. Assim, não são necessários ajustes na dose, ao administrar telavancina a indivíduos com afeção hepática de grau ligeiro a moderado. Não existem dados disponíveis relativos a indivíduos com afeção hepática grave (Classe C de Child-Pugh). Portanto, devem tomar-se precauções, se a telavancina for administrada a indivíduos com afeção hepática grave.

Doentes obesos

Os doentes obesos (definidos como tendo um IMC > 30 kg/m²) devem receber uma dose reduzida de 7,5 mg/kg de telavancina, uma vez ao dia, a cada 24 horas (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de VIBATIV, em crianças com idade inferior a 18 anos, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

VIBATIV deve ser reconstituído e depois diluído antes da administração por perfusão intravenosa, por uma linha intravenosa exclusiva ou por uma derivação em Y, durante um período de 60 minutos. Não deve ser administrado por injeção em bólus. Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Doentes com compromisso renal grave, i.e. depuração da creatinina (CrCl) < 30 ml/min, incluindo doentes submetidos a hemodiálise (ver secção 4.4).
Insuficiência renal aguda (ver secção 4.4).
Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

Em ensaios clínicos, os doentes com insuficiência renal aguda preexistente, tratados com telavancina, tiveram um risco de mortalidade aumentado. A mortalidade por todas as causas foi 32/73 (44%) no grupo de tratamento da telavancina e 16/64 (25%) no grupo da vancomicina, enquanto que em doentes sem insuficiência renal aguda na linha de base foi 118/678 (17%) e 124/688 (18%), respetivamente.

Assim sendo, o uso da telavancina em doentes com insuficiência renal aguda preexistente e em doentes com compromisso renal grave está contraindicado (ver secção 4.3).

Reações adversas renais

Em ensaios clínicos agrupados (PN e infeções complicadas da pele e tecidos moles (cSSTI)), as reações adversas renais foram notificadas mais frequentemente pelos doentes tratados com telavancina, comparando com vancomicina (3,8% *versus* 2,2%, respetivamente). A função renal (creatinina sérica e volume urinário para oligúria/anúria) deve ser diariamente monitorizada pelo menos durante os primeiros 3 a 5 dias de tratamento e, posteriormente, em cada 48 a 72 horas em todos os doentes que recebam telavancina. A dose inicial e os ajustes de dose durante o tratamento, devem ser feitos com base na depuração da creatinina calculada ou medida, de acordo com o regime posológico na secção 4.2. Se a função renal diminuir significativamente durante o tratamento, deve ser avaliado o benefício de continuar telavancina.

Outros fatores que podem aumentar o risco de nefrotoxicidade

Deve ter-se precaução ao prescrever VIBATIV a doentes que recebam medicamentos nefrotóxicos concomitantes, doentes com doença renal preexistente ou que tenham uma comorbidade conhecida por aumentar a predisposição para o compromisso renal (por exemplo, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão).

Reações relacionadas com a perfusão

Perfusões intravenosas rápidas de agentes antimicrobianos da classe de glicopeptídeos foram associadas a reações do tipo síndrome do homem vermelho, incluindo vermelhidão da parte superior do corpo, urticária, prurido ou erupção cutânea (ver secção 4.8). Parar ou diminuir a velocidade da perfusão pode resultar na paragem destas reações. As reações relacionadas com a perfusão podem ser limitadas, se a dose diária for administrada durante um período de 1 hora.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com telavancina, e que podem colocar a vida em risco. Se ocorrer uma reação alérgica à telavancina, o tratamento deve ser descontinuado e instituída uma terapêutica adequada.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade cruzada, incluindo anafilaxia, em doentes com um histórico de alergia à vancomicina. Recomenda-se precaução quando prescrever a telavancina em doentes com histórico prévio de reações de hipersensibilidade a vancomicina. Se ocorrer uma reação alérgica à telavancina, o tratamento deve ser descontinuado e instituída uma terapêutica adequada.

Prolongamento do intervalo QTc

Um estudo clínico de QTc com doses de telavancina de 7,5 e 15 mg/kg *versus* o veículo e um comparador ativo (400 mg de moxifloxacina) demonstrou que a posologia uma vez por dia durante 3 dias resultou no aumento da média corrigida do veículo no QTcF em 4,1 e 4,5 milissegundos, respetivamente, comparado com o aumento de 9,2 milissegundos observado com o comparador.

É necessária precaução quando for prescrita telavancina a doentes que tomem medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT. Adicionalmente, é necessária precaução ao utilizar telavancina para tratar doentes com a síndrome congénita do QT longo, em doentes que se saiba que tenham prolongamento do intervalo QTc, insuficiência cardíaca descompensada ou hipertrofia grave do ventrículo esquerdo. Os doentes com este tipo de condições não foram incluídos em ensaios clínicos com telavancina.

Ototoxicidade

Tal como com outros glicopeptídeos, foi notificada ototoxicidade (surdez e acufenos) em doentes tratados com telavancina (ver secção 4.8). Os doentes que desenvolvam sinais e sintomas de perda de audição ou afeções do ouvido interno, durante o tratamento com telavancina, devem ser cuidadosamente avaliados e monitorizados (ver secção 4.8). Nos doentes tratados com telavancina concomitantemente ou sequencialmente com outros medicamentos que tenham conhecido potencial ototóxico, deve ser cuidadosamente monitorizado e avaliado o benefício da telavancina se a audição se deteriorar.

Superinfecção

A utilização de antibióticos pode facilitar o crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis. Se ocorrer superinfecção durante a terapêutica, devem ser tomadas as medidas apropriadas.

Colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa

Foram notificadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com quase todos os antibióticos, incluindo a telavancina (ver secção 4.8), podendo a sua gravidade variar entre ligeira a risco de vida. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou pouco depois do tratamento.

