

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino contiene 250 mg di telavancina (come cloridrato).

VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino contiene 750 mg di telavancina (come cloridrato).

Dopo ricostituzione, ciascun ml contiene 15 mg di telavancina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Un disco di polvere compatta da bianco a rosa pallido, intero o frantumato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VIBATIV è indicato per il trattamento di pazienti adulti con polmonite nosocomiale (NP) compresa la polmonite associata a ventilazione meccanica, quando sia nota o sospetta la causa da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

VIBATIV deve essere utilizzato solo in situazioni in cui sia noto o sospetto che non vi siano altre alternative valide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Devono essere prese in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato di medicinali antibatterici.

4.2 Dosologia e modo di somministrazione

Dosologia

Adulti

La dose raccomandata è 10 mg/kg, una volta ogni 24 ore, per la durata da 7 a 21 giorni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

I pazienti anziani devono ricevere una dose di telavancina in base al loro peso corporeo e alla funzionalità renale (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale devono ricevere una dose iniziale in base ai valori di clearance della creatinina calcolati o misurati, come presentato nella seguente tabella. Nel corso del trattamento dovrebbero essere fatti degli aggiustamenti della dose, in accordo alla tabella e in base alla clearance della creatinina calcolata o misurata in pazienti con modifiche clinicamente rilevanti della funzionalità renale.

Clearance della creatinina* (ml/min)	Regime di dosaggio
>50	10 mg/kg ogni 24 ore
30-50	7,5 mg/kg ogni 24 ore

* come calcolato utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

L'uso in pazienti con insufficienza renale acuta o con clearance della creatinina (CrCl) <30 ml/min compresi i pazienti sottoposti a emodialisi, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

La compromissione epatica di grado lieve o moderato (classe B del punteggio Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2) non causa rilevanti alterazioni della farmacocinetica di telavancina. Quindi, non è necessario un aggiustamento della dose quando si somministra la telavancina in soggetti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Non sono disponibili dati in soggetti con compromissione epatica grave (classe C del punteggio Child-Pugh). Telavancina dovrebbe essere quindi somministrata con cautela in soggetti con compromissione epatica grave.

Pazienti obesi

I pazienti obesi (definiti come quelli con BMI > 30 kg/m²) devono ricevere la telavancina alla dose ridotta di 7,5 mg/kg una volta ogni 24 ore (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di VIBATIV nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso

VIBATIV deve essere ricostituito e poi ulteriormente diluito prima della somministrazione per infusione endovenosa attraverso una linea dedicata o attraverso un accesso a Y, per una durata di 60 minuti. Non devono essere somministrate iniezioni in bolo. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione renale, ad es. con clearance della creatinina (CrCl) <30 ml/min, compresi pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

Negli studi clinici, pazienti con insufficienza renale acuta pre-esistente, che ricevevano telavancina, presentavano un aumentato rischio di mortalità. La mortalità per qualunque causa è risultata pari a 32/73 (44%) nel gruppo telavancina, e a 16/64 (25%) nel gruppo vancomicina, mentre nei pazienti che non presentavano insufficienza renale acuta al basale è risultata pari a 118/678 (17%) e 124/688

(18%), rispettivamente. Quindi, l'uso di telavancina in pazienti con insufficienza renale acuta pre-esistente e in pazienti con grave compromissione renale è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni avverse renali

Nell'insieme degli studi clinici (NP e infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI)), le reazioni avverse renali sono state riportate con maggiore frequenza in pazienti a cui era stato somministrato telavancina, rispetto a vancomicina (3,8% vs 2,2%, rispettivamente). La funzionalità renale (creatinina sierica ed escrezione urinaria per oliguria/anuria) deve essere giornalmente monitorata almeno nei primi 3-5 giorni di terapia e successivamente ogni 48-72 ore, in tutti i pazienti che ricevono telavancina. La dose iniziale e l'aggiustamento del dosaggio nel corso del trattamento devono essere fatti in base alla clearance della creatinina misurata o calcolata, in accordo con la posologia riportata nel paragrafo 4.2. Nel caso in cui la funzionalità renale diminuisca marcatamente durante il trattamento, deve essere valutato il beneficio di continuare il trattamento con telavancina.

Altri fattori che possono aumentare il rischio di nefrotossicità

Deve essere prestata cautela nella prescrizione di VIBATIV a pazienti che ricevono contemporaneamente altri medicinali nefrotossici, a pazienti con malattie renali pre-esistenti o con comorbidità note per predisporre a disfunzioni renali (ad es. diabete mellito, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione).

Reazioni correlate all'infusione

Infusioni endovenose rapide di medicinali antimicrobici della classe dei glicopeptidi sono state associate a reazioni come la "sindrome dell'uomo rosso", con arrossamento della parte superiore del corpo, orticaria, prurito o eruzione cutanea (vedere paragrafo 4.8). Il blocco o il rallentamento dell'infusione può portare alla cessazione di tali reazioni. Le reazioni correlate all'infusione possono essere limitate se la dose giornaliera è infusa in un periodo di un'ora.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, sono state riportate con telavancina e possono essere letali. Se si manifesta una reazione allergica a telavancina, sospendere il trattamento e iniziare una terapia appropriata.

Reazioni di ipersensibilità croniche, compresa l'anafilassi, sono state segnalate in pazienti con una anamnesi di allergia alla vancomicina. Deve essere posta attenzione nel prescrivere telavancina a pazienti con una anamnesi di reazioni di ipersensibilità a vancomicina. Se si manifesta una reazione allergica a telavancina, sospendere il trattamento e iniziare una terapia appropriata.

