

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 250 mg telavansiinia (hydrokloridina).

VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 750 mg telavansiinia (hydrokloridina).

Tuotteen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml sisältää 15 mg telavansiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai hieman vaaleanpunertava, kokonainen tai murentunut kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VIBATIV on tarkoitettu aikuisten ja aalakeuhkokuumeeseen (mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume) hoitoon silloin, kun sen aiheuttajana tiedetään tai epäillään olevan metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV-valmistetta tulee käyttää ainoastaan silloin, kun tiedetään tai epäillään, etteivät muut vaihtoehdot sovelleta (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on 10 mg/kg 24 tunnin välein 7-21 päivän ajan.

Erityisryhmät

Läikkäät potilaat

Läikkäille potilaille on annettava heidän painonsa ja munuaistoimintansa mukainen annos telavansiinia (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden aloitusannos perustuu potilaan laskettuun tai mitattuun kreatiniinipuhdistumaan seuraavassa taulukossa esitettyyn tapaan. Hoidon aikana taulukon mukaisten annosmuutosten tulee perustua laskettuun tai mitattuun kreatiniinipuhdistumaan potilailla, joilla on kliinisesti merkitseviä muutoksia munuaisten toiminnassa.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)*	Annos
> 50	10 mg/kg 24 tunnin välein
30–50	7,5 mg/kg 24 tunnin välein

*Cockcroft–Gaultin kaavalla laskettuna.

Käyttö on vasta-aiheinen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tai potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, mukaan lukien hemodialyysihoitoa saavat potilaat (ks. Kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B) (ks. kohta 5.2) ei muuttanut telavansiinin farmakokinetiikkaa oleellisesti. Näin ollen VIBATIV-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), ei ole tietoja. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos näille henkilöille annetaan VIBATIV-hoitoa.

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisille potilaille (määritelmänä BMI > 30 kg/m²) on annettava telavansiinia pienennetty annos 7,5 mg/kg 24 tunnin välein (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

VIBATIVin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

VIBATIV saatetaan käyttövalmiiksi ja laimennetaan ennen antamista 60 minuuttia kestävässä laskimoinfuusiossa tähän tarkoitukseen varatun infuusioletkun kautta tai Y-kappaleen avulla. Bolusinjektioita ei saa antaa. Käyttöönvalmistus- ja laimennusohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, mukaan lukien hemodialyysihoitoa saavat potilaat, ks. kohta 4.4).

Akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin suurentunut kuolleisuusriski telavansiinia saaneilla potilailla, joilla oli ennestään akuutti munuaisten vajaatoiminta. Telavansiiniryhmässä kuolleisuus (mihin tahansa syyhyn) oli 32/73 (44 %) ja vankomysiiniryhmässä 16/64 (25 %), kun taas potilailla, joilla ei lähtötilanteessa ollut akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, luvut olivat 118/678 (17 %) telavansiinilla.

ja 124/688 (18 %) vankomysiinillä. Tästä syystä telavansiinin käyttö on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ennestään akuutti munuaisten vajaatoiminta sekä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toimintaan liittyvät haittavaikutukset

Yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa (sairaalakeuhkokuume ja komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot) munuaisten toimintaan liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin useammin telavansiinia saavilla kuin vankomysiiniä saavilla potilailla (3,8 % vs. 2,2 %). Munuaisten toimintaa (seerumin kreatiniini ja virtsan määrä oliguriaa/anuriaa silmällä pitäen) on tarkkailtava kaikilta telavansiinia saavilta potilailta päivittäin vähintään ensimmäisten 3 - 5 hoitopäivän aikana ja tämän jälkeen 48-72 tunnin välein. Aloitusannoksen ja hoidon aikana tapahtuvan annoksen muuttamisen tulee perustua laskettuun tai mitattuun kreatiniinipuhdistumaan kohdassa 4.2 esitetyn annossuosituksen mukaisesti. Jos munuaistoiminta heikkenee huomattavasti, tulee arvioida telavansiinihoidon jatkamisesta aiheutuva hyöty.

Muut tekijät, jotka saattavat lisätä munuaistoksisuuden riskiä

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä VIBATIVia potilaille, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkkeitä, joilla on aiemmin todettu munuaissairaus tai joilla on useita munuaisten vajaatoiminnalle altistavia sairauksia (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio).

Infuusioreaktiot

Peptidoglykaanibakteerilääkkeiden antoon nopeana laskimoinfuusiona on liittynyt erythroderman kaltaisia reaktioita, joihin on kuulunut ylävartalon ihon nopea punetumista, nokkosihottumaa, kutinaa tai ihottumaa (ks. kohta 4.8). Reaktiot saattavat hävitä, kun infuusio keskeytetään tai sitä hidastetaan. Infuusioreaktioita voidaan vähentää antamalla vuorokausiannos 1 tunnin pituisena infuusiona.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on todettu telavansiinin yhteydessä. Nämä saattavat olla hengenvaarallisia. Jos telavansiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ilmenee, lopeta hoito ja aloita asianmukainen hoito.

Ristiyliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on todettu vankomysiinille allergisilla potilailla. Telavansiinia on määrättävä varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu vankomysiinin aiheuttamia yliherkkyysoireita. Jos telavansiinin aiheuttamia allergisia reaktioita ilmenee, lopeta lääkkeen käyttö ja aloita asianmukainen hoito.

QTc-ajan piteneminen

QTc-aikaa koskeva kliininen tutkimus, jossa käytettiin 7,5 ja 15 mg/kg telavansiiniannoksia vs. vehikkeli ja aktiivinen vertailuvalmiste (400 mg moksifloksasiini) osoitti, että annos kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan pidensi vehikkelillä korjattua QTcF-aikaa keskimäärin 4,1 ja 4,5 millisekuntia ja 9,2 millisekuntia vertailuvalmisteen käytön yhteydessä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos telavansiinia määrätään potilaalle, joka käyttää QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Samoin on noudatettava varovaisuutta annettaessa telavansiinin potilaille, joilla oli synnynnäinen pitkä QT-ajan oireyhtymä, tiedossa olevaa QTc-ajan pitenemistä, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai vaikea vasemman kammion hypertrofia. Telavansiinin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu näitä potilaita.

Ototoksisuus

Kuten muillakin glykopeptideillä, ototoksisuutta (kuuroutta ja tinnitusta) on todettu potilailla, jotka ovat saaneet telavansiinihoitoa (ks. kohta 4.8). Merkkejä ja oireita kuulon heikkenemisestä ja sisäkorvan häiriöistä on arvioitava ja tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.8). Potilaita, jotka saavat telavansiinia samanaikaisesti tai sekventiaalisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla saattaa olla ototoksisia vaikutuksia, tulee tarkkailla huolellisesti ja telavansiinin hyöty arvioida uudelleen, mikäli kuulo heikkenee.

