

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Svaka bočica sadrži 250 mg telavancina (u obliku telavancinklorida).

VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Svaka bočica sadrži 750 mg telavancina (u obliku telavancinklorida).

Nakon rekonstitucije svaki ml sadrži 15 mg telavancina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do blijedo ružičasti, kompaktni ili razlomljeni prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VIBATIV je indiciran za liječenje odrasle osobe s bolničkom upalom pluća koja uključuje upalu pluća povezanu s mehaničkom ventilacijom za koju je utvrđeno ili se sumnja da je uzrokuje meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV se smije upotrebljavati samo u slučajevima kada je utvrđeno ili se pretpostavlja da niti jedna druga mogućnost nije prikladna (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Treba razmotriti službene smjernice o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 10 mg/kg, jednom svaka 24 sata, tijekom 7 do 21 dana.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici trebaju dobivati dozu telavancina u skladu s njihovom tjelesnom težinom i funkcijom bubrega (pogledajte dijelove 4.3 i 5.2)

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega trebaju dobiti početnu dozu u skladu s izračunatim ili izmjerenim klirensom kreatinina kako je navedeno u tablici u nastavku. Tijekom liječenja doza se treba prilagođavati u skladu s tablicom temeljem izračunatog ili izmjerenog klirensa kreatinina kod bolesnika kod kojih je došlo do klinički značajnih promjena u funkciji bubrega.

Klirens kreatinina* (ml/min)	Režim doziranja
>50	10 mg/kg svakih 24 sata
30-50	7,5 mg/kg svakih 24 sata

*Kako je izračunato pomoću Cockcroft-Gaultove formule

Primjena je kontraindicirana kod bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega ili kod onih kod kojih je klirens kreatinina (CrCl) <30 ml/min uključujući i bolesnike na hemodijalizi (vidjeti dio 4.3)

Oštećenje funkcije jetre

Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2) nije dovelo do značajne promjene farmakokinetike telavancina. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze kada se telavancin primjenjuje kod osoba s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka za osobe s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je potreban oprez ako se telavancin daje osobama s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pretili bolesnici

Pretili bolesnici (definirani kao oni s indeksom tjelesne mase ≥ 30 kg/m²) trebaju dobivati telavancin u smanjenoj dozi od 7,5 mg/kg svaka 24 sata (pogledajte dio 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka VIBATIV u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

VIBATIV se mora rekonstituirati i zatim dodatno razrijediti prije primjene intravenskom infuzijom kroz za to namijenjenu liniju ili putem Y-linije tijekom razdoblja od 60 minuta. Ne smiju se primjenjivati bolus injekcije. Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno s klirensom kreatinina (CrCl) < 30 ml/min uključujući bolesnike na hemodijalizi (vidjeti dio 4.4).

Akutno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije bubrega

Klinička su ispitivanja pokazala da je kod bolesnika s već postojećim akutnim zatajenjem bubrega koji primaju telavancin veći rizik od smrtnosti. Smrtnost od svih uzroka bila je 32/73 (44%) u skupini koja je primala telavancin i 16/64 (25%) u skupini koja je primala vankomicin, dok je kod bolesnika bez početnog akutnog zatajenja bubrega ona iznosila 118/678 (17%), odnosno 124/688 (18%). Zbog toga

je primjena telavancina kod bolesnika s već postojećim akutnim zatajenjem bubrega i kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Bubrežne nuspojave

U udruženim kliničkim ispitivanjima (bolnička upala pluća i komplicirana infekcija kože i mekog tkiva), bubrežne nuspojave prijavljivane su češće kod bolesnika koji su primali telavancin u usporedbi s onima koji su primali vankomicin (3,8% naspram 2,2%). Bubrežna funkcija (kreatinin u serumu i količina stvaranja urina zbog moguće oligurije/anurije) treba se svakodnevno nadzirati najmanje tijekom prvih 3 do 5 dana liječenja i zatim svakih 48 do 72 sata kod svih bolesnika koji primaju telavancin. Početna doza i prilagođavanje doze tijekom liječenja trebaju se temeljiti na izračunatom ili izmjerenom klirensu kreatinina u skladu s režimom doziranja navedenim u dijelu 4.2. Ako dođe do značajnog smanjenja bubrežne funkcije tijekom liječenja treba se procijeniti korist nastavka primjene telavancina.

Ostali čimbenici koji mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti

Moraju se poduzeti mjere opreza prilikom propisivanja lijeka VIBATIV bolesnicima koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove, onima s postojećom bolešću bubrega ili s komorbiditetom za kojeg se zna da može predisponirati poremećaj funkcije bubrega (npr. šećerna bolest, kongestivno srčano zatajenje, hipertenzija).

Reakcije povezane s infuzijom

Brze intravenske infuzije antimikrobnih lijekova skupine glikopeptida povezane su s pojavom reakcija nalik na sindrom crvenog čovjeka, uključujući crvenilo i osip, vrućine u gornjem dijelu tijela, urtikariju, svrbež ili osip (vidjeti dio 4.8). Prekidanje ili usporavanje infuzije može dovesti do povlačenja takvih reakcija. Reakcije povezane s infuzijom mogu se ograničiti ako se dnevna doza daje infuzijom u trajanju od 1 sata.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, prijavljene su uz primjenu telavancina i mogu biti opasne po život. Ako dođe do alergijske reakcije na telavancin prekinite liječenje i uvedite odgovarajuću terapiju.

Reakcije križne preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, prijavljene su kod bolesnika s poznatom alergijskom reakcijom na vankomicin. Moraju se poduzeti mjere opreza prilikom propisivanja telavancina bolesnicima preosjetljivim na vankomicin. Ako dođe do alergijske reakcija na telavancin, prekinite liječenje i uvedite odgovarajuću terapiju.

Produljenje QTc intervala

Kliničko ispitivanje QTc intervala s dozama telavancina od 7,5 i 15 mg/kg naspram pomoćnih tvari lijeka i aktivnog poredbenog lijeka (400 mg moksifloksacin) pokazala je da jedna doza dnevno tijekom 3 dana dovodi do prosječnog povećanja QTc intervala korigiranog za pomoćne tvari lijeka za 1,1 odnosno 4,5 milisekunde u usporedbi s povećanjem od 9,2 milisekunde opažene s upotrebom poredbenog lijeka.

Potreban je oprez kada se telavancin upotrebljava za liječenje bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval. Osim toga oprez je potreban kada se telavancin upotrebljava za liječenje bolesnika s urođenim sindromom produljenog QT intervala, poznatim produljenim QTc intervalom, nekompenziranim zatajenjem srca ili teškom hipertrofijom lijeve klijetke. Bolesnici s takvim stanjima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja telavancina.