Cobertura com administração concomitante antibióticos

A telavancina é apenas ativa contra bactérias Gram-positivas (ver secção 5.1 para informação sobre o espectro antimicrobiano). Em infeções mistas, onde são suspeitas bactérias Gram-negativas e / ou certo tipo de bactérias anaeróbias, VIBATIV pode ser coadministrado com o(s) agente(s) bacteriano(s) apropriado(s).

Grupos específicos de doentes

Os estudos de PN (pneumonia nosocomial) excluíram doença pulmonar confirmada ou suspeita, como as doenças granulomatosas, cancro do pulmão ou outra malignidade com metástases nos pulmões; fibrose quística ou tuberculose ativa; pneumonia por *Legionella pneumophila*; meningite, endocardite ou osteomielite; choque refratário devido por pressão arterial sistólica em posição de supino <90 mmHg por mais de 2 horas com evidência de hipoperfusão ou requisito para doses elevadas de agentes simpatomiméticos. Também foram excluídos os doentes com valores iniciais de QTc >500 ms, síndrome congénita do QT longo, com insuficiência cardíaca descompensada ou níveis sanguíneos anormais de K⁺ ou Mg²⁺ que não poderiam ser corrigidos, gravemente neutropénicos (contagem absoluta de neutrófilos <500/mm³) ou em que se antecipava o desenvolvimento de neutropenia grave devido a quimioterapia prévia ou planeada, ou que tinham VIH com contagem de CD4 <100/mm³ durante os últimos seis meses.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nos estudos em indivíduos saudáveis, a farmacocinética da telavancina não foi significativamente alterada pela administração simultânea de aztreonam ou piperacilina-tazobactam. Do mesmo modo, a farmacocinética do aztreonam ou piperacilina-tazobactam não foi alterada pela telavancina. Com base nas suas propriedades farmacocinéticas, não é esperada interação com outros beta-lactâmicos, clindamicina, metronidazol ou fluoroquinolonas.

Foi demonstrado, num estudo clínico com midazolam intravenoso, que doses múltiplas de telavancina não tiveram efeito na farmacocinética do midazolam, que é um substrato sensível para a CYP3A4. Experiências *in vitro* indicaram que a telavancina não afetará a depuração dos medicamentos metabolizados pelas isoformas CYP 1A2, 2C9, 2C19 e 2D6. Uma vez que a telavancina é excretada inalterada principalmente por depuração renal e que múltiplas enzimas CYP são capazes de

metabolizar a telavancina, não são esperadas interação relevantes com inibidores ou indutores do sistema CYP450.

Embora a telavancina não interfira com a coagulação, interfere com determinados testes utilizados para monitorizar a coagulação (ver abaixo), quando os testes são realizados utilizando amostras colhidas entre 0 a 18 horas após a administração de telavancina em doentes tratados uma vez em cada 24 horas. As amostras de sangue, para os testes de coagulação, devem ser colhidas o mais próximo possível antes da administração da próxima dose de telavancina no doente ou deve considerar-se o uso de um teste que não seja afetado pelo telavancina.

Testes de coagulação afetados pela telavancina	Testes de coagulação não afetados pela telavancina
Razão normalizada internacional Tempo de tromboplastina parcial ativada Tempo de coagulação ativado Coagulação baseada nos testes do fator Xa	Tempo de coagulação do sangue total (Lee-White) Agregação de plaquetas <i>ex vivo</i> Testes do fator Xa cromogénico Testes do fator X funcional (cromogénico) Tempo de hemorragia Dímero-D Produtos da degradação de fibrina

Nenhuma evidência de aumento do risco de hemorragia foi observada em ensaios clínicos com telavancina. A telavancina não afeta a agregação das plaquetas. Além disso, não foram observadas evidências de hipercoagulabilidade, uma vez que indivíduos saudáveis que recebem telavancina possuem níveis normais de dímero-D e de produtos da degradação de fibrina.

A telavancina interfere com os doseamentos qualitativos em tiras de proteína na urina, assim como com métodos quantitativos com corantes (por exemplo, pirrogal vermelho de molibdato). Os testes de microalbumina, baseados em imunoensaios utilizando a reação nefelométrica (turvação), não são afetados e podem ser utilizados para monitorizar a excreção de proteína na urina durante o tratamento com telavancina. Para monitorização de rotina da função renal, é recomendado o uso da concentração da creatinina sérica ou a depuração estimada da creatinina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

VIBATIV é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Não existe experiência em seres humanos com o telavancina. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3)

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser determinado antes de ser administrado telavancina. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se a telavancina é excretada no leite humano. A excreção da telavancina no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapêutica com telavancina deve ser tomada levando em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapêutica com telavancina para a mulher.

Fertilidade

Foi demonstrado que telavancina afeta a qualidade e a quantidade de esperma dos ratos (ver secção 5.3) embora não tenham sido notificados efeitos na fertilidade, acasalamento ou embriogénese prematura. Desconhece-se o potencial risco para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer tonturas, sonolência, confusão e visão turva e VIBATIV pode ter influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos de fase III, envolvendo 1 680 doentes (751 e 929, NP e cSSTI, respetivamente) que foram tratados com telavancina numa dose diária de 10 mg/kg, foram notificadas reações adversas em 47,3% dos doentes. O tratamento foi descontinuado devido a reações adversas em 5,0% dos doentes que receberam telavancina.

As reações adversas relacionadas que foram notificadas mais frequentemente (ocorrendo em >1 % dos doentes) foram: infeções fúngicas, insónia, disgeusia, cefaleias, tonturas, náuseas, obstipação, diarreia, vómitos, elevação da alanina aminotransferase, elevação da aspartato aminotransferase, ruído, erupção cutânea, insuficiência renal aguda, creatinina no sangue aumentada, urina anormal (urina espumosa), cansaço e calafrios.