Superinfektiot

Antibioottien käyttö voi edistää resistenttien mikrobien liikakasvua. Jos hoidon aikana kehittyy superinfektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Antibiootikoliitti ja pseudomembranoottinen koliitti

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä, kuten myös telavansiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8), on ilmoitettu antibiootikoliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen. On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli hoidon aikana tai pian sen jälkeen.

Samanaikainen antibioottihoito

Telavansiini tehoaa ainoastaan grampositiivisiin bakteereihin (ks. antibakteerinen spektri kohdasta 5.1). Sekainfektioissa, joiden aiheuttajiksi epäillään gramnegatiivisia ja/tai tiettyjä anaerobisia bakteereja, VIBATIVia tulee antaa yhdessä sopivan mikrobilääkkeen/-lääkkeiden kanssa.

Erityisryhmät

Sairaalakeuhkokuumeetutkimuksista suljettiin pois todetut tai epäillyt keuhkosairaudet kuten granulomatoosiset sairaudet, keuhkosityöpä tai muu maligniteetti, joka on metastasoinut keuhkoihin, kystinen fibroosi tai aktiivinen tuberkuloosi, *Legionella pneumophila* -keuhkokuume, meningiitti, endokardiitti tai osteomyeliitti sekä refraktaarinen sokki, jossa systolinen verenpaine makuulla mitattuna < 90 mmHg yli 2 tunnin ajan ja hypoperfuusion merkkejä tai suurten sympatomeettiannostojen tarve. Tutkimukseen ei otettu myöskään potilaita, joiden QTc-aika oli > 500 ms tai joilla oli synnynnäisen pitkän QT-ajan oireyhtymä, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai veren K⁺- tai Mg²⁺-arvojen poikkeavuutta, joita ei voitu korjata, vaikea neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 500/mm³) tai joille todennäköisesti kehittyy vaikea neutropenia aiemman tai suunnitellun kemoterapian takia, tai joilla oli HIV ja CD4-soluarvo < 100/mm³ viimeisten 6 kuukauden aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa telavansiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi atstreonaamin tai piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikaisen käytön yhteydessä. Telavansiini ei myöskään muuttanut atstreonaamin eikä piperasilliinin/tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa. Muiden beetalaktaamien, klindamysiinin, metronidatsolin tai fluorokinolonien farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin midatsolaamia laskimonsisäisesti, osoitettiin, että toistuvat telavansiiniannokset eivät vaikuttaneet CYP3A4-substraatti midatsolaamin farmakokinetiikkaan. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että telavansiini ei vaikuta CYP-isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19 ja 2D6 kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden puhdistumaan. Koska telavansiini erittyy etupäässä muuttumattomana munuaispuhdistuman kautta ja useat CYP-isoentsyymit pystyvät metaboloimaan telavansiinia, huomattavia yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa eri CYP450-järjestelmää estävien tai indusoivien aineiden kanssa.

Telavansiini ei vaikuta veren koagulaatiomekanismiin. Se saattaa kuitenkin vaikuttaa tiettyihin laboratoriotutkimuksiin, joita käytetään koagulaatioarvojen seuraamiseen (ks. alla), kun näytteet on otettu 0–18 tuntia telavansiinin antamisen jälkeen potilailta, jotka saavat hoitoa kerran vuorokaudessa. Veren hyytymistä mittaaviin tutkimuksiin tarkoitetut verinäytteet on kerättävä mahdollisimman lähellä potilaan seuraavaa telavansiininottokertaa tai harkittava sellaisen testin käyttämistä, johon telavansiini ei vaikuta.

Hyytymistestit, joihin telavansiini vaikuttaa	Hyytymistestit, joihin telavansiini ei vaikuta
INR-arvot	Kokoveren hyytymisaika
Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)	Verenvuotoaika
Aktivoitu hyytymisaika (ACT)	Tekijä Xa:han perustuvat kromogeeniset testit
Tekijä Xa:han perustuvat testit	Tekijä X:n toiminnan tutkimukset
	Vuotoaika
	D-dimeeri
	Fibriinin hajoamistuotteet (FDP)

Kliinisissä telavansiinitutkimuksissa ei ole havaittu lisääntynyttä verenvuotoriskiä. Telavansiini ei vaikuta verihiutaleiden hyytymiseen. Hyperkoagulaatiosta ei ole myöskään saatu näyttöä. Telavansiinia saaneilla terveillä koehenkilöillä D-dimeeri- ja FDP-arvot olivat normaalit.

Telavansiini häiritsee kvalitatiivisia virtsan proteiiniluskatestejä ja kvantitatiivisia värjäysmenetelmiä (esim. pyrogallolipuna-molybdaattimenetelmä). Lääke ei vaikuta nefelometriaa (turbidometriaa) hyödyntäviin, immunomäärityksiin perustuviin mikroalbumiinitutkimuksiin, ja niitä voidaan käyttää virtsaan erittyvän proteiinin seurantaan telavansiinihoidon aikana. Munuaistoiminnan rutiiniseurannassa on suositeltavaa käyttää seerumin kreatiniinipitoisuutta tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

VIBATIVin käyttö on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Telavansiinin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Eläinkokeet osoittivat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3).

Naisille, jotka voivat saada lapsia, on tehtävä raskaustesti ennen telavansiinin antoa. Naisten, jotka voivat saada lapsia, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyväkö telavansiini ihmisen rintamaitoon. Telavansiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Päätös imettämisen jatkamisesta tai lopettamisesta tai telavansiinihoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnasta koituva hyöty lapselle ja telavansiinihoidosta koituva hyöty äidille.

Fertiliiteetti

Telavansiinin on osoitettu vaikuttavan urosrottien siemennesteen laatuun ja määrään (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia hedelmällisyyteen, paritteluun tai varhaiseen alkiokehitykseen ei ole kuitenkaan ilmoitettu. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Huimausta, uneliaisuutta, sekavuutta ja näön hämärtymistä saattaa esiintyä, ja VIBATIVilla saattaa olla vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasi 3:n kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1680 potilasta (751 sairaalakeuhkkokuumeetta sairastavaa ja 929 komplisoitua iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavaa potilasta) ja joiden telavansiiniannos oli 10 mg/kg vuorokaudessa, haittavaikutuksia todettiin 47,3 %:lla potilaista. Telavansiinia saaneista potilaista 5,0 % keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi.