Ototoksičnost

Kao i kod ostalih glikopeptida prijavljena je ototoksičnost (gluhoba i tinitus) kod bolesnika liječenih telavancinom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike kod kojih su se pojavili znakovi i simptomi oštećenog sluha ili poremećaja unutarnjega uha tijekom liječenja telavancinom mora se pažljivo procijeniti i nadzirati (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji dobivaju telavancin zajedno s nekim drugim lijekom ili nakon lijeka koji ima poznati ototoksični potencijal treba pažljivo nadzirati i procijeniti korist telavancina ako se sluh pogoršava.

Superinfekcija

Upotreba antibiotika može potaknuti prekomjerni razvoj neosjetljivih mikroorganizama. Ako se superinfekcija pojavi tijekom liječenja moraju se poduzeti odgovarajuće mjere.

Kolitis vezan uz primjenu antibiotika i pseudomembranozni kolitis

Pojava kolitisa vezanog uz primjenu antibiotika i pseudomembranoznog kolitisa prijavljena je uz primjenu gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući i telavancin (vidjeti dio 4.8) i može varirati u rasponu do blagog do opasnog po život. Stoga se ova dijagnoza mora razmotriti kod bolesnika kod kojih je došlo do pojave dijareje tijekom ili netom nakon liječenja.

Istodobna primjena antibiotika

Telavancin je djelatan samo protiv gram-pozitivnih bakterija (vidjeti dio 5.1 za informacije o antimikrobnom spektru). Ako se sumnja na mješovite infekcije gram-negativnih i/ili određenih vrsta anaerobnih bakterija, VIBATIV se treba primjenjivati uz odgovarajuće antibakterijski(e) lijek(ove).

Posebne skupine bolesnika

Ispitivanja bolničke pneumonije isključila su poznate plućne bolesti ili one na koje se sumnja kao što su granulomske bolesti, rak pluća ili druge maligne metastaze na plućima; cistična fibroza ili aktivna tuberkuloza, upala pluća uzrokovana bakterijom *Legionella pneumophila*; meningitis, endokarditis ili osteomijelitis; refraktorni šok definiran kao ležeci sistolički krvni tlak <90 mm Hg tijekom >2 sata uz prisutnost hipoperfuzije ili zahtijeva visoke doze simpatomimetičnih tvari. Isključeni su i bolesnici s početnom vrijednosti QTc >500 ms, urođenim sindromom produljenog QT intervala, nekompenziranim srčanim zatajenjem ili abnormalnom razinom K⁺ ili Mg²⁺ u krvi koja se ne može korigirati, teškim neurotrofničnim bolesnicima (apsolutni broj neutrofila u krvi <500/mm³) ili oni kod kojih se očekuje razvoj teške neutropenije zbog prethodne ili planirane kemoterapije, ili koji imaju HIV s brojem CD4 <100/mm³ tijekom zadnjih 6 mjeseci.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanjima na zdravim ispitanicima farmakokinetika telavancina nije se značajno izmijenila uz istovremenu primjenu aztreonama ili piperacilin-tazobaktama. Također, telavancin nije utjecao na farmakokinetiku aztreonama ili piperacilina/tazobaktama. Na temelju njihovih farmakokinetičkih svojstava ne očekuju se interakcije s drugim beta-laktamima, klindamicinom, metronidazolom ili fluorotelanolonima.

Kliničkim je ispitivanjima s intravenskim uzimanjem midazolama pokazano da višekratne doze telavancina ne utječu na farmakokinetiku midazolama koji je osjetljivi supstrat za CYP3A4. *In vitro* eksperimenti pokazuju da telavancin neće imati utjecaj na klirens lijekova koje metabolizira CYP izooblika 1A2, 2C9, 2C19 i 2D6. Budući da se telavancin primarno izlučuje nepromijenjen bubrežnim klirensom i da višestruki CYP enzimi mogu metabolizirati telavancin, ne očekuju se bitne interakcije s inhibitorima ili induktorima sustava CYP450.

Iako ne dolazi do interakcije telavancina s koagulacijom do interakcije dolazi s određenim pretragama koje se koriste za praćenje koagulacije (vidjeti u nastavku), kada se testovi provode na uzorcima

uzetima u razdoblju između 0 do 18 sati nakon primjene telavancina bolesnicima koji se liječe jednom svaka 24 sata. Uzorci krvi za pretrage koagulacije trebaju se uzeti što je moguće bliže prije nego što bolesnik primi sljedeću dozu telavancina li se treba obratiti pozornost na upotrebu testova na koje nije utjecao telavancin.

Pretrage koagulacije na koje je telavancin utjecao	Pretrage koagulacije na koje telavancin nije utjecao
Internacionalni normalizirani omjer Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme Aktivirano vrijeme zgrušavanja Koagulacija na temelju ispitivanja faktora Xa	Vrijeme zgrušavanja pune krvi (Lee-White) Agregacija trombocita <i>ex vivo</i> Kromogeni test faktora Xa Funkcionalni (kromogeni) test faktora X Vrijeme krvarenja D-dimer Produkti razgradnje fibrina

U kliničkim ispitivanjima s telavancinom nije primijećen povećani rizik od krvarenja. Telavancin nema utjecaja na agregaciju trombocita. Nadalje, nije zabilježena hiperkoagulabilnost jer su zdravi ispitanici koji su primali telavancin imali normalne razine D-dimera i produkata razgradnje fibrina.

Telavancin interferira s kvalitativnim pretragama proteina u mokraći pomoću traka kao i s kvantitativnim metodama boja (npr. crveni pirogalol molibdat). Nema utjecaja na ispitivanje mikroalbuminurije na temelju imunotesta koristeći detekciju neflometrijskom metodom (mutnoća) i može se koristiti za praćenje izlučivanja proteina mokraćom tijekom liječenja telavancinom. Za rutinsko praćenje bubrežne funkcije preporučuje se određivanje koncentracije klirensa kreatinina ili procijenjenog klirensa kreatinina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka VIBATIV kontraindicirana je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema iskustava o upotrebi telavancina u kliničkim ispitivanjima na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća žene u reprodukcijskoj dobi mora se utvrditi prije propisivanja doze telavancina. Žene u reprodukcijškoj dobi moraju uzimati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Nema podataka o tome izlučuje li se telavancin u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje telavancina u mlijeko nije ispitivano na životinjama. Odluka o nastavku/prekidu dojenja odnosno nastavku/prekidu terapije treba se donijeti uzimajući u obzir prednosti dojenja za dijete i prednosti liječenja telavancinom za ženu.