Lista tabulada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1 000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10 000$ a $< 1/1 000$), Muito raros ($< 1/10 000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Infeções e infestações

Frequentes: infeção fúngica
Pouco frequentes: colite por *clostridium*, infeção das vias urinárias

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: anemia, leucopenia, trombocitemia, trombocitopenia, contagem aumentada de eosinófilos, contagem aumentada de neutrófilos

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: hipersensibilidade
Desconhecido*: anafilaxia

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: diminuição do apetite, hiperglicemia, hipercaliemia, hipoglicemia, hipocaliemia, hipomagnesemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia
Pouco frequentes: agitação, ansiedade, confusão, depressão

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: disgeusia
Frequentes: cefaleias, tonturas
Pouco frequentes: ageusia, enxaqueca, parestesia, parosmia, sonolência, tremores

Afeções oculares

Pouco frequentes: irritação ocular, visão turva

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: acufenos
Raras: surdez

Cardiopatias

Pouco frequentes: angina de peito, fibrilhação atrial, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, prolongamento do intervalo de QT corrigido no eletrocardiograma, palpitações, taquicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, extrassístoles ventriculares.

Vasculopatias:

Pouco frequentes: rubor, hipertensão, hipotensão, flebites

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, soluços, congestão nasal, dor faringolaríngea

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas,
Frequentes: obstipação, diarreia, vômitos
Pouco frequentes: dor abdominal, boca seca, dispepsia, flatulência, hipogestesia oral

Afeções hepatobiliares

Frequentes: elevação da alanina aminotransferase, elevação da aspartato aminotransferase
Pouco frequentes: hepatite

Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: prurido, erupção cutânea
Pouco frequentes: eritema, edema facial, hiperidrose, urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: artralgia, dores de costas, fibras musculares, mialgia

Doenças renais e urinárias

Frequentes: insuficiência renal aguda, aumento da creatinina sanguínea, urina espumosa (*LLT low level term*, o nível mais específico da codificação MedDRA)
Pouco frequentes: aumento da ureia sanguínea, disúria, hematúria, microalbuminúria, oligúria, proteinúria, disfunção renal, odor da urina alterado

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga, calafrios
Pouco frequentes: astenia, reações no local da perfusão, mal-estar, dor torácica não-cardíaca, edema periférico, dor, pirexia, síndrome do homem vermelho

Investigações

Pouco frequentes: aumento da razão normalizada internacional.

* Baseado em relatórios de pós-comercialização. Uma vez que estas reações foram notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a sua frequência com confiança, sendo, por conseguinte, classificada como desconhecido.

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Foi observada uma maior incidência de reações adversas à telavancina, em voluntários saudáveis que receberam uma dose de 15 mg/kg: disgeusia, náuseas, vômitos, eritema no local da injeção, cefaleias, erupção macular e síndrome do homem vermelho.

Em caso de sobredosagem, o tratamento com telavancina deve ser descontinuado e é aconselhado o tratamento de suporte com manutenção da filtração glomerular e monitorização cuidadosa da função renal. Após a administração de uma dose única de telavancina de 7,5 mg/kg em doentes com doença renal terminal, aproximadamente 5,9% da dose de telavancina administrada foi recuperada na solução de diálise após 4 horas de hemodiálise. Contudo, não existe informação disponível sobre a utilização de hemodiálise para tratamento de sobredosagem.

Foi avaliada a depuração de telavancina por hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) em estudos *in vitro*. A telavancina foi depurada por HVVC e a depuração de telavancina aumentou com o aumento da taxa de ultrafiltração. Contudo, a depuração de telavancina por HVVC não foi avaliada em ensaio clínico; portanto, o significado clínico deste resultado e a utilização de HVVC para tratamento de sobredosagem são desconhecidos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos glicopeptídeos, código ATC: J01XA03

Mecanismo de ação

A telavancina exerce uma atividade bactericida dependente da concentração contra bactérias Gram-positivas susceptíveis. A telavancina inibe a biossíntese da parede celular ligando-se aos precursores tardios de peptidoglicanos, incluindo lípido II, o que evita a polimerização do precursor em peptidoglicano e os subsequentes fenómenos de ligação cruzada. A telavancina liga-se também à membrana bacteriana e provoca a despolarização do potencial da membrana e um aumento da sua permeabilidade, o que resulta na inibição da síntese de proteína, ARN e lípidos.

Mecanismo de resistência

Os *S. aureus* que apresentam elevado nível de resistência aos agentes antibacterianos glicopeptídeos (GRSA) não são susceptíveis à telavancina. Não se verifica resistência cruzada entre a telavancina e outras classes de glicopeptídicas de antibióticos.

Limites (breakpoints)

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) críticas são as seguintes:

Patogenio	CIM (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (incluindo estirpes meticilino-resistentes)	≤ 0,12

Suscetibilidade microbiana

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o decorrer do tempo em espécies selecionadas e a informação local sobre resistência é desejável, especialmente quando se tratam infeções graves. De acordo com a necessidade, deve obter-se o conselho de peritos, quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infeção é duvidosa.

Eficácia e segurança clínicas

A telavancina demonstrou eficácia contra *S. aureus* meticilino-susceptíveis (MSSA) e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), em dois estudos aleatorizados, controlados, em doentes com pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada ao ventilador, envolvendo 751 doentes tratados com telavancina. Apesar da suscetibilidade *in vitro*, não existem dados clínicos suficientes para avaliar o potencial de eficácia da telavancina em infeções devido a hGISA/GISA.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com a telavancina em um ou mais subgrupos da população pediátrica com pneumonia nosocomial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A telavancina exibe uma farmacocinética linear em doses até 15 mg/kg administradas sob a forma de uma dose diária de 60 minutos de perfusão intravenosa durante 7 dias, em voluntários saudáveis. A concentração máxima (C_{max}) média (desvio padrão) de telavancina alcança os 108 (25) $\mu\text{g/ml}$, no estado estacionário, para uma dose diária de 10 mg/kg em perfusão durante um período de 1 hora (t_{max}) e depois diminui para um valor de 8,55 (2,84) $\mu\text{g/ml}$ (C_{24h}). A AUC_{0-24} média (desvio padrão) alcança 780 (125) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. A telavancina tem um pequeno volume de distribuição. Para uma dose de 10 mg/ml o V_{ss} médio variou entre 133 (desvio padrão 24) ml/kg após dose múltiplas, correspondendo a um valor de aproximadamente 10 l para um indivíduo de 75 kg. Estes dados sugerem que a telavancina não é extensamente distribuída. A telavancina é uma substância ativa com uma depuração lenta, com uma depuração (CL) média (desvio padrão) de 13,1 (2,0) ml/h/kg em doentes com função renal normal, correspondendo a uma CL_{renal} de aproximadamente 1 l/h num indivíduo com 75 kg. Em combinação com um baixo V_{ss} , resulta num $t_{1/2}$ de cerca de 8h.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado estacionário da telavancina foi de aproximadamente 133 ml/kg em voluntários adultos saudáveis.