Yleisimmin ilmoitettuja hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia (joita esiintyi > 1 %:lla potilaista) olivat sieni-infektio, unettomuus, makuhäiriöt, päänsärky, heitehuimaus, pahoinvointi, ummetus, ripuli, oksentelu, ALAT- ja ASAT-arvojen suureneminen, kutina, ihottuma, munuaisten akuutti vajaatoiminta, veren kreatiniiniarvojen suureneminen, epänormaali virtsa (virtsan vaahtoaminen), väsymys ja vilunväristykset.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin ryhmässä haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä alkaen vakavimmista haittavaikutuksista.

Infektiot

Yleiset: Sieni-infektio
Melko harvinaiset: *Clostridium*-koliitti, virtsatieinfektio

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: Anemia, leukopenia, trombosytopenia, trombosytopenia, eosinofiliarvojen suureneminen, neutrofiiliarvojen suureneminen

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyys
Tuntematon*: Anafylaksi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: Ruokahalun heikkeneminen, hyperglykemia, hyperkalemia, hypoglykemia, hypokalemia, hypomagnesemia

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus
Melko harvinaiset: Agitaatio, ahdistuneisuus, sekavuustilat, masennus

Hermosto

Hyvin yleiset: Makuaistin häiriöt
Yleiset: Päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinaiset: Makuaistin häviäminen, migreeni, parestesiat, hajuharha, uneliaisuus, vapina

Silmät

Melko harvinaiset: Silmien ärsytys, näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Tinnitus
Harvinaiset: Kuurous

Sydän

Melko harvinaiset: Angina pectoris, eteisvärinä, bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, QTc-ajan piteneminen, sydämentykytys, sinustakykardia, supraventrikulaariset lisälyönnit, kammiolisälyönnit

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Punastuminen, hypertensio, hypotensio, flebiitti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Dyspnea, hikka, nenäverenvuoto, kurkku- ja nielukipu

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Pahoinvointi

Yleiset: Ummetus, ripuli, oksentelu

Melko harvinaiset: Vatsakipu, suun kuivuus, dyspepsia, ilmavaivat, hysteresia

Maksa ja sappi

Yleiset: ALAT- ja ASAT-arvojen suureneminen

Melko harvinaiset: Hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: Kutina, ihottuma

Melko harvinaiset: Punoitus, kasvojen turvotus, voimakas hikoilu, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Nivelkipu, selkäkipu, lihaskrampit, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, veren kreatiniiniarvojen suureneminen, virtsan vaahtoaminen

Melko harvinaiset: Kohonneet veren urea-arvot, kivulias virtsaaminen, verivirtsaisuus, mikroalbuminuria, oliguria, tiheävirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, virtsan poikkeava pH

Yleisoireet ja antopaikasta tulevat haitat

Yleiset: Väsymys, vilunväristykset

Melko harvinaiset: Astenia, infuusiokohdan reaktiot, huonovointisuus, ei-sydänperäinen rintakipu, ääreisosien turvotus, kipu, kuume, erythroderma

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Kohonneet INR-arvot

* Perustuu valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuihin raporteihin. Koska nämä reaktiot ovat peräisin vapaaehtoisraporteista populaatiosta, jonka koko ei ole tiedossa, esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti arvioida ja ne on tästä syystä luokiteltu kategoriaan ”tuntematon”.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 15 mg/kg annoksia, esiintyi useammin telavansiinin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, joita ovat makuaistin häiriöt, pahoinvointi, oksentelu, injektiokohdan punoitus, päänsärky, täplämäinen ihottuma ja erythroderma.

Yliannostustapauksessa telavansiinihoito lopetetaan ja annetaan tukihoitoa, ylläpidetään glomerulusten suodatustoimintaa ja seurataan munuaistoimintaa huolellisesti. Kun loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville koehenkilöille annettiin 7,5 mg/kg kerta-annos telavansiinia, noin 5,9 % telavansiiniannoksesta erittyi dialyysineesteeseen 4 tunnin hemodialyysin jälkeen. Hemodialyysistä yliannostuksen hoidossa ei ole kuitenkaan saatavilla tietoa.

Telavansiinin puhdistumaa jatkuvan venovenoosisen hemofiltration (CVVH) avulla arvioitiin *in vitro* -tutkimuksissa. CVVH poisti telavansiinin, ja telavansiinin puhdistuma suureni ultrafiltraationopeuden kasvaessa. Telavansiinin puhdistumaa CVVH:n avulla ei ole kuitenkaan arvioitu kliinisessä tutkimuksessa, joten löydöksen ja CVVH:n käytön kliinisestä merkityksestä ei ole varmuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, peptidoglykaanibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XA03

Vaikutustapa

Telavansiinilla on nopea, pitoisuudesta riippuvainen bakterisidinen vaikutus herkkiin grampositiivisiin bakteereihin. Telavansiini estää soluseinämän biosynteesiä sitoutumalla peptidoglykaanien myöhäisiin esiasteisiin, mm. lipidi-II:een, mikä estää näiden esiasteiden polymerisaation peptidoglykaaniksi sekä tämän jälkeen tapahtuvan ristosidosten muodostumisen. Telavansiini sitoutuu myös bakteerin solukalvoihin, johtaa kalvopotentialin depolarisoitumiseen ja suurentaa kalvon läpäisevyyttä. Yhdessä nämä tapahtumat johtavat proteiini-, RNA- ja lipidisynteesin estymiseen.

Resistenssimekanismi

S. aureus, jolla on todettu suuri resistenssi peptidoglykaanibakteerilääkkeille, ei ole herkkä telavansiinille. Telavansiinin ja muiden antibioottiryhmien välillä ei tiedetä esiintyvän ristiresistenssiä.