Plodnost

Pokazalo se da telavancin utječe na količinu i kvalitetu spermija muških štakora (vidjeti dio 5.3) iako nije prijavljen utjecaj na plodnost, parenje i ranu embriogenezu. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Može doći do pojave omaglice, pospanosti, konfuzije i zamućenja vida te VIBATIV može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 3 u koja je bilo uključeno 1680 bolesnika (751 za bolničku upalu pluća odnosno 929 za kompliciranu infekciju kože i mekog tkiva) koji su primali dnevnu dozu od 10 mg/kg telavancina, nuspojave je prijavilo 47,3% bolesnika. 5,0% bolesnika koji su primali telavancin prekinulo je liječenje zbog nuspojava.

Najčešće prijavljene nuspojave (koje su se pojavile na >1% bolesnika) bile su: gljivična infekcija, nesanica, disgeuzija, glavobolja, omaglica, mučnina, konstipacija, dijareja, povraćanje, povećanje alanin aminotransferaze, povećanje aspartat aminotransferaze, svrbež, osip, akutno zatajenje bubrega, povećanje razine kreatinina u krvi, promjena mokraće (pjenušava mokraća), umor i zimica.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava određena je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj su kategoriji nuspojave predstavljene redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Često: gljivična infekcija
Manje često: klostridijski kolitis, infekcija mokraćnog sustava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: anemija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitopenija, povećan broj eozinofila, povećan broj neutrofila

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: preosjetljivost
Nepoznato* anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: smanjenje apetita, hiperglikemija, hiperkalemija, hipoglikemija, hipokalemija, hipomagnezijemija

Psihijatrijski poremećaji

Često: nesanica
Manje često: agitacija, anksioznost, konfuzno stanje, depresija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: disgeuzija
Često: glavobolja, omaglica
Manje često: ageuzija, migrena, parestezija, parosmija, izrazita pospanost, tremor

Poremećaji oka

Manje često: iritacija očiju, zamućeni vid

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus
Rijetko: gluhoća

Srčani poremećaji

Manje često: angina pectoris, fibrilacija atrijs, bradikardija, kongestivno zatajenje srca, produljen korigirani QT interval na elektrokardiogramu, palpitacije, sinusna tahikardija, supraventrikulske ekstrasistole, ventrikulske ekstrasistole

Krvožilni poremećaji

Manje često: crvenilo uz osjećaj vrućine, hipertenzija, hipotenzija, flebitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja, štucanje, kongestija nosa, faringolaringealna bol

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina

Često: konstipacija, dijareja, povraćanje

Manje često: bol u trbuhu, suha usta, dispepsija, flatulencija, oralna hiposenzitivnost

Poremećaji jetre i žuči

Često: povećanje alanin aminotransferaze, smanjenje aspartat aminotransferaze

Manje često: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: svrbež, osip

Manje često: eritem, edem lica, hiperhidroza, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: artralgija, bol u leđima, grčevi mišića, mijalagija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: akutno zatajenje bubrega, povećanje razine kreatinina u krvi, pjenušava mokraća (pojam niže razine - LLT),

Manje često: povećana razina ureje u krvi, dizurija, hematurija, mikroheminurija, oligurija, polakizurija, oštećenje funkcije bubrega, neuobičajeni miris mokraće

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, zimica

Manje često: astenija, reakcije na mjestu infuzije, malaksalost, nekardijalna bol u prsištu, periferni edem, bol, vrućica, sindrom crvenog čovjeka

Pretrage

Manje često: povećani internacionalni normalizirani omjer

* na temelju izvještaja nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da se ove reakcije dobrovoljno prijavljuju iz populacije čija veličina nije sigurna, nije moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost koja se zbog toga kategorizira kao nepoznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Kod zdravih dobrovoljaca koji su primili dozu od 15 mg/kg primijećena je veća incidencija nuspojava telavancina: disgeuzija, mučnina, povraćanje, eritem na mjestu injiciranja, glavobolja, makularni osip i sindrom crvenog čovjeka.

U slučaju predoziranja mora se prekinuti davanje telavancina, a preporučuje se davanje potporne terapije uz održavanje glomerularne filtracije i pažljivo praćenje bubrežne funkcije. Nakon primjene jedne doze telavancina od 7,5 mg/kg kod ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega, približno 5,9% primijenjene doze telavancina pronađeno je u dijaliznoj tekućini 4 sata nakon hemodijalize. Međutim, ne postoje dostupni podaci za primjenu hemodijalize za liječenje predoziranja.

Klirens telavancina kontinuiranom venskom hemofiltracijom (CVVH) ocijenjen je u jednom *in vitro* ispitivanju. Telavancin je uklonjen postupkom CVVH i klirens telavancina povećan je uz povećanje stupnja ultrafiltriranja. Međutim, klirens telavancina pomoću postupka CVVH nije ocijenjen kliničkim ispitivanjem stoga nije poznato kliničko značenje ovog nalaza i upotreba postupka CVVH.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, glikopeptidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XA03

Mehanizam djelovanja

Telavancin pokazuje baktericidnu aktivnost koja ovisi o koncentraciji na osjetljive gram-pozitivne bakterije. Telavancin sprječava biosintezu stanične stijenke vezujući se na završnu fazu prekursora peptidoglikana uključujući lipid II koji sprječava polimerizaciju prekursora u peptidoglikan i posljedična ukrižena povezivanja. Telavancin također veže na bakterijske membrane i uzrokuje depolarizaciju membranskog potencijala povećanje propusnosti membrane što dovodi do inhibicije sinteze proteina, RNK i lipida.

Mehanizam rezistencije

S. aureus koji pokazuju visoku razinu rezistencije na glikopeptidne antibakterijske tvari (GRSA) nisu osjetljivi na telavancin. Nema poznate križne rezistencije između telavancina i drugih neglikopeptidnih kategorija antibiotika.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) su kako slijedi:

Patoogen	MIK (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (uključujući meticilin-rezistentne sojeve)	≤0,12