A ligação à proteína plasmática humana é de aproximadamente 90%, principalmente à albumina sérica.

Após a administração durante 7 dias consecutivos de uma dose de 10 mg/kg a voluntários saudáveis sujeitos a uma lavagem broncoalveolar, a razão de concentração no plasma/fluido no epitélio de revestimento pulmonar variou entre 0,050 e 0,12 l ao longo de um período de 4 a 24 horas após iniciar a perfusão. As concentrações mais elevadas foram observadas em macrófagos alveolares com razões a variar entre 0,360 (às 4 h) e 6,67 (às 24 h). Estudos *in vitro* demonstraram que a telavancina conserva a sua atividade total na presença de surfatante pulmonar.

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 e 4F12 são capazes de metabolizar a telavancina, resultando na hidroxilação das posições 7, 8 e 9 da cadeia 2-(decilamino) etil da telavancina.

Num estudo de equilíbrio de massa em homens utilizando telavancina marcada radioativamente, foram identificados 3 metabolitos hidroxilados com o metabolito predominante (THRX-651540) contabilizados em < 10% da radioatividade na urina e < 2% da radioatividade no plasma.

Em adultos jovens saudáveis, foram identificados 3 metabolitos hidroxilados após perfusão da telavancina. A AUC do metabolito predominante equivale aproximadamente a 2-3% da AUC da telavancina.

Eliminação

A principal via de eliminação em seres humanos, é a excreção renal. Em adultos jovens saudáveis, após perfusão de telavancina marcada radioativamente, aproximadamente 76% da dose administrada foi recuperada na urina e menos de 1% da dose foi recuperada nas fezes (recolhidas até 9 dias), tendo por base a radioatividade total. A telavancina é maioritariamente excretada na forma inalterada, equivalendo a aproximadamente 82% da quantidade total recuperada na urina ao longo de 48 horas. A semivida de eliminação em indivíduos com função renal normal é de aproximadamente 8 horas.

Uma vez que a excreção renal é a principal via de eliminação, é necessário o ajuste da dose em doentes com depuração da creatinina entre 30-50 ml/min (ver secção 4.2).

Populações especiais

Idosos

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da telavancina entre indivíduos idosos saudáveis e jovens saudáveis. A análise dos dados farmacocinéticos da população de doentes não demonstrou um efeito relevante da idade na farmacocinética. Deste modo, não é necessário ajuste da dose em doentes idosos, exceto naqueles com depuração da creatinina entre 30-50 ml/min (ver secções 4.2 e 4.3).

Doentes pediátricos

A farmacocinética da telavancina em doentes com idade inferior a 18 anos não foi avaliada (ver secção 4.2).

Género

Não se observaram diferenças clinicamente significativas relacionadas com o género na farmacocinética da telavancina. Deste modo, não é necessário ajuste posológico com base no género.

Insuficiência renal

Os parâmetros farmacocinéticos (média (desvio padrão)), após a administração de uma dose única de 7,5 mg/kg de telavancina a voluntários com vários graus de insuficiência renal, são fornecidos na tabela seguinte.

	Grau de Compromisso Renal				DRT ^a
	Normal	Ligeira	Moderada	Grave	
CrCl (ml/min) ^b	93,5 (10,0)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C _{max} (µg/ml)	70,5 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (µg·h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
Cl _r (ml/h/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a DRT= Doença renal em estado terminal mantida em hemodiálise

^b Linha de base média da depuração de creatinina calculada com base na equação de Cockcroft-Gault

O efeito do compromisso renal na farmacocinética da telavancina foi avaliado em 2 estudos clínicos farmacológicos em voluntários saudáveis com uma função renal normal e em indivíduos com compromisso renal ligeiro a grave. Os dois estudos demonstraram claramente que a área sob a curva (AUC) da telavancina, mas não a concentração plasmática máxima (C_{max}), aumentaram com a diminuição da função renal. As alterações na AUC só foram clinicamente significativas em doentes com compromisso renal moderado a grave. Desta forma, a mesma dose de 10 mg/kg/24h pode ser usada em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro. Para se garantir uma

exposição comparável em doentes com compromisso renal moderado, a dose deve ser diminuída para 7,5 mg/kg/24h.

Recomendações para ajuste posológico podem ser encontradas na secção 4.2.

Afeção hepática

Após a administração de dose única de 10 mg/kg da telavancina, verificou-se que a farmacocinética da telavancina em indivíduos com afeção hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) foi similar à observada em indivíduos com função hepática normal. Não é necessário ajuste posológico em doentes com grau ligeiro a moderado de afeção hepática (ver secção 4.2). A farmacocinética da telavancina não foi avaliada na afeção hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Doentes obesos

Foi considerado que o Índice de Massa Corporal (IMC) na linha de base poderia afetar a farmacocinética da telavancina na análise farmacocinética da população em adultos saudáveis (sem infeção). A exposição a telavancina aumenta à medida que aumenta o IMC, sendo que para cada aumento de 10 unidades do IMC, se estima um aumento da exposição do plasma de até 2%. Deve ser feito um ajuste da dose em doentes obesos com IMC > 30 kg/m² (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O medicamento telavancina, que contém o excipiente hidroxipropilbetade (HP-β-CD), induziu efeitos adversos em estudos com animais perante concentrações plasmáticas semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico.