Raja-arvot

Pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet eli MIC-raja-arvot ovat seuraavat:

Patogeeni	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (mukaan lukien metisilliiniresistentit kannat)	≤ 0,12

Mikrobiologinen herkkyys

Paikallisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella alueesta ja ajasta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssiesiintyvyyden vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Telavansiini osoittautui tehokkaaksi MSSA- ja MRSA-infektioissa kahdessa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 751 sairaalakeuhkokuumetta (mukaan lukien hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume) sairastavaa, telavansiinia saavaa potilasta. *In vitro*

herkkyydestä huolimatta kliininen dokumentaatio on riittämätön telavansiinin mahdollisen tehon arvioimiseksi hGISA/GISA-infektioissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset telavansiinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa sairaalakeuhkokuumeessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Telavansiinin farmakokinetiikka oli lineaarinen enintään 15 mg/kg annoksilla, joita annettiin 60 minuuttia kestävinä laskimoinfuusioina kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan. Keskiarvo (SD) telavansiinin huippupitoisuus (C_{max}) on 108 (26) mikrog/ml vakaassa tilassa annostuksella 10 mg/kg vuorokaudessa, annettuna yli tunnin (t_{max}) kestävässä infuusiona. Tämän jälkeen se laskee arvoksi 8,55 (2,84) mikrog/ml (C_{24h}). Keskiarvo (SD) AUC_{0-24} -arvo on 780 (125) mikrog·h/ml. Telavansiinilla on alhainen jakautumistilavuus. Annoksella 10 mg/kg keskimääräinen V_{ss} on 133 (SD 24) ml/kg toistuvien annosten jälkeen, mikä 75 kg:n painoisella henkilöllä vastaa n. 10 l. Nämä tiedot osoittavat, että telavansiini ei jakaudu laajasti. Telavansiini on vaikuttava aine, jolla on alhainen puhdistuma; keskiarvo (SD) CL on 13,1 (2,0) ml/h/kg normaalin munuaistoiminnan omaavilla, mikä vastaa kokonaispuhdistumaa 1 l/h 75 kg:n painoisella potilaalla. Yhdessä alhaisen V_{ss} -arvon kanssa tästä seuraa, että puoliintumisaika $t_{1/2}$ on noin 8 h.

Jakautuminen

Terveillä aikuisilla telavansiinin näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus oli noin 133 ml/kg.

Valmiste sitoutuu noin 90-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin.

Kun terveet koehenkilöt saivat 10 mg/kg annoksia 10 päivän ajan ja heille tehtiin bronkoalveolaarinen huuhtelu, alveoleja verhoavan nestekalvon lääkepitoisuus suhteessa plasman lääkepitoisuuksiin vaihteli 4–24 tunnin kuluessa infuusion alusta välillä 0,050–0,121. Alveolien makrofageissa havaittiin suurempia pitoisuuksia, ja suhdeluvut vaihtelivat välillä 0,360 (4 tunnin kohdalla) ja 6,67 (24 tunnin kohdalla). *In vitro* -tutkimuksissa todettiin, että telavansiinin aktiivisuus säilyi täysin keuhkojen surfaktantin läsnä ollessa.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että telavansiini metaboloituu entsyymien CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2E2, 3A4, 3A5 ja 4F12 välityksellä niin, että telavansiinin 2(dekyyliamino)etyylihyuketjun kohdissa 7, 8 ja 9 tapahtuu hydroksylaatio.

Radioaktiivisesti merkityllä telavansiinilla toteutetussa massatasapainotutkimuksessa miehillä havaittiin kolmea hydroksyloitunutta metaboliittia. Tärkeimmän metaboliitin (THR-651540) osuus oli < 10 % virtsan radioaktiivisuudesta ja < 2 % plasman radioaktiivisuudesta.

Terveillä nuorilla aikuisilla havaittiin telavansiini-infuusion jälkeen kolmea hydroksyloitunutta metaboliittia. Tärkeimmän metaboliitin AUC-arvo vastasi noin 2–3 prosenttia telavansiinin AUC-arvosta.

Eliminaatio

Munuaistitse tapahtuva eliminaatio on telavansiinin tärkein eliminaatioreitti ihmisellä. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin infuusiona radioaktiivisesti merkittyä telavansiinia, noin 76 % annoksesta eliminoitui kokonaisradioaktiivisuuden perusteella virtsaan ja alle 1 % annoksesta ulosteeseen (keräystä jatkettiin enintään 9 päivän ajan). Telavansiini eliminoituu lähinnä muuttumattomassa muodossa, ja noin 82 % virtsaan 48 tunnin aikana erittyneestä kokonaismäärästä oli muuttumatonta kanta-ainetta. Jos potilaan munuaistoiminta on normaali, eliminaation puoliintumisaika on noin 8 h.

Lääkkeen eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta, joten annosmuutokset ovat tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30-50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Telavansiinin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden iäkkäiden ja terveiden nuorempien henkilöiden välillä. Myöskään potilaiden populaatiofarmakokineettiset tiedot eivät osoittaneet iällä olevan oleellista vaikutusta farmakokinetiikkaan. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, ellei potilaan kreatiniinipuhdistuma ole 30-50 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Pediatriset potilaat

Telavansiinin farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiailla potilailla ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Telavansiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä eroja sukupuolen välillä. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Seuraavassa taulukossa esitetään telavansiinin farmakokineettiset parametrit (keskiarvo [keskihajonta, SD]) koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta vaihteli ja joille annettiin kerta-annoksena 7,5 mg/kg telavansiinia.

	Munuaisten vajaatoiminnan aste				Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ^a
	Normaali munuais-toiminta	Lievä vajaa-toiminta	Keskivaikea vajaa-toiminta	Vaikea vajaa-toiminta	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (7,2)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	Ei saatavilla
C _{max} (mikrog/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (mikrog·h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1 220 (120)	1 010 (341)
t _{1/2} (h)	6,9 (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)

^a ESRD = Loppuvaiheen munuaissairaus, dialyysihoito ylläpitohoitona

^b Kreatiniinipuhdistuman keskiarvo lähtötilanteessa laskettuna Cockcroft–Gaultin yhtälön mukaan

Heikentyneen munuaistoiminnan vaikutusta telavansiinin farmakokinetiikkaan on tutkittu kahdessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa terveillä henkilöillä, joilla munuaistoiminta oli normaali sekä henkilöillä, joilla oli lievät tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Molemmat tutkimukset osoittivat, että munuaistoiminnan heikentyessä telavansiinin systeeminen altistus (AUC) suureni mutta huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) ei. Systeemisessä altistuksessa tapahtuvat muutokset ovat kliinisesti merkitseviä ainoastaan henkilöillä, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä sama annos 10 mg/kg/24 h soveltuu normaalin munuaistoiminnan omaaville ja niille, joilla munuaistoiminta on lievästi heikentynyt. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksen varmistamiseksi annos tulee alentaa tasolle 7,5 mg/kg/24 h.

Annosmuutoksia koskevat suositukset, ks. kohta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Kun henkilöille, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), annettiin 10 mg/kg kerta-annos telavansiinia, lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen kuin henkilöillä,

joiden maksan toiminta on normaali. Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Telavansiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Ylipainoiset potilaat

Lähtötilanteen painoindeksin (BMI) havaittiin vaikuttavan telavansiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisessä analyysissä terveillä (ei infektiota) aikuisilla. Telavansiinialtistus kasvaa BMI:n kasvaessa; 10 yksikön lisäyksen BMI:hin arvioidaan suurentavan plasma-altistusta 25 %:lla. Annosta on muutettava ylipainoisille potilaille, joiden BMI on > 30 kg/m² (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Telavansiinin ja apuaine hydroksipropyylibeetadeksin koostumus sai aikaan haittavaikutuksia eläinkokeissa plasman pitoisuuksien ollessa samaa luokkaa kuin kliinisessä käytössä todettavat altistukset ja relevantteja kliinisen käytön kannalta.