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati ovisno o zemljopisnom položaju i tijekom vremena za odabrane vrste, a poželjne su i lokalne informacije o rezistenciji, posebice za liječenje teških infekcija. Po potrebi mora se zatražiti stručni savjet kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je primjenjivost lijeka u barem nekim vrstama infekcija upitna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Telavancin je pokazao djelotvornost na MSSA i MRSA u dvije randomizirane kontrolirane studije na bolesnicima s bolničkom pneumonijom uključujući i upalu pluća povezanu s mehaničkom

ventilacijom, u koje je uključen 751 bolesnik koji je primao telavancin. Unatoč osjetljivosti *in vitro*, ne postoji dovoljno kliničkih podataka za ocjenjivanje potencijala djelotvornosti telavancina kod infekcija nastalih uslijed hGISA/GISA.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja telavancina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za bolničku pneumoniju. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Telavancin je pokazao linearnu farmakokinetiku u dozama do 15 mg/kg koje se primjenjuju kao dnevna 60 minutna intravenska infuzija tijekom 7 dana kod zdravih dobrovoljaca. Srednja vrijednost (SD) maksimalne koncentracije telavancina (C_{max}) iznosi 108 (26) µg/ml u stanju dinamičke ravnoteže kod jedne dnevne doze od 10 mg/kg koja se daje kao infuzija tijekom razdoblja od 1 h (t_{max}). Zatim pada na najnižu vrijednost od 8,55 (2,84) µg/ml (C_{24h}). Srednja vrijednost (SD) AUC_{0-24h} iznosi 780 (125) µg·h/ml. Telavancin ima mali volumen distribucije. U dozi od 10 mg/kg, prosječni srednja vrijednost V_{ss} je bila između 133 (SD 24) ml/kg nakon višekratnog doziranja što odgovara vrijednosti od približno 10 l za osobu težine 75 kg. Ovi podaci pokazuju da se telavancin ne distribuira opsežno. Telavancin je djelatna tvar s niskim klirensom sa srednjom vrijednosti (SD) CL od 13,1 (2,0) ml/hr/kg kod pojedinaca s normalnom bubrežnom funkcijom što odgovara ukupnom CL od približno 1 l/hr za osobu težine 75 kg. U kombinaciji s malim V_{ss} , to dovodi do $t_{1/2}$ od približno 8 h.

Distribucija

Prividni volumen distribucije telavancina u stanju dinamičke ravnoteže za zdravu odraslu osobu bila je približno 133 ml/kg.

Vezanje za ljudske proteine plazme je približno 90%, primarno na serumski albumin.

U dozi od 10 mg/kg tijekom 3 uzastopne dana kod zdravih ispitanicima koji su podvrgnuti bronhoalveolarnoj laviži, omjer koncentracije u tekućini koja oblaže plućni epitel/plazmi bila je u rasponu od 0,050 i 0,121 tijekom razdoblja od 1 do 24 sata nakon početka infuzije. Veće koncentracije su opažene u alveolarnim makrofagima s omjerima koji su varirali između 0,360 (nakon 4 h) i 6,67 (nakon 24 h). *In vitro* ispitivanja su pokazala da je telavancin zadržao punu aktivnost u prisutnosti plućnog surfaktanta.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja su pokazala da CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 i 4F12 mogu metabolizirati telavancin, što dovodi do hidroksilacije na 7, 8 i 9 položaju 2-(decilamino)etil postraničnog lanca telavancina.

U ispitivanju masene bilance na muškim ispitanicima pomoću radiooznačenog telavancina, utvrđena su 3 hidroksilirana metabolita s predominantnim metabolitom (THRX-651540) koji je bio odgovoran za <10% radioaktivnosti u urinu i <2% radioaktivnosti u plazmi.

Kod zdravih mladih odraslih osoba utvrđena su tri hidroksilirana metabolita nakon infuzije telavancina. AUC predominantnog metabolita odgovoran je za približno 2-3% AUC-a telavancina.

Eliminacija

Bubrežno izlučivanje najvažniji je put eliminacije telavancina kod ljudi. Kod zdravih mladih odraslih osoba, nakon infuzije radiooznačenog telavancina, približno 76% primijenjene doze pronađeno je u urinu, a manje od 1% doze pronađeno je u stolici (prikupljenoj tijekom 9 dana), od ukupne radioaktivnosti. Telavancin se uglavnom izlučuje nepromijenjen u količini od približno 82% od

ukupne količine prikupljene tijekom 48 sati u urinu. Poluvrijeme eliminacije kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom je približno 8 sati.

Budući da je bubrežno izlučivanje glavni put eliminacije, obavezno je prilagođavanje doze kod bolesnika s klirensom kreatinina od 30-50 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu uočene značajne razlike u farmakokinetici telavancina između zdravih starijih i zdravih mladih osoba. Analiza farmakokinetičkih podataka populacije bolesnika nije pokazala na važan utjecaj dobi na farmakokinetiku. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika osim onih kod kojih je klirens kreatinina 30-50 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika telavancina kod bolesnika mladih od 18 godina još nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

Spol

Nisu primijećene klinički značajne razlike vezane uz spol po pitanju farmakokinetike telavancina. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu ovisno o spolu.

Bubrežna insuficijencija

Parametri farmakokinetike (srednja vrijednost (SD)) nakon primjene jedne doze od 7,5 mg/kg telavancina kod dobrovoljaca s različitim stupnjevima bubrežne funkcije navedeni su u nastavku.

	Stupanj oštećenja bubrežne funkcije				ZSBB ^a
	Normalno	Blago	Srednje	Teško	
CrCL (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	nije dostupno
C _{max} (µg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (µg·h/ml)	560 (93)	552 (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 (ml/h/kg)	13,7 (2,2)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ZSBB= Završni stadij bubrežne bolesti koji se održava hemodijalizom

^b Početna srednja vrijednost klirensa kreatinina izračunata prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi

Učinak bubrežnog oštećenja na farmakokinetiku telavancina procijenjen je u 2 klinička farmakološka ispitivanja na zdravim ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom i na ispitanicima s blagim do teškim oštećenjem bubrega. Oba ispitivanja dosljedno su pokazala da se površina ispod krivulje (AUC) telavancina, ali ne i maksimalna koncentracija plazme (C_{max}) povećavaju kako se smanjuje bubrežna funkcija. Promjene u AUC postaju klinički važne samo kod bolesnika sa umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Stoga se ista doza od 10 mg/kg/24 h može primjenjivati kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem bubrega. Kako bi se omogućila usporediva izlučenost kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega doza se treba sniziti na 7,5 mg/kg/24 h.

Preporuke za prilagođavanje doze mogu se pronaći u dijelu 4.2.

Oštećenje jetre

Nakon primjene jedne doze od 10 mg/kg telavancina, farmakokinetika telavancina kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) bila je slična onoj uočenoj kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim stupnjevima oštećenja jetre (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika telavancina nije ocijenjena kod teškog oštećenja jetre (Child-Pugh stadij C).