O fígado, rins, macrófagos e testículos foram identificados como órgãos-alvo de toxicidade em animais. No fígado, foi observada degeneração/necrose dos hepatócitos após o período de tratamento de 13 semanas, acompanhada pela elevação de ALT e AST séricas em ratos e cães.

Ocorreram efeitos nos rins após o mínimo de 4 semanas de administração que foram uma combinação de lesão tubular renal e vacuolização tubular epitelial. A lesão tubular foi caracterizada pela degeneração e necrose das células tubulares proximais, e foi associada aos aumentos de azoto ureico no sangue e de creatinina, que alcançaram o dobro dos valores de controlo nas doses mais altas. A lesão tubular foi reversível, mas nem todos os animais tinham alcançado a recuperação total 4 semanas após o final do tratamento.

A vacuolização do epitélio tubular foi uma observação comum em animais tratados com o medicamento de telavancina e com o veículo (HP-β-CD). Também ocorreu vacuolização do urotélio da bexiga em dosagens elevadas e tratamentos mais longos. A vacuolização não foi associada à disfunção da função renal, mas não foi reversível após 4 semanas de recuperação. A vacuolização é considerada como um acontecimento citoprotetor e é expectável que reverta com o mesmo tempo de semivida que o tempo de recuperação (*turn-over*) das células tubulares proximais. A presença de hidroxipropilbetadex na formulação, numa proporção de 1:10, reduz a incidência e gravidade das alterações provocadas pela telavancina e atenua a toxicidade da telavancina característica dos glicosídeos.

Em ratos e em cães ocorreram hipertrofia e hiperplasia dos macrófagos sistémicos, em vários sistemas de órgãos que normalmente contêm macrófagos. Foi demonstrado que os macrófagos continham telavancina e HP-β-CD.

A genotoxicidade foi avaliada num conjunto de testes padrão *in vitro* e *in vivo*. Os estudos não forneceram evidência de potencial genotóxico da telavancina.

Após 13 semanas de tratamento, foi observada reversão da degeneração dos túbulos seminíferos nos testículos de ratos. Em estudos de fertilidade em ratos machos, a diminuição da mobilidade do esperma e da contagem do esperma epididimal, bem como um aumento na frequência de esperma anormal foram demonstrados após 10 semanas de administração intravenosa de telavancina. A

fertilidade masculina não foi afetada. Num segundo estudo, 6 semanas de administração estavam associadas com alteração das células germinativas testiculares no epidídimo, indicativo de lesão testicular, e foram observados efeitos sobre a qualidade e quantidade de esperma. Ambos os efeitos foram reversíveis após um período de recuperação de 8 semanas. O risco potencial para seres humanos é desconhecido (ver secção 4.6).

Em ratos e em cães, também foi verificada a vacuolização das células epiteliais tubulares do epidídimo e esta evidência não mostrou reversibilidade, após um período de recuperação de 4 semanas. A vacuolização é considerada como um acontecimento citoprotetor que não está associado com a disfunção funcional.

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, coelhos e mini-porco, foram observadas malformações nos dedos e membros. No estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, foi observada dilatação dos ventrículos laterais do cérebro no grupo de dose mais elevada. Estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal demonstraram um aumento no número de crias nados-mortos (ver secção 4.3).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropil-betaDEX; a proporção de telavancina para hidroxipropil-betaDEX é de 1:10 (p/p).

Manitol (E421)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH) (E524)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH) (E507)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.5.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do pó na embalagem comercial: 4 anos

Prazo de validade do concentrado reconstituído: O concentrado reconstituído deve ser diluído imediatamente após a preparação.

Prazo de validade do produto diluído: A estabilidade física e química no período de armazenamento em utilização da solução reconstituída e da solução diluída no saco de perfusão, foi demonstrada durante 24 horas sob refrigeração (2°C - 8°C).

Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação no período de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2 a 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó na embalagem comercial

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído ou diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fracos para injetáveis de vidro transparente tipo I, com rolha de borracha e cápsula destacável de alumínio/plástico.

Tamanho das embalagens:

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis de 30 ml com 250 mg de telavancina

VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis de 50 ml com 750 mg de telavancina

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído e o concentrado resultante tem de ser imediatamente diluído antes da utilização.

Para utilização única.

Preparação do concentrado reconstituído

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Os conteúdos do frasco contendo 250 mg de telavancina têm de ser reconstituídos com 15 ml de glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis ou com água para preparações injetáveis ou com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, para obter uma concentração de aproximadamente 15 mg/ml (volume total aproximadamente de 17 ml).

VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Os conteúdos do frasco contendo 750 mg de telavancina têm de ser reconstituídos com 45 ml de glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis ou com água para preparações injetáveis ou com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, para obter uma concentração de aproximadamente 15 mg/ml (volume total aproximadamente de 50 ml).

Elimine o frasco para injetáveis se o vácuo não puxar o solvente para dentro do frasco.

Deve utilizar-se uma técnica asséptica para reconstituir VIBATIV. Após a adição de glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis ou com água para preparações injetáveis ou com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, os conteúdos do frasco para injetáveis são misturados através de agitação suave para facilitar a reconstituição.

O tempo de reconstituição é inferior a 5 minutos para o frasco para injetáveis contendo 250 mg e não mais de 10 minutos para o frasco contendo 750 mg.

A agitação deve manter-se até que o conteúdo do frasco para injetáveis se encontre completamente dissolvido e livre de partículas detetáveis por inspeção visual.

Aspecto do concentrado reconstituído

O concentrado reconstituído de VIBATIV é transparente, incolor a rosa pálido. Pode ocorrer formação de espuma durante a reconstituição que irá dissipar-se após repouso.