Maksa, munuaiset, makrofagit ja kivekset osoittautuivat olevan toksisuuden kohde-elimiä eläimillä. Maksassa todettiin vähintään 13 viikon hoitajakson jälkeen solujen degeneraatiota nekroosia, jonka yhteydessä seerumin ASAT- ja ALAT-arvot suurensivat rotilla ja koirilla.

Munuaisvaikutuksia ilmaantui vähintään 4 viikon hoidon jälkeen. Niitä olivat munuaistubulusvauriot ja tubulusten epiteelisolujen vakuolisaatio. Tubulusvaurioille oli ominaista proksimaalisten tubulussolujen degeneraatio ja nekroosi, joiden yhteydessä ureatyyppi- ja kreatiniiniarvot suurensivat enintään kaksinkertaisiksi suurimpien annosten kontrolliarvoihin verrattuna. Tubulusvauriot olivat korjautuvia, mutta kaikki eläimet eivät olleet vielä täysin parantuneet 4 viikon toipumisvaiheen jälkeen.

Tubulusepiteelin vakuolisaatiota havaittiin yleisesti eläimillä, jotka saivat telavansiinivalmistetta ja vehikkeliä (hydroksipropyylibeetadeksia). Suurempien annosten tai pitkäkestoisemman hoidon yhteydessä esiintyi myös virtsarakon uroteelin vakuolisaatiota. Vakuolisaatio ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaan, mutta se ei ollut korjautunut 4 viikon toipumisvaiheen jälkeen. Vakuolisaation katsotaan olevan soluja suojaava tapahtuma, ja sen oletetaan häviävän samassa tahdissa kuin proksimaaliset tubulussolut uusiutuvat valmistuksessa oleva hydroksipropyylibeetadeksi (suhteessa 1:10) vähentää telavansiinista johtuvien muutosten esiintymistä ja vakavuutta ja vähentää telavansiinin peptidoglykaanityypistä toksisuutta.

Rotilla ja koirilla esiintyi sytomeista makrofagien hypertofiaa ja hyperplasiaa monissa elinjärjestelmissä, joissa on normaalisti makrofageja. Makrofagien osoitettiin sisältävän telavansiinia ja hydroksipropyylibeetadeksia.

Genotoksisuutta tutkittiin tavanomaisilla *in vitro*- ja *in vivo* -kokeilla. Tutkimuksista ei saatu näyttöä telavansiinin genotoksisuudesta.

13 viikon hoidon jälkeen rottien kiveksissä havaittiin korjautuvaa siementiehyiden degeneraatiota. Hedelmällisyystutkimuksissa urosrotilla todettiin siittiöiden motiliteetin heikkenemistä ja lisäkivesten siittiömäärän vähenemistä sekä poikkeavien siittiöiden osuuden suurenemista, kun rotille oli annettu telavansiinia laskimoon 10 viikon ajan. Urosten hedelmällisyyteen ei kohdistunut vaikutusta. Toisessa tutkimuksessa kuuden viikon hoidon yhteydessä tavattiin irronneita kivesten itusoluja lisäkiveksissä, mikä viittaa kivesvaurioon. Myös siemennesteen laatuun ja määrään kohdistuvia vaikutuksia havaittiin. Molemmat vaikutukset olivat korjautuneet 8 viikon toipumisvaiheen jälkeen. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 4.6).

Rotilla ja koirilla havaittiin myös lisäkivestiehyiden epiteelisolujen vakuolisaatiota, eikä se näyttänyt korjautuvan 4 viikon toipumisvaiheen jälkeen. Vakuolisaation katsotaan olevan sytoprotektiivista, eikä se liity vajaatoimintaan.

Alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevissa tutkimuksissa todettiin varpaiden ja raajojen epämuodostumia rotalla, kanilla ja kääpiösiialla. Rotan alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin lateraalisten aivokammioiden laajenemista suuria annoksia saaneessa ryhmässä. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin kuolleenä syntyneiden poikasten määrän lisääntyminen (ks. kohta 4.3).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibeetadeksi; telavansiinin ja hydroksipropyylibeetadeksin suhde on 1:10 (w/w).
Mannitoli (E421)
Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn) (E524)
Suolahappo (pH:n säätelyyn) (E507)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Myyntipakkauksessa olevan kuiva-aineen kestoika: 4 vuotta

Käyttöönvalmistetun konsentraatin kestoika: Käyttöönvalmistettu konsentraatti on laimennettava välittömästi valmistamisen jälkeen.

Laimennetun valmistein kestoika:

Laimennetun valmistein kestoika: Käyttöönvalmistetun liuoksen ja laimennetun liuoksen infuusiopussissa on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan jääkaappilämpötilassa (2 °C–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika on käyttäjän vastuulla, mutta se on kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Myyntipakkauksessa oleva kuiva-aine

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttövaimeksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmistein säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistettu kirkas injektioipullo, jossa on kumitulppa ja alumiininen/muovinen repäisykorkki.

Pakkauskoot:

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi 30 ml injektioipullo, joka sisältää 250 mg telavansiinia

VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi 50 ml injektioipullo, joka sisältää 750 mg telavansiinia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine on valmistettava käyttöön ja saatu konsentraatti liuotettava välittömästi ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttövalmiiksi valmistaminen

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

250 mg telavansiini-injektiopullon sisältö valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 15 ml joko 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä, injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Näin saatavan liuoksen telavansiinipitoisuus on noin 15 mg/ml (kokonaistilavuus noin 17 ml).

VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

750 mg telavansiini-injektiopullon sisältö valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 45 ml joko 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä, injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Näin saatavan liuoksen telavansiinipitoisuus on noin 15 mg/ml (kokonaistilavuus noin 50 ml).

Hävitä injeksiopullo, jos tyhjiö ei imaise liuotinta siihen.

VIBATIV-valmisteen käyttöönvalmistuksessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Kun injeksiopulloon on lisätty joko 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä, injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, pullon sisältöä sekoitetaan pyörittelemällä sitä varovasti liukenemisen helpottamiseksi.