Pretili bolesnici

Populacijska farmakokinetička analiza u zdravih odraslih ispitanika (bez infekcije) pokazala je da početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. Body Mass Index, BMI) utječu na farmakokinetiku telavancina. Izloženost telavancinu povećava se s povećanjem indeksa tjelesne mase; procjenjuje se da će za svako povećanje vrijednosti BMI od 10 jedinica, izloženost plazme narasti za do 25 %. Potrebno je prilagoditi dozu kod pretilih bolesnika čija je vrijednost BMI >30 kg/m² (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lijek telavancin koji sadrži pomoćnu tvar hidroksipropilbetadeks (HP-β-CD), prouzročio je štetne učinke u ispitivanjima na životinjama pri koncentracijama u plazmi koje su bile u istom rasponu kao i kod kliničke izloženosti i s mogućim značajem za kliničku primjenu.

Jetra, bubrezi, makrofagi i testisi utvrđeni su kao ciljni organi toksičnosti kod životinja.

U jetri, liječenje u trajanju od 13 tjedana ili dulje dovelo je do reverzibilne degeneracije hepatocita praćenoj povećanjem AST i ALT u serumu kod štakora i pasa.

Učinci na bubrežima do kojih je došlo nakon najmanje 4 tjedna doziranja i predstavljali su kombinaciju bubrežnog tubularnog oštećenja i vakuolizacije tubularnog epitela. Tubularno oštećenje bilo je karakterizirano degeneracijom i nekrozom proksimalnih tubularnih stanica i povezano s rastom ureje u krvi i kreatinina koji maksimalno dostiže dvostruku kontrolnu vrijednost u najvišim dozama. Tubularno oštećenje je bilo reverzibilno, ali nisu se sve životinje potpuno oporavile 4 tjedna nakon završetka tretmana.

Vakuolizacija tubularnog epitela uobičajeno je opažanje kod životinja tretiranih lijekom telavancinom i s pomoćnom tvari (HP-β-CD). Kod viših doza ili duljeg trajanja tretmana došlo je također do vakuolizacije urotela u mokraćnom mjehuru. Vakuolizacija nije bila povezana s oštećenjem bubrežne funkcije, ali nije bila reverzibilna nakon 4 tjedna oporavka. Smatra se da vakuolizacija predstavlja citoprotektivni događaj i očekuje se njezin oporavak u istom poluvijeku kao što je vrijeme oporavka proksimalnih tubularnih stanica. Prisutnost hidroksipropilbetadeksa u formulaciji pri omjeru 1:10 smanjuje incidenciju i težinu promjena do kojih dolazi uslijed telavancina i ublažava toksičnost telavancina nalik glikopeptidima.

Kod štakora i pasa došlo je do sistemske hipertrofije makrofaga i hiperplazije na brojnim organskim sustavima koji uobičajeno sadrže makrofage. Za makrofage je pokazano da sadrže telavancin i HP-β-CD.

Genotoksičnost je procijenjena sa standardnim *in vitro* i *in vivo* baterijama testova. Ispitivanja nisu dala dokaze za genotoksični potencijal telavancina.

Nakon 13 tjedana tretmana primijećena je reverzibilna degeneracija sjemenih kanalića testisa štakora. U ispitivanjima feriliteta muških štakora pokazalo se smanjenje pokretljivosti spermija i broja spermija u epididimisu kao i povećanje učestalosti abnormalnih spermija nakon 10 tjedana intravenske primjene telavancina. Nije bilo utjecaja na muški ferilitet. U drugom ispitivanju, 6 tjedana doziranja bilo je povezano sa smanjenjem zametnih stanica testisa u epididimisu, koji je naznaka oštećenja testisa. Opažen je i učinak na kvalitetu i količinu spermija. Oba su učinka bila reverzibilna nakon razdoblja oporavka od 8 tjedana. Potencijalni rizik za ljude nije poznat (vidjeti dio 4.6).

Kod štakora i pasa primijećena je i vakuolizacija tubularnih epitelnih stanica epididimisa, a ovaj nalaz nije se pokazao reverzibilnim nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna. Vakuolizacija se smatrala citoprotektivnim događajem što nije povezano s oštećenjem funkcije.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja primijećene su malformacije prstiju i udova u štakora, kunića i patuljastih svinja. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja u štakora primijećeno je dilatacija lateralnih komora mozga u skupini koja je primala velike doze. Primijećen je i porast broja mrtvorodne štenadi u ovim pre- i postnatalnim istraživanjima (vidjeti dio 4.3).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilbetadeks; omjer telavancina i hidroksipropilbetadeksa je 1:10 (m/m).
manitol (E421)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E507)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima na čijim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti praška u originalnom pakiranju: 4 godine

Rok valjanosti rekonstituiranog koncentrata: Rekonstituirani koncentrat mora se razrijediti odmah nakon pripreme.

Rok valjanosti razrijeđenog lijeka: Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni rekonstituirane otopine i razrijeđene otopine u vrećicama za infuziju je 24 sata u hladnjaku (2-8°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i ono ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na 2-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak u originalnom pakiranju

Čuvati u hladnjaku (2–8°C). Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirne bočice od stakla tipa I s gumenim čepom i aluminijsko/plastičnim „flip off“ zatvaračem.

Veličina pakiranja:

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 30 ml s 250 mg telavancina

VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 50 ml sadrži 750 mg telavancina

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora rekonstituirati i dobiveni se koncentrat prije upotrebe mora odmah dodatno razrijediti.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Priprema rekonstituiranog koncentrata

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Sadržaj bočice koja sadrži 250 mg telavancina mora se rekonstituirati s 15 ml otopine glukoze za injekciju koncentracije 50 mg/ml (5%) ili vode za injekciju ili otopine natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila koncentracija od približno 15 mg/ml (ukupni volumen je približno 17 ml).

VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Sadržaj bočice koja sadrži 750 mg telavancina mora se rekonstituirati s 45 ml otopine glukoze za injekciju koncentracije 50 mg/ml (5%) ili vode za injekciju ili otopine natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila koncentracija od približno 15 mg/ml (ukupni volumen je približno 50 ml).

Bacite bočicu ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu.

Za rekonstituciju lijeka VIBATIV mora se primijeniti aseptička tehnika. Nakon dodavanja otopine glukoze za injekciju u koncentraciji 50 mg/ml (5%), vode za injekciju ili otopine natrijevog klorida za injekciju u koncentraciji od 9 mg/ml (0,9%), sadržaj bočice se miješa laganom vrtanjem kako bi se olakšala rekonstitucija.

Vrijeme rekonstitucije nije dulje od 5 minuta za bočicu koja sadrži 250 mg i nije dulje od 10 minuta za bočicu koja sadrži 750 mg.