Preparação da solução final diluída para perfusão

O concentrado reconstituído tem de ser diluído antes da administração.

Pode ser utilizada a seguinte fórmula para calcular o volume do concentrado de VIBATIV reconstituído necessário para preparar a dose:

Dose de telavancina (mg) = 10 mg/kg (ou 7,5 mg/kg) x peso corporal (em kg)

Volume do concentrado reconstituído (ml) = dose de telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Para doses de 150 até 800 mg, o volume apropriado de concentrado reconstituído tem de ser diluído em 100 a 250 ml antes da perfusão. Para doses inferiores a 150 mg ou superiores a 800 mg, deve ser diluído num volume que resulte numa solução final entre 0,6 a 8 mg/ml. As soluções apropriadas para injetáveis incluem: dextrose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis, cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis ou solução de Lactado de Ringer para injetáveis. A diluição deve ser efetuada em condições assépticas.

Antes de ser administrada, a solução deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. A solução apenas deve ser utilizada se estiver transparente e livre de partículas detetáveis.

Eliminação

A solução não utilizada deve ser eliminada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
EU/1/11/705/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02/09/2011
Data da última renovação: 26 de Maio de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação atualizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Biotec Services International Limited

Biotec House

Central Park, Western Avenue

Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT

Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o formato e conteúdo do Guia para Profissionais de Saúde, antes do lançamento no Estado Membro.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar-se que fornece a todos os médicos que pretendam prescrever ou utilizar VIBATIV, um conjunto de materiais educativos para o Profissional de Saúde, contendo o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento
- Folheto Informativo
- Guia para Profissionais de Saúde.

O Guia para Profissionais de Saúde deverá conter as seguintes mensagens-chave:

- VIBATIV tem um risco de nefrotoxicidade incluindo um risco de mortalidade aumentado em doentes com insuficiência renal aguda preexistente, sendo por isso contraindicado em doentes com insuficiência renal aguda preexistente e em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min, incluindo doentes submetidos a hemodiálise. O VIBATIV deve ser utilizado com precaução com outros medicamentos nefrotóxicos.
- A avaliação da relação risco-benefício para a indicação nas Infecções Complicadas da Pele e Tecidos Moles foi considerada negativa pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), pelo que o VIBATIV não deve ser utilizado nesta ou noutras indicações que não estejam aprovadas.
- A função renal do doente deve ser avaliada e monitorizada e a dose inicial e os ajustes da dose devem ser calculados com base na depuração da creatinina.
- Existe um potencial risco de teratogenicidade e o VIBATIV é contraindicado durante a gravidez. O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser determinado antes da administração de telavancina e as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento.
- A função e utilidade do autocolante para Verificação pelo Prescritor, incluído na embalagem do produto, para documentar o estado de gravidez determinado antes da administração.
- A existência e o âmbito do registo de gravidez e as instruções sobre como inserir o registo dos doentes.
- Existe um risco de prolongamento QTc e o VIBATIV deve ser utilizado com precaução nos doentes que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT.
- Existe um risco de reações relacionadas com a perfusão incluindo reações do tipo síndrome do homem vermelho.
- Existe um risco identificado de ototoxicidade, pelo que devem ser cuidadosamente avaliados e monitorizados os doentes que desenvolverem sinais ou sintomas de ototoxicidade ou os doentes que recebam outra medicação com potencial ototóxico.
- Os Profissionais de Saúde devem estar informados que a administração do VIBATIV pode interferir com alguns testes laboratoriais de coagulação e com testes qualitativos e quantitativos de proteína na urina.
- É necessário aconselhar os doentes sobre os riscos importantes associados à terapia com o Vibativ e sobre as devidas precauções ao utilizar o medicamento.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar-se que, no lançamento do VIBATIV, fornece a todos os médicos que pretendam prescrever ou utilizar VIBATIV, uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC - *Direct Healthcare Professional Communication*), cujo texto é anexado à avaliação do CHMP. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo sobre um plano de comunicação para a DHPC com a Autoridade Nacional Competente no Estado Membro onde a carta é distribuída.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Deve ser realizada uma revisão retrospectiva dos processos clínicos para um estudo de segurança pós-autorização (PASS), com o objetivo de melhor caracterizar o perfil das reações adversas da telavancina quando utilizada na prática clínica. A informação a ser recolhida deve incluir dados sobre o compromisso renal, desfecho fatal (avaliação da causalidade), cardiopatias, afeções hepáticas e hepatobiliares, zumbidos nos ouvidos e perda auditiva, adesão ao RCM e uso em indicações não aprovadas. O protocolo final para o PASS deve ser providenciado ao CHMP até 30 de Abril de 2014. O progresso no recrutamento será submetido com os RPSs (Relatórios Periódicos de Segurança). Os resultados da análise interina devem ser providenciados começando em Maio de 2015. Os resultados finais do estudo e a reavaliação da relação risco-benefício para o VIBATIV devem ser fornecidos ao CHMP até 31 de Dezembro de 2017.	Resultados finais do estudo até 31 de Dezembro de 2017
O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve continuar a monitorizar a atividade da telavancina e a resistência microbiológica, em comparação com outros agentes, através do programa de vigilância longitudinal da resistência. Devem ser incluídos no estudo, pelo menos 10 000 isolados Gram-positivos por ano, das redes de vigilância na Europa, EUA, América Latina e Ásia-Pacífico. Os resultados devem ser comunicados ao CHMP anualmente e o relatório final deve ser apresentado até dia 31 de Maio de 2017.	Resultados finais do estudo até 31 de Março de 2017

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão
telavancina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

250 mg de telavancina (como cloridrato) por frasco
Após a reconstituição cada ml contém 15 mg de telavancina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hidroxipropilbetadex
Manitol (E421)
Hidróxido de sódio (E524)
Ácido clorídrico (E507)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
250 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/705/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão
telavancina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