250 mg injeksiopullon käyttöönvalmistus kestää enintään 5 minuuttia ja 750 mg injeksiopullon enintään 10 minuuttia.

Sekoittelua jatketaan, kunnes injeksiopullon sisältö on liennut täysin eikä valmisteen silmämääräisessä tarkastuksessa havaita näkyviä hiukkasia.

Käyttövalmiin liuoksen ulkonäkö

Käyttövalmis VIBATIV-liuos on kirkas, väritön tai hieman vaaleanpunertava liuos.

Käyttöönvalmistuksen aikana saattaa muodostua vaahtoa, joka kuitenkin häviää, kun liuoksen annetaan laskeutua.

Laimennetun infuusion liuoksen valmistaminen

Käyttöönvalmistettu liuos on jatkolaimennettava ennen käyttöä.

Seuraava kaava voidaan käyttää annokseen tarvittavan käyttöönvalmistetun VIBATIV-liuoksen tilavuuden laskemiseen:

Telavansiiniannos (mg) = 10 mg/kg (tai 7,5 mg/kg) x potilaan paino (kg)

Käyttöönvalmistetun liuoksen tilavuus (ml) = telavansiiniannos (mg)/15 (mg/ml)

150–800 mg annokset: asianmukainen määrä käyttöönvalmistettua liuosta on jatkolaimennettava 100–250 ml:aan ennen infuusiota. Alle 150 mg tai yli 800 mg annokset on jatkolaimennettava siten, että lopullinen tilavuus on 0,6–8 mg/ml. Asianmukaisia infuusionesteitä ovat 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste tai Ringerin laktaatti-injektioneste.

Laimentaminen tulee tehdä aseptisissa olosuhteissa.

Ennen antamista on tarkastettava, että liuoksessa ei näy hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Hävittäminen

Hävitä käyttämätön liuos.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/11/705/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 toukokuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTELLEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Biotech Services International Limited
Biotech House
Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvelvoitteet sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 10(7c)(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskin suhteen merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltija sopii kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa terveydenhoitoalan ammattilaisen oppaan muodosta ja sisällöstä ennen valmisteen markkinoilletuontia kyseisessä jäsenmaassa.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikki Vibativia määräävät tai käyttävät lääkärit saavat terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutuspaketin, joka sisältää

- Valmisteyhteenvedon
- Pakkausselosteen
- Terveydenhoitoalan ammattilaisen oppaan

Terveystieteiden alan ammattilaisen oppaan tulee sisältää seuraavat avainkohdat:

- Vibativiin liittyy munuaistoksisuuden ja tähän sisältyvän suurentuneen kuolleisuuden riski akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Tästä syystä Vibativ on vasta-aiheinen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, mukaan lukien hemodialyysihoitoa saavat potilaat. Vibativia tulee käyttää varoen muiden nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) arvioi komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden riski-hyötysuhteen negatiiviseksi, minkä vuoksi Vibativia ei saa käyttää tähän tai muihin sellaisiin indikaatioihin, joita ei ole hyväksytty.
- Potilaan munuaisten toimintaa on seurattava, ja alkuannoksen ja annosmuutosten tulee perustua kreatiniinipuhdistumaan.
- Vibativiin liittyy teratogeenisuusriski, minkä vuoksi valmiste on vasta-aiheinen raskauden aikana. Naisille, jotka voivat saada lapsia, on tehtävä raskaudesta ennen telavansiinin käyttöä ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.
- Koulutuspakettiin sisältyvän, lääkkeen määrääjille tarkoitetun tarkistuslistan tarkoitus ja käyttö liittyen ennen lääkkeen antoa tehtävään raskaustestiin
- Raskausrekisterin olemassaolo ja ohjeet potilaiden lisäämisestä siihen
- Vibativiin liittyy QT-ajan pidentymisen riski. Valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita.
- On olemassa riski saada infuusion liittyviä reaktioita, kuten erytrodemia.
- Valmisteeseen on todettu liittyvän ototoksisuuden riski. Merkkejä ja oireita kuulon heikkenemisestä on arvioitava ja tarkkailtava huolellisesti samoin kuin potilaita, jotka saavat samanaikaisesti muita sellaisia lääkevalmisteita, joilla saattaa olla ototoksisia vaikutuksia.
- Terveystieteiden ammattilaisten tulee olla tietoisia, että Vibativin käyttö saattaa vaikuttaa tiettyihin laboratoriotutkimuksiin, joita käytetään koagulaatioarvojen seuraamiseen sekä kvalitatiivisiin ja kvantitatiivisiin virtsan proteiiniesteihin.
- Potilaille on kerrottava Vibativ-hoitoon liittyvistä tärkeistä riskeistä ja asianmukaisista varotoimenpiteistä lääkkeen käytön aikana.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että Vibativin markkinoille tulon yhteydessä kaikille niille lääkäreille, joiden oletetaan määrävän tai antavan valmistetta, lähetetään lääkealan ammattilaisille tarkoitettu kirje (CHMP:n arviolausunnolla liitteenä oleva teksti). Myyntiluvan haltijan on sovittava kirjeen lähettämisestä kansallisten toimivaltuutettujen viranomaisten kanssa niissä maissa, missä kirje lähetetään.

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Telavansiinin haittavaikutusprofiilin tarkentamiseksi on tehtävä retrospektiivinen, myyntiluvan saamisen jälkeinen "chart review" -turvallisuustutkimus (post authorisation safety study (PASS)). Kerättävän aineiston tulee sisältää tiedot seuraavista: munuaisten vajaatoiminta, kuolemaan johtaneet tapahtumat (syy-yhteyksittäin arvioituna), sydämen toimintahäiriöt, maksa- ja sappihäiriöt, tinnitus ja kuulon menetys, pitäytyminen valmisteyhteenvedossa ja myyntiluvasta poikkeava (off label) käyttö. Lopullinen protokolla PASS-tutkimuksesta on toimitettava CHMP:lle 30.4.2014. Tiedot tutkittavista toimitetaan CHMP:lle määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteydessä. Analyysin välitulokset on toimitettava vuoden 2015 toukokuusta alkaen. Lopulliset tutkimustulokset ja Vibativin riski-hyötysuhteen uudelleenarviointi on toimitettava CHMP:lle viimeistään 31.12.2017.	Tutkimuksen lopulliset tulokset 31.12.2017 mennessä
Myyntiluvan haltijan on jatkettava telavansiinin ja mikrobiologisen resistenssin vaikutuksen seuraamista muihin aineisiin verrattuna resistenssin pitkittäisseurantaohjelman avulla. Tutkimukseen, jossa käytetään Euroopan, Yhdysvaltojen, Latinalaisen Amerikan ja Aasian seurantaverkostoja on sisällytettävä vuosittain vähintään 10 000 grampositiivista isolaattia. Tulokset on	Tutkimuksen lopulliset tulokset 31.5.2017 mennessä

Kuvaus	Määräaika
toimitettava CHMP:lle vuosittain, ja lopullinen raportti on toimitettava viimeistään 31.5.2017.	