Miješanje se nastavlja sve dok se sadržaj bočice u potpunosti ne otopi i ako vizualnom kontrolom nema vidljivih čestica.

Izgled rekonstituiranog koncentrata

Rekonstituirani koncentrat lijeka VIBATIV je bistra, bezbojna do blijedo ružičasta otopina. Tijekom rekonstitucije može se pojaviti pjena koja nestaje dok otopina stoji.

Priprema završne razrijeđene otopine za infuziju

Rekonstituirani koncentrat mora se dodatno razrijediti prije primjene.

Sljedeća formula može se primijeniti za izračunavanje volumena rekonstituiranog koncentrata lijeka VIBATIV potrebnog za pripremu doze:

Doza telavancina (mg) = 10 mg/kg (ili 7,5 mg/kg) x tjelesna težina bolesnika (u kg)

Volumen rekonstituiranog koncentrata (ml) = Doza telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Za doze od 150 do 800 mg, odgovarajući volumen rekonstituiranog koncentrata mora se dodatno razrijediti u 100 do 250 ml prije infuzije. Doze manje od 150 mg ili veće od 800 mg moraju se dodatno razrijediti u volumenu koji daje završnu otopinu koncentracije od 0,6 do 8 mg/ml.

Odgovarajuća otopina za infuziju uključuje: otopinu glukoze za injekciju koncentracije 50 mg/ml (5%), otopinu natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) ili Ringerovu otopinu s laktatom za injekciju. Razrjeđivanje se mora obaviti u aseptičkim uvjetima.

Otopinu prije primjene treba vizualno prekontrolirati sadrži li čestice i je li promijenila boju. Otopina se smije upotrebljavati samo ako je bistra i bez vidljivih čestica.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljenu otopinu bacite.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/11/705/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. rujna 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26 Svibanj 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom centralnom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sastava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je uskladiti format i sadržaj Vodiča za zdravstvene djelatnike s ovlaštenim nacionalnim tijelom u državi članici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da svi liječnici za koje se očekuje da prepišu ili primjenjuju Vibativ dobiju komplet za edukaciju zdravstvenih radnika koji sadrži sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputa o lijeku
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- da kod primjene lijeka Vibativ postoji rizik od nefrotoksičnosti koji uključuje povećani rizik od smrti u bolesnika s već postojećim akutnim zatajenjem bubrega te je stoga kontraindiciran kod bolesnika s već postojećim akutnim zatajenjem bubrega i bolesnika kojima je klirens kreatinina

- < 30ml/min, uključujući i bolesnike na hemodijalizi. Vibativ se mora oprezno upotrebljavati s drugim nefrotoksičnim lijekovima.
- da je Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) procijenilo omjer rizika i koristi za indicaciju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva kao negativan te se zbog toga Vibativ ne smije upotrebljavati za ovu ili druge neodobrene indicacije.
- da se funkcija bubrega kod bolesnika mora procijeniti i pratiti, a početna doza i prilagođavanje doze se trebaju izračunati na temelju klirensa kreatinina.
- da postoji potencijalni rizik od teratogenosti i da je Vibativ kontraindiciran tijekom trudnoće. Trudnoća žene u reproduktivnoj dobi mora se utvrditi prije doziranja telavancina i žene u reproduktivnoj dobi moraju uzimati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.
- uloga i upotreba naljepnice s kontrolnim popisom za osobu koja propisuje lijek u pakiranju lijeka služi za dokumentiranje utvrđivanja trudnoće prije propisivanja doze.
- postojanje i opseg registra trudnica i pojedinosti o načinu upisa bolesnica u njega.
- postoji rizik od produljenja QTc intervala i Vibativ se mora pažljivo upotrebljavati u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval
- da postoji rizik od reakcija povezanih s infuzijom uključujući reakcije nalik na anafilaksu i crvenog čovjeka
- da ako postoji utvrđeni rizik od ototoksičnosti i da se bolesnici kod kojih se razvijaju znakovi ili simptomi ototoksičnosti ili bolesnici koji uzimaju druge lijekove s ototoksičnim potencijalom moraju pažljivo procjenjivati i nadzirati.
- zdravstveni radnici trebaju biti svjesni da primjena lijeka Vibativ može utjecati na određene laboratorijske pretrage koagulacije te kvalitativne i kvantitativne pretrage proteina u mokraći.
- obaveza o savjetovanju bolesnika o važnim rizicima vezanim uz terapiju lijekom Vibativ te odgovarajućim mjerama opreza kod uzimanja lijeka.

Nositelj odobrenja mora omogućiti da se prilikom stavljanja lijeka Vibativ u promet, svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati Vibativ dobiju direktno komunikacijsko pismo za liječnike, tekst koji je dodan u izvješće o ocjeni Povjerenstva za humane lijekove (CHMP). MAH mora dogovoriti komunikacijski plan za pismo liječnicima s nadležnim nacionalnim tijelom u državi članici u kojoj će se pismo distribuirati.

• Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Retrospektivni pregled ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) obaviti će se s ciljem daljnje karakterizacije profila nuspojava telavancina koji se upotrebljava u bolnicama. Informacije koje se se prikupljati uključivat će podatke o oštećenju bubrega, smrtnim ishodima (ocijenjenima prema uzroku), srčanim poremećajima, poremećajima jetre i hepatobilijarnog sustava, tinitusu i gubitku sluha, pridržavanju sažetka obisa svojstava lijeka (SmPC) i o upotrebi izvan odobrenih indicacija. Završni protokol za PASS mora se podnijeti CHMP-u do 30. travnja 2014. Napredak u uključivanju podnjet će se uz periodičko izvješće o neškodljivosti (P4UR). Rezultati prijelazne analize predaju se od početka svibnja 2015. Završni rezultati ispitivanja i ponovne procjene omjera rizika i koristi za Vibativ trebaju se predati CHMP-u najkasnije 31. prosinca 2017.	Rezultati završnog ispitivanja do 31. prosinca 2017.
MAH će nastaviti s nadzorom aktivnosti telavancina i mikrobiološke rezistencije u usporedbi s drugim lijekovima kroz program nadzora longitudinalne rezistencije. Najmanje 10 000 gram-pozitivnih izolata godišnje mora biti uključeno u ispitivanje iz mreža za nadzor u Europi, SAD-u, Južnoj Americi i azijsko-pacifičkog područja. Rezultati se trebaju podnositi CHMP-u jednom godišnje, a završni izvještaj mora se podnijeti najkasnije 31. svibnja 2017.	Rezultati završnog ispitivanja do 31. svibnja 2017.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTAČ LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
telavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