750 mg de telavancina (como cloridrato) por frasco
Após a reconstituição cada ml contém 15 mg de telavancina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hidroxipropilbetadex
Manitol (E421)
Hidróxido de sódio (E524)
Ácido clorídrico (E507)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
750 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/705/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

VIBATIV 250 mg pó para concentrado para solução para perfusão VIBATIV 750 mg pó para concentrado para solução para perfusão telavancina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia atentamente este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é VIBATIV e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar VIBATIV
3. Como utilizar VIBATIV
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar VIBATIV
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é VIBATIV e para que é utilizado

VIBATIV contém telavancina como componente ativo que é um antibiótico do grupo dos glicopeptídeos. VIBATIV é utilizado para tratar doentes adultos com infeções nos pulmões que se tenham desenvolvido no hospital, incluindo doentes com ventilação artificial, quando estas infeções são conhecidas ou suspeitas de serem causadas por bactérias conhecidas como *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA).

É apenas utilizado quando as bactérias que causam estas infeções podem ser mortas com a telavancina. VIBATIV só pode ser utilizado quando outros antibióticos não são adequados.

Se a sua infeção é também causada por outra bactéria, o seu médico pode receitar outros antibióticos para além de VIBATIV.

2. O que precisa de saber antes de utilizar VIBATIV

Não utilize VIBATIV

- se tem alergia (hipersensibilidade) à telavancina ou a qualquer outro componente de VIBATIV (indicados na secção 6)
- se sofre de problemas renais (nos rins) graves, ou faz hemodiálise
- se estiver grávida

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de receber VIBATIV.

- se tem problemas nos rins. O seu médico pode decidir diminuir a dose de VIBATIV e vigiá-lo com mais atenção durante o tratamento. Em alternativa, o seu médico poderá decidir que este medicamento não é adequado para si.
 - se estiver em grande risco de desenvolver problemas nos rins ou se está a tomar outros medicamentos que possam afetar o seu rim. O seu médico irá informá-lo e pode decidir vigiá-lo com mais atenção durante o tratamento.
-
- se experimentar reações na pele ao medicamento. O seu médico pode decidir ajustar a taxa de perfusão (administração gota-a-gota numa veia).
 - se é alérgico a antibióticos como a vancomicina. Nesta situação, avise de imediato o seu médico.
 - se sofre de problemas cardíacos. Nesta situação, avise de imediato o seu médico.
 - se sentir uma alteração na sua audição. Nesta situação, avise de imediato o seu médico. O seu médico poderá vigiar a sua audição durante o tratamento. Os zumbidos nos ouvidos e surdez são possíveis efeitos secundários.
 - enquanto alguns antibióticos, incluindo VIBATIV, combatem certas bactérias, outras bactérias e fungos podem continuar a crescer. Isto é chamado sobrecrecimento. O seu médico irá vigiá-lo relativamente a quaisquer possíveis infeções e tratá-lo se necessário.
 - se tiver diarreia durante ou logo após o tratamento, avise de imediato o seu médico. Não tome nenhum medicamento para a diarreia sem confirmar primeiro com o seu médico.
 - se sofre de mais do que uma infeção. O seu médico irá tratá-lo adequadamente.

Crianças e adolescentes

A telavancina não pode ser utilizada em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e VIBATIV

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

A telavancina pode interferir com alguns testes laboratoriais que medem a coagulação do sangue. O teste pode sugerir baixa coagulação do sangue quando, de facto, não há qualquer problema. Informe o seu médico que está a ser tratado com VIBATIV.

A telavancina pode interferir com alguns testes laboratoriais que medem as proteínas na urina. Informe o seu médico que está a ser tratado com VIBATIV.

Gravidez e aleitamento

A telavancina não pode ser administrada a mulheres grávidas. Avise o seu médico se estiver grávida, suspeitar estar grávida ou estiver a tentar engravidar. Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VIBATIV.

Não se sabe se a telavancina passa para o leite materno humano. Informe-se junto do seu médico, antes de amamentar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

VIBATIV pode causar efeitos secundários, tais como tonturas, sonolência (sentir sono), confusão ou visão turva que podem influenciar as capacidades de condução ou operar máquinas.

Informação importante sobre alguns componentes de VIBATIV

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como utilizar VIBATIV

VIBATIV será administrado geralmente por um médico ou um enfermeiro.

A dose administrada irá depender do seu peso. A dose para adultos (18 anos ou mais) é de 10 miligramas (mg) por cada quilograma (kg) de peso corporal, uma vez ao dia. Esta dose é administrada como uma perfusão (administração gota-a-gota numa veia) durante um período de cerca de 60 minutos.

Se os seus rins não funcionam bem ou tiver excesso de peso, a dose poderá ser diminuída.

Um ciclo de tratamento dura normalmente 7 a 21 dias. O seu médico decidirá durante quanto tempo será tratado.

Utilização em crianças

A telavancina não pode ser utilizada em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Se utilizar mais VIBATIV do que o que deveria

Se lhe for dado mais VIBATIV do que o que deveria receber, aumenta a probabilidade de ter os seguintes efeitos secundários: alterações no paladar, náuseas (sentir-se indisposto), vômitos, reações no local da perfusão, dores de cabeça, erupção na pele, vermelhidão na pele da parte superior do corpo. Se tal acontecer, a perfusão de telavancina será interrompida e o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, VIBATIV pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

VIBATIV pode causar os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes: poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas

- alterações no paladar
- náuseas (sentir-se indisposto)

Frequentes: poderão afetar até 1 em 10 pessoas

- infeções fúngicas (por fungos)
- insónia (dificuldade em adormecer)
- dor de cabeça, tonturas
- prisão de ventre; diarreia; vômitos
- aumento dos níveis no sangue de enzimas do fígado
- vermelhidão, erupção na pele
- problemas nos rins; resultados anormais nos testes aos rins, urina espumosa
- cansaço, calafrios