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PARKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO JA INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
telavansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg telavansiinia (hydrokloridina).
Käyttövalmiiksi valmistuksen jälkeen yksi ml sisältää 15 mg telavansiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Hydroksipropylibetadeksi
Mannitoli (E421)
Natriumhydroksidi (E524)
Suolahappo (E507)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
250 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottaville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU//1/11/705/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELO JA INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
telavansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 750 ml telavansiinia (hydrokloridina).
Käyttövalmiiksi valmistuksen jälkeen yksi ml sisältää 15 mg telavansiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Hydroksipropylibetadeksi
Mannitoli (E421)
Natriumhydroksidi (E524)
Suolahappo (E507)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
750 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottaville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/705/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

B. PAKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

VIBATIV 250 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
VIBATIV 750 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
telavansiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä VIBATIV on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VIBATIVia
3. Miten VIBATIVia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VIBATIVin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä VIBATIV on ja mihin sitä käytetään

VIBATIVin vaikuttava aine, telavansiini, on glykopeptidiryhmään kuuluva antibiootti. VIBATIVia käytetään aikuisille sairaalahoitoon liittyvien keuhkotulehdusten, mukaan lukien hengityskonehoitoa saavat potilaat, hoitoon silloin, kun näiden tulehdusten tiedetään tai epäillään olevan metisilliinille resistentin *Staphylococcus aureus* -bakteerin (MRSA) aiheuttamia.

Valmistetta käytetään ainoastaan silloin, kun infektion aiheuttamat bakteerit voidaan tuhota telavansiinilla. VIBATIVia voidaan käyttää ainoastaan silloin, kun muut antibiootit eivät sovellu.

Infektion aiheuttavan bakteerin tyypistä riippuen lääkärisi saattaa määrätä sinulle myös muita antibiootteja VIBATIV hoidon aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VIBATIVia

Älä käytä VIBATIVia

- jos olet allerginen telavansiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vakava munuaisten toimintahäiriö tai saat hemodialyysihoitoa
- jos olet raskaana

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan VIBATIVia.

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkärisi saattaa alentaa VIBATIV-annosta ja tarkkailla sinua huolellisemmin hoidon aikana. Lääkäri saattaa myös todeta, ettei lääke sovellu sinulle.
- jos sinulla on suurentunut riski saada munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkärisi kertoo sinulle tästä, ja hän saattaa tarkkailla sinua tarkemmin hoidon aikana.

- jos saat valmisteesta iho-oireita. Lääkärisi saattaa muuttaa infuusionopeutta.
- jos olet allerginen antibiooteille, kuten vankomysiinille. Kerro tästä välittömästi lääkärille.
- jos sinulla on sydämen toimintahäiriöitä. Kerro tästä välittömästi lääkärille.
- jos havaitset muutoksia kuuloaistissasi. Kerro tästä välittömästi lääkärille. Lääkärisi saattaa tarkkailla kuuloasi hoidon aikana. Korvien soiminen ja kuurous ovat mahdollisia haittavaikutuksia.
- Kun antibiootit, kuten VIBATIV, hyökkäävät tiettyjä bakteereja vastaan, muiden bakteereiden ja sienten kasvu saattaa jatkua. Tätä kutsutaan liikakasvuksi. Lääkäri seuraa sinua mahdollisten infektioiden varalta ja antaa niihin tarvittaessa hoitoa.
- Jos saat ripulia hoidon aikana tai pian sen jälkeen, kerro tästä välittömästi lääkärille. Älä ota ripulilääkkeitä tarkistamatta asiaa ensin lääkäriltäsi.
- Jos sairastat muita infektioita. Lääkäri antaa tarvittavaa hoitoa näihin.

Lapset ja nuoret

Telavansiinia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja VIBATIV

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Telavansiini saattaa häiritä veren hyytymistä selvittäviä laboratoriokokeita. Tulokset saattavat viitata veren hyytymisen heikkenemiseen, vaikka tällaista häiriötä ei olisikaan. Kerro lääkärille, että käytät VIBATIVia.

Telavansiini saattaa häiritä laboratoriokokeita, joilla mitataan virtsan valkuaista. Kerro lääkärille, että käytät VIBATIVia.

Raskaus ja imetys

Telavansiinia ei saa antaa raskaana oleville naisille. Kerro lääkärille, jos olet tai arvelet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. VIBATIV-hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Sitä, erittykö telavansiini rintamaitoon ihmisellä, ei tiedetä. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

VIBATIV saattaa aiheuttaa sivu-aiutuksia, kuten heitehuimausta, uneliaisuutta, sekavuutta tai näköhäiriöitä, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa VIBATIVin sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää noin 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohti, eli se on käytännössä "natriumvapaa".

3. Miten VIBATIVIA käytetään

VIBATIVin antaa yleensä lääkäri tai hoitaja.

Annos määräytyy painosi mukaan. Aikuisten (yli 18-vuotiaiden) annos on 10 mg painokiloa kohden kerran päivässä. Tämä annos annetaan infuusiona (tiputuksena laskimoon) noin 60 minuutin ajan.

Jos munuaisesi eivät toimi kunnolla tai jos olet ylipainoinen, annosta saatetaan joutua alentamaan tai se annetaan joka toinen päivä.

Hoitokuuri kestää yleensä 1–3 viikkoa. Lääkärisi päättää, kuinka pitkään sinua hoidetaan.