250 mg telavancina (u obliku telavancinklorida) po bočici
Nakon rekonstitucije svaki ml sadrži 15 mg telavancina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

hidroksipropilbetadeks
manitol (E421)
natrijev hidroksid (E524)
kloridna kiselina (E507)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
250 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte upute o lijeku
Primjena u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/705/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nemovođenje Brailleovog pisma

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
telavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

750 mg telavancina (u obliku telavancinklorida) po bočici
Nakon rekonstitucije svaki ml sadrži 15 mg telavancina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

hidroksipropilbetadeks
manitol (E421)
natrijev hidroksid (E524)
kloridna kiselina (E507)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
750 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte upute o lijeku
Primjena u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/705/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodjenje Braillevog pisma

B. UPUTA O LIJEKU

UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJE ZA KORISNIKA

VIBATIV 250 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju VIBATIV 750 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju telavancin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Isto uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VIBATIV i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VIBATIV
3. Kako primjenjivati VIBATIV
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VIBATIV
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VIBATIV i za što se koristi

VIBATIV sadrži telavancin kao djelatnu tvar. Lijek je antibiotik iz skupine glikopeptida. VIBATIV se koristi za liječenje plućnih infekcija u odraslih bolesnika koje su se razvile u bolnicama uključujući i bolesnike na umjetnoj ventilaciji, za infekcije iz koje se zna ili se sumnja da su izazvane bakterijom poznatom pod nazivom meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Upotrebljava se samo kada se bakterija koja izaziva te infekcije može eliminirati telavancinom.

VIBATIV se može upotrebljavati samo kada drugi antibiotici nisu prikladni.

Ako imate i druge bakterije koje izazivaju vašu infekciju, liječnik vam može osim lijeka VIBATIV propisati i druge antibiotike.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VIBATIV

Nemojte primjenjivati VIBATIV

- ako ste alergični (preosjetljivi) na telavancin ili neki drugi sastojak lijeka VIBATIV (naveden u dijelu 6).
- ako imate teške bubrežne probleme ili ste na hemodijalizi.
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete VIBATIV.

- ako imate problema s bubrezima. Vaš liječnik može odlučiti smanjiti dozu lijeka VIBATIV i pažljivije vas nadzirati tijekom liječenja. Alternativno, liječnik može odlučiti da ovaj lijek nije prikladan za vas.
- ako ste u izloženi povećanom riziku od razvoja bubrežnih poremećaja ili ako primete druge lijekove koji mogu utjecati na vaše bubrege. Liječnik će vam reći ako je to slučaj i može odlučiti pažljivije vas nadzirati tijekom liječenja.

- ako imate kožne reakcije na lijek. Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi brzinu infuzije.
- ako ste alergični na antibiotike kao što je vankomicin. Odmah o tome obavijestite liječnika.
- ako patite od bolesti srca. Odmah o tome obavijestite liječnika.
- ako primijetite promjene u sluhu. Odmah o tome obavijestite liječnika. Vaš liječnik može nadzirati vaš sluh tijekom liječenja. Zvonjenje u ušima i gluhoća predstavljaju moguće nuspojave.
- dok antibiotici među kojima je VIBATIV djeluju na određene vrste bakterija, druge bakterije i gljivice nastavljaju rast. To se naziva bujanje. Vaš će liječnik nadzirati sve potencijalne infekcije i po potrebi ih liječiti.
- ako dobijete proljev tijekom ili kratko nakon liječenja, odmah o tome obavijestite liječnika. Ne uzimajte lijekove za proljev, a da se niste najprije obratili liječniku.
- ako patite od više od jedne infekcije. Liječnik će vas liječiti prema potrebi.

Djeca i adolescenti

Telavancin ne smiju primjenjivati djeca ili adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i VIBATIV

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Može doći do interakcije telavancina s nekim laboratorijskim pretragama koja mjere vrijeme zgušavanja krvi. Rezultati pretraga mogu upućivati na slabo zgušavanje iako to u stvari nije problem. Recite svom liječniku da primete VIBATIV.

Telavancin može utjecati na neke laboratorijske pretrage koje mjeri proteine u mokraći. Recite svom liječniku da primete VIBATIV.

Trudnoća i dojenje

Telavancin se ne smije propisivati trudnicama. Recite svom liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću. Morate koristiti učinkovita kontracepcijska sredstva tijekom liječenja lijekom VIBATIV.

Nije poznato prelazi li telavancin u majčino mlijeko. Potražite savjet liječnika prije dojenja djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima

VIBATIV može prouzročiti nuspojave kao što su omaglica, pospanost, smetenost ili zamućeni vid koji mogu imati utjecaja na vašu sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka VIBATIV

Ovaj lijek sadrži 23 mg natrija po bočici, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati VIBATIV

VIBATIV će vam davati liječnik ili medicinska sestra.

Dobro dozu dobivate ovisi o vašoj tjelesnoj težini. Doza za odrasle osobe (18 godina i starije) je 10 miligrama (mg) po svakom kilogramu (kg) tjelesne težine, jednom dnevno. Ta se doza daje kao infuzija (kapanjem u venu) tijekom razdoblja od oko 60 minuta.

Ako vaši bubrezi ne rade dobro ili imate prekomjernu tjelesnu težinu, doza se može smanjiti.

Uobičajeno trajanje liječenja je tijekom 7 do 21 dana. Vaš će liječnik odlučiti koliko treba trajati liječenje.

Ako primite više lijeka VIBATIV nego što ste trebali

Ako ste dobili više lijeka VIBATIV nego što ste trebali primiti, povećava se mogućnost pojave sljedećih nuspojava: poremećaja okusa, mučnine, povraćanja, reakcije na mjestu primjene infuzije,

glavobolje, osipa, crvenila kože na gornjem dijelu tijela. Ako se to dogodi liječnik će prekinuti infuziju telavancina i provjeriti rad vaših bubrega.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, VIBATIV može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

VIBATIV može uzrokovati sljedeće nuspojave:

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- poremećaj okusa
- mučnina

Često: može se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- gljivične infekcije
- nesanica
- glavobolja, omaglica
- zatvor, proljev, povraćanje
- povećana razina jetrenih enzima u krvi
- svrbež, osip
- oštećenje bubrega, abnormalni rezultati pretraga funkcije bubrega
- pjenušava mokraća
- umor, zimica