Pouco frequentes: poderão afetar até 1 em 100 pessoas

- infeção bacteriana intestinal; infeção das vias urinárias
- anemia, alterações no número de glóbulos brancos; alterações no número de plaquetas
- reações alérgicas
- diminuição do apetite; alterações dos níveis de glucose (açúcar) no sangue; alterações nos níveis de potássio e magnésio no sangue
- inquietação; ansiedade; confusão; depressão
- perda do paladar, enxaqueca, sensação anormal ao toque; alterações do olfato, sonolência, tremores, irritação nos olhos, visão turva
- zumbido nos ouvidos

- dores no peito; insuficiência cardíaca, ritmo ou batimento anormal do coração
- vermelhidão, tensão arterial alta ou baixa, inflamação da veia
- falta de ar, soluços, nariz entupido, garganta inflamada
- dor abdominal; boca seca; indigestão; inchaço, sensação de adormecimento da boca
- inflamação do fígado
- vermelhidão da pele; inchaço da face; suores; urticária
- dores nas articulações; dores nas costas, câibras nos músculos, dores nos músculos
- dor ao urinar; sangue na urina, fluxo fraco de urina, urinação frequente, cheiro anormal da urina
- falta de energia, irritação no local da perfusão, sentir-se indisposto, desconforto no peito;
- acumulação de líquidos nas pernas; dor; febre; vermelhidão na pele da parte superior do corpo
- alteração dos testes do sangue

Raros: poderão afetar até 1 em 1.000 pessoas

- surdez

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

- reações alérgicas graves (anafilaxia). Os primeiros sinais de uma reação alérgica grave podem incluir o inchaço na pele, na face, e/ou na garganta e/ou dificuldade em respirar. Se tiver alguns destes sintomas, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar VIBATIV

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize VIBATIV após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger o medicamento da luz.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de VIBATIV

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg ou 750 mg de telavancina (como cloridrato). Após reconstituição, cada ml de solução concentrada contém 15 mg de telavancina.

Os outros componentes são hidroxipropilbetadex, manitol (E421), hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH) e ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de VIBATIV e conteúdo da embalagem

VIBATIV pó para concentrado para solução para infusão é fornecido num frasco para injetáveis de vidro transparente de 30 ml ou 50 ml com uma rolha de borracha e cápsula destacável de alumínio/plástico. O frasco para injetáveis contém um pó branco a rosa pálido.

Tamanho das embalagens:

1 frasco para injetáveis de 30 ml com 250 mg de telavancina

1 frasco para injetáveis de 50 ml com 750 mg de telavancina

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Modo de administração

VIBATIV deve ser reconstituído e depois diluído antes da administração por perfusão intravenosa, por uma linha intravenosa exclusiva ou por uma derivação em Y, durante um período de 60 minutos. Não deve ser administrado por injeção em bólus.

Pode ser utilizada a seguinte fórmula para calcular o volume do concentrado de VIBATIV reconstituído necessário para preparar a dose:

Dose de telavancina (mg) = 10 mg/kg (ou 7,5 mg/kg) x peso corporal (em kg)

Volume do concentrado reconstituído (ml) = dose de telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Prazo de validade

Prazo de validade do concentrado reconstituído: O concentrado reconstituído deve ser diluído imediatamente após a preparação.

Prazo de validade do produto diluído: A estabilidade física e química no período de armazenamento em utilização da solução reconstituída e da solução diluída no saco de perfusão, foi demonstrada durante 24 horas sob refrigeração (2°C - 8°C). Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação no período de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2 a 8°C.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído e o concentrado resultante tem de ser imediatamente diluído antes da utilização.

Preparação do concentrado reconstituído (frasco para injetáveis de VIBATIV 250 mg)

Os conteúdos do frasco contendo 250 mg de telavancina têm de ser reconstituídos com 15 ml de glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis ou com água para preparações injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, para obter uma concentração de aproximadamente 15 mg/ml (volume total de aproximadamente 17 ml).

Preparação do concentrado reconstituído (frasco para injetáveis de VIBATIV 750 mg)

Os conteúdos do frasco contendo 750 mg de telavancina têm de ser reconstituídos com 45 ml de glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis, ou com água para preparações injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, para obter uma concentração de aproximadamente 15 mg/ml (volume total de aproximadamente 50 ml).

Rejeite o frasco para injetáveis se o vácuo do frasco não puxar o solvente para dentro do frasco.

Deve utilizar-se uma técnica assética para reconstituir VIBATIV. Após a adição da glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis ou com água para preparações injetáveis ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, os conteúdos do frasco para injetáveis são misturados através de agitação suave para facilitar a reconstituição.

O tempo de reconstituição é inferior a 5 minutos para o frasco para injetáveis contendo 250 mg. O tempo de reconstituição é inferior a 10 minutos para o frasco para injetáveis contendo 750 mg. A agitação deve continuar até que o conteúdo do frasco para injetáveis se encontre completamente dissolvido e livre de partículas detetáveis por inspeção visual.

Aparência do concentrado reconstituído

O concentrado reconstituído de VIBATIV é transparente, incolor a rosa pálido. Pode ocorrer formação de espuma durante a reconstituição que irá dissipar-se após repouso.

Preparação da solução final diluída para perfusão

O concentrado reconstituído tem de ser diluído antes da administração.

Para doses de 150 até 800 mg, o volume de reconstituição apropriado tem de ser diluído em 100 a 250 ml antes da perfusão. Para doses inferiores a 150 mg ou superiores a 800 mg deve ser diluído num volume que resulte numa concentração final entre 0,6 a 8 mg/ml. As soluções apropriadas para injetáveis incluem: glucose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis, cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis ou solução de Lactado de Ringer para injetáveis. A diluição deve ser efetuada em condições asséticas.

Antes de ser administrada, a solução deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. A solução apenas deve ser utilizada se estiver transparente e livre de partículas detetáveis.

Finalização

Para utilização única. A solução não utilizada deve ser rejeitada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.