Jos käytät enemmän VIBATIVia kuin sinun pitäisi

Jos saat liikaa VIBATIVia, seuraavien haittavaikutusten riski lisääntyy: makuhäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, infuusiokohdan reaktiot, päänsärky, ihottuma, ylävartalon ihon punoitus. Jos näin käy, telavansiini-infuusio lopetetaan ja lääkäri tarkastaa munuaistesi toiminnan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

VIBATIV saattaa aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- makuhäiriöt
- pahoinvointi (oksentelu)

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- sieni-infektiot
- unettomuus
- päänsärky, heitehuimaus
- ummetus, ripuli; oksentelu
- kohonneet maksaentsyymiarvot
- kutina, ihottuma
- munuaishäiriöt; epänormaalit munuaisten toimintaa mittaavat verikoetulokset, virtsan vaahtoaminen
- väsymys, vilunväristykset

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:stä

- suoliston bakteeritulehdus; virtsatieinfektio
- anemia, valkosolujen määrän muutokset; muutokset verihiutaleiden määrässä
- allergiset reaktiot
- ruokahalun heikkeneminen; veren sokeriarvojen muutokset; veren kalium- ja magnesiumarvojen muutokset
- levottomuus; ahdistuneisuus; selänsärky; masentuneisuus
- makuaistin häviäminen, migreeni, epänormaali tuntoaistimus, epänormaali hajuaistimus, uneliaisuus, vapina
- silmien ärsytys; näön hämärtyminen
- korvien soiminen
- rintakipu; sydänyhäiriö, epänormaali sydänsyke
- punastuminen; korkea tai matala verenpaine, laskimotulehdus
- hengenhäiriöt, hikka, nenäverenvuoto; kurkkukipu
- vatsakipu, suun kuivuminen; ruoansulatushäiriöt, turvotus; suun tunnottomuus
- maksatulehdus
- ihon punoitus; kasvojen turvotus; hikoilu, nokkosihottuma
- nivelkipu; lihaskipu, lihaskrampit, lihaskipu
- kipu virtsatessa; verivirtsaisuus; vähäinen virtsan määrä, tihentynyt virtsaaminen; virtsan röikkeä haju
- väsymys; infuusiokohdan reaktiot; huonovointisuus; epämukava tunne rinnassa; nesteen kertyminen alaraajoihin; kipu; kuume; ylävartalon ihon punoitus
- veren hyytymistä mittaavat epänormaalit verikoetulokset

Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- kuurous

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaksi). Vakavan allergisen reaktion ensimmäisiä merkkejä voivat olla ihon, kasvojen ja/tai nie-lun turpoaminen ja/tai hengitysvaikeudet. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hoitajaan.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. VIBATIVin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VIBATIV sisältää

- Injektiopullo sisältää 250 mg tai 750 mg telavansiinia (hydrokloridina). Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen 1 ml sisältää 15 mg telavansiinia.
- Muut aineet ovat hydroksipropylibetadeksi, mannitoli (E421), natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja suolahappo (E507) (pH:n säätelyyn).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

VIBATIV on saatavana 30 ml:n tai 50 ml:n kirkkaissa lasisissa injektiopulloissa, joissa on kumitulppa, alumiininen suljin ja muovinen repäisykorkki. Injektiopullo sisältää valkoista tai hieman vaaleanpunertavaa jauhetta.

Pakkauskoot:

Yksi 30 ml injektiopullo 250 mg telavansiinia

Yksi 50 ml injektiopullo 750 mg telavansiinia

Myyntiluvan haltija

Theravance Biopharma Ireland Limited
Connagh House 1, Burlington Road, Fourth Floor
D04 C5Y6
Dublin 4, Irlanti

Valmistaja

Biotech Services International Limited
Biotech House
Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Antotapa

VIBATIV on saatettava käyttövalmiiksi ja edelleen laimennettava ennen kuin se annetaan laskimoon yli 60 minuutin ajan tähän tarkoitukseen varatun infuusioletkun kautta tai 7 kappaleen avulla. Bolusinjektioita ei saa antaa.

Seuraavaa kaavaa voidaan käyttää annokseen tarvittavan käyttöönvalmistetun liuoksen tilavuuden laskemiseen:

Telavansiiniannos (mg) = 10 mg/kg (tai 7,5 mg/kg) x potilaan paino (kg)

Käyttöönvalmistetun liuoksen tilavuus (ml) = telavansiiniannos (mg) / 15 (mg/ml)

Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Kestoaika

Käyttöönvalmistetun konsentraatin kesto aika: Käyttöönvalmistettu konsentraatti on laimennettava välittömästi valmistamisen jälkeen.

Laimennetun valmisteen kesto aika: Käyttöönvalmistetun liuoksen ja laimennetun liuoksen infuusiopussissa on varmistettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan jääkaappilämpötilassa (2–8 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika on käyttäjän vastuulla, mutta se on kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Eritelmät varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmista-aine on valmistettava käyttöön ja saatu konsentraatti liuotettava välittömästi ennen käyttöä.

Käyttövalmiiksi valmistaminen (VIBATIV 250 mg injektiopullo)

250 mg telavansiini-injektiopullon sisältö valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 15 ml joko 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä, injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Näin saatavan liuoksen telavansiinipitoisuus on noin 15 mg/ml (kokonaistilavuus noin 17 ml).

Käyttövalmiiksi valmistaminen (VIBATIV 750 mg injektiopullo)

750 mg telavansiini-injektiopullon sisältö valmistetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 45 ml joko 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä, injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %)

NaCl-injektionestettä. Näin saatavan liuoksen telavansiinipitoisuus on noin 15 mg/ml (kokonaistilavuus noin 50 ml).

Hävitä injektiopullo, jos tyhjiö ei imaise liuotinta siihen.

VIBATIV-valmisteen käyttöönvalmistuksessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Kun injektiopulloon on lisätty joko 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä, injektioneisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, pullon sisältöä sekoitetaan pyörittelemällä sitä varovasti liukenemisen helpottamiseksi.

250 mg injektiopullon käyttöönvalmistus kestää enintään 5 minuuttia.

750 mg injektiopullon käyttöönvalmistus kestää enintään 10 minuuttia.

Sekoittelua jatketaan, kunnes injektiopullon sisältö on liennut täysin eikä valmisteen silmä-määräisessä tarkastuksessa havaita näkyviä hiukkasia.

Käyttövalmiin liuoksen ulkonäkö

Käyttövalmis VIBATIV-liuos on kirkas, väritön tai hieman vaaleanpunertava liuos.

Käyttöönvalmistuksen aikana saattaa muodostua vaahtoa, joka kuitenkin häviää, kun liuoksen annetaan laskeutua.

Laimennetun infuusioliuoksen valmistaminen

Käyttöönvalmistettu liuos on jatkolaimennettava ennen käyttöä.

150-800 mg annokset: asianmukainen määrä käyttöönvalmistettua liuosta on jatkolaimennettava 100–250 ml:aan ennen infuusiota. Alle 150 mg tai yli 800 mg annokset on jatkolaimennettava siten, että lopullinen tilavuus on 0,6–8 mg/ml. Asianmukaisia infuusionesteitä ovat 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneste tai Ringerin laktaatti-injektioneste.

Laimentaminen tulee tehdä aseptisissa olosuhteissa.

Ennen antamista on tarkastettava, että liuoksessa ei näy hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Hävittäminen

Vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämätön liuos.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.