Manje često: može se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- bakterijske crijevne infekcije, infekcija mokraćnih puteva
- anemija, promjene broja bijelih krvnih stanica; promjene broja krvnih pločica
- alergijske reakcije
- smanjenje apetita, promjene razine glukoze u krvi, smanjenje razine kalija i magnezija u krvi
- nemir, tjeskoba, smetenost, depresija
- gubitak osjeta okusa, migrena, neuobičajen osjet dodira, poremećaj osjeta mirisa, pospanost, drhtanje,
- iritacija očiju, zamućeni vid
- zvonjava u ušima
- bol u prsnoj koži, zatupljenje srca, neuobičajeni srčani ritam ili otkucaji srca
- crvenilo uz osjećaj vrućine, visok ili nizak krvni tlak, upala vena,
- nedostatak zraka, štucanje, začepljenost nosa, grlobolja
- bol u trbuhu, slabost, probavne tegobe, nadimanje, utrnulost usta
- upala jezika
- crvenilo kože, oticanje lica, znojenje, koprivnjača
- bol u zglobovima, bol u leđima, grčevi mišića, bol u mišićima
- česta mokrenje, krv u mokraći, slabo mokrenje, često mokrenje, neuobičajen miris mokraće
- pospanost, smanjenje energije, iritacija na mjestu infuzije, loše osjećanje, neugodan osjećaj u prsnoj koži, nakupljanje tekućine u donjem dijelu nogu, bol, vrućica, crvenilo uz osjećaj vrućine gornjeg dijela tijela
- abnormalni rezultati pretraga zgrušavanja krvi.

Rijetko: može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- gluhoća

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

- teške alergijske reakcije (anafilaksija). Prvi znakovi teške alergijske reakcije mogu uključivati oticanje kože, lica i/ili grla i/ili otežano disanje. Ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VIBATIV

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

VIBATIV se ne smije upotrebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji i na oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VIBATIV sadrži

Svaka bočica sadrži 250 mg ili 750 mg telavancina (u obliku telavancinklorida). Nakon rekonstitucije, svaki ml koncentrirane otopine sadrži 15 mg telavancina.

Drugi sastojci su hidroksipropilbetadeks, manitol (E421), natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH) i kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH).

Kako VIBATIV izgleda i sadržaj pakiranja

VIBATIV prašak za koncentrat za otopinu za infuziju isporučuje se u prozirnim staklenim bočicama od 30 ml ili od 50 ml s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnom zaštitnom kapicom. Bočica sadrži prašak bijele do bijelo-ružičaste boje.

Veličina pakiranja:

1 bočica od 30 ml s 250 mg telavancina

1 bočica od 50 ml s 750 mg telavancina

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Theravance Biopharma Ireland Limited
Connolly House 1, Burlington Road, Fourth Floor
D04 C5Y6
Dublin, Irska

Proizvođač:

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

Ova uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Način primjene

VIBATIV se mora rekonstituirati i zatim dodatno razrijediti prije primjene intravenskom infuzijom kroz za to namijenjenu liniju ili putem Y-linije tijekom razdoblja od 6 minuta. Ne smiju se primjenjivati bolus injekcije.

Sljedeća formula može se primijeniti za izračunavanje volumena rekonstituiranog koncentrata lijeka VIBATIV potrebnog za pripremu doze:

Doza telavancina (mg) = 10 mg/kg (ili 7,5 mg/kg) x tjelesna težina bolesnika (u kg)

Volumen rekonstituiranog koncentrata (ml) = Doza telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Rok valjanosti

Rok valjanosti rekonstituiranog koncentrata: Rekonstituirani koncentrat mora se razrijediti odmah nakon pripreme.

Rok valjanosti razrijeđenog lijeka: Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni rekonstituirane otopine i razrijeđene otopine u vrećicama za infuziju je 24 sata u hladnjaku (2-8°C). S mikrobiološkog stajališta lijek se treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je proizvođača i ono ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na 2-8°C.

Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prasak se mora rekonstituirati i dobiveni se koncentrat prije upotrebe mora odmah dodatno razrijediti.

Priprema rekonstituiranog koncentrata (bočica s 250 mg lijeka VIBATIV)

Sadržaj bočice koja sadrži 250 mg telavancina mora se rekonstituirati s 15 ml otopine glukoze za injekciju koncentracije 50 mg/ml (5%) ili vode za injekciju ili otopine natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila koncentracija od približno 15 mg/ml (ukupni volumen je približno 17 ml).

Priprema rekonstituiranog koncentrata (bočica s 750 mg lijeka VIBATIV)

Sadržaj bočice koja sadrži 750 mg telavancina mora se rekonstituirati s 45 ml otopine glukoze za injekciju koncentracije 50 mg/ml (5%) ili vode za injekciju ili otopine natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobila koncentracija od približno 15 mg/ml (ukupni volumen je približno 50 ml).

Bacite bočicu ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu.

Za rekonstituciju lijeka VIBATIV mora se primijeniti aseptička tehnika. Nakon dodavanja otopine glukoze za injekciju u koncentraciji 50 mg/ml (5%), vode za injekciju ili otopine natrijevog klorida za injekciju u koncentraciji od 9 mg/ml (0,9%), sadržaj bočice se miješa laganom vrtnjom kako bi se olakšala rekonstitucija.

Vrijeme rekonstitucije nije dulje od 5 minuta za bočicu sadržaja 250 mg.

Vrijeme rekonstitucije nije dulje od 10 minuta za bočicu sadržaja 750 mg.

Miješanje se nastavlja sve dok se sadržaj bočice u potpunosti ne otopi i ako vizualnom kontrolom nema vidljivih čestica.

Izgled rekonstituiranog koncentrata

Rekonstituirani koncentrat lijeka VIBATIV je bistra, bezbojna do blijedo rožičasta otopina. Tijekom rekonstitucije može se pojaviti pjena koja nestaje dok otopina stoji.

Priprema završne razrijeđene otopine za infuziju

Rekonstituirani koncentrat mora se dodatno razrijediti prije primjene.

Za doze od 150 do 800 mg, odgovarajući volumen rekonstituiranog koncentrata mora se dodatno razrijediti u 100 do 250 ml prije infuzije. Doze manje od 150 mg ili veće od 800 mg moraju se dodatno razrijediti u volumenu koji daje završnu otopinu koncentracije od 0,6 do 8 mg/ml.

Odgovarajuća otopina za infuziju uključuje: otopinu glukoze za injekciju koncentracije 50 mg/ml (5%), otopinu natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) ili Ringerovu otopinu s laktatom za injekciju. Razrjeđivanje se mora obaviti u aseptičkim uvjetima.

Otopinu prije primjene treba vizualno provjeriti sadrži li čestice i je li promijenila boju. Otopina se smije upotrebljavati samo ako je bistra i bez vidljivih čestica.

Zbrinjavanje

Samo za jednokratnu upotrebu. Neupotrijebljenu otopinu bacite.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.