Prolungamento del QTc

Uno studio clinico sul QTc con dosi di telavancina pari a 7,5 e 15 mg/kg comparato con veicolo e medicinale attivo di confronto (400 mg moxifloxacina) ha mostrato che una dose unica giornaliera per tre giorni ha provocato un aumento medio corretto contro veicolo del QTcF di 4,1 e 4,5 millisecondi, rispettivamente, in confronto all'aumento di 9,2 millisecondi osservato con il medicinale di confronto.

Si raccomanda cautela nell'uso di telavancina in pazienti che assumono medicinali che sono noti prolungare l'intervallo QT. Inoltre, si raccomanda cautela nell'uso di telavancina in pazienti con sindrome del QT lungo congenita, con noto prolungamento dell'intervallo QTc, con insufficienza cardiaca non compensata, o con ipertrofia grave del ventricolo sinistro. Pazienti con tali patologie non sono stati inclusi negli studi clinici con telavancina.

Ototossicità

Come con altri glicopeptidi, nei pazienti trattati con telavancina, è stata riportata ototossicità (sordità e tinnito) (vedere paragrafo 4.8). Pazienti che sviluppano segni e sintomi di perdite uditive e disturbi dell'orecchio interno durante il trattamento con telavancina devono essere attentamente valutati e monitorati (vedere paragrafo 4.8). Pazienti che ricevono telavancina contemporaneamente o in seguito ad altri prodotti medicinali con noto potenziale ototossico devono essere monitorati attentamente e deve essere valutato il beneficio di telavancina se l'udito peggiora.

Superinfezioni

L'uso di antibiotici può favorire lo sviluppo di microorganismi non sensibili. Se durante la terapia si verifica una superinfezione, devono essere adottate misure appropriate.

Colite associata agli antibiotici e colite pseudo-membranosa

Colite associata agli antibiotici e colite pseudo-membranosa sono state riportate con quasi tutti i medicinali antibatterici, compresa telavancina (vedere paragrafo 4.8) e possono variare di intensità da lieve a mortale. È quindi importante prendere in considerazione tale diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o immediatamente dopo il trattamento.

Concomitante copertura antibiotica

Telavancina è attiva soltanto nei confronti dei batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1 per informazioni sullo spettro antibatterico). In infezioni miste, in cui sia sospetta la presenza di Gram-negativi e/o di determinati tipi di batteri anaerobi, VIBATIV deve essere co-somministrato con medicinali antibatterici idonei.

Gruppi specifici di pazienti

Gli studi sulla polmonite nosocomiale (NP) hanno escluso note o sospette malattie polmonari quali la malattia granulomatosa, il cancro polmonare, e altri tumori metastatici polmonari; la fibrosi cistica o la tubercolosi attiva; la polmonite da *Legionella pneumophila*; la meningite, l'endocardite, o l'osteomielite; lo shock refrattario definito come pressione sistolica arteriosa in posizione supina <90 mmHg per più di 2 ore, con evidenze di ipoperfusione o con necessità di trattamento con un elevato dosaggio di medicinali simpatomimetici. Sono stati esclusi anche i pazienti con QTc > 500 msec al basale, sintomi congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca non compensata, o anormali livelli ematici di K⁺ o Mg²⁺ che non possono essere corretti, neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili <500/mm³), previsto sviluppo di neutropenia grave in conseguenza a chemioterapia già somministrata o preesistente, o pazienti che avevano HIV con conta dei CD4 <100/mm³ nel corso degli ultimi 6 mesi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei studi in soggetti sani, la farmacocinetica di telavancina non era significativamente alterata dalla contemporanea somministrazione di aztreonam o piperacillina-tazobactam. Allo stesso modo, le farmacocinetiche di aztreonam e di piperacillina-tazobactam non erano alterate da telavancina. In base alle loro proprietà farmacocinetiche, non si prevedono interazioni con altri beta-lattamici, clindamicina, metronidazolo, o fluorochinoloni.

In uno studio clinico con midazolam per endovena è stato dimostrato che dosi multiple di telavancina non avevano effetti sulla farmacocinetica di midazolam, che è un substrato sensibile per il CYP3A4. Esperimenti *in vitro* indicano che telavancina non influenza la clearance dei medicinali metabolizzati dalle isoforme 1A2, 2C9, 2C19 e 2D6 del CYP. Dal momento che telavancina è escreta principalmente in forma immodificata per clearance renale e che varie isoforme enzimatiche del CYP sono in grado di metabolizzare la telavancina, non si prevedono importanti interazioni con inibitori o induttori del sistema CYP450.

Nonostante telavancina non interferisca con la coagulazione, essa ha interferito con alcuni test utilizzati per monitorare la coagulazione (vedi sotto) quando i test sono stati condotti utilizzando campioni prelevati tra 0 e 18 ore dopo somministrazione di telavancina in pazienti trattati una volta ogni 24 ore. I campioni di sangue per i test di coagulazione devono essere raccolti subito prima della successiva somministrazione di telavancina ai pazienti oppure dovrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo di un test che non viene alterato da telavancina.

Test di coagulazione alterati da telavancina	Test di coagulazione non alterati da telavancina
Rapporto normalizzato internazionale	Tempo di coagulazione su sangue intero (Lee-White)
Tempo di tromboplastina parziale attivata	Aggregazione piastrinica ex-vivo
Tempo di coagulazione attivato	Saggio cromogenico basato sul fattore Xa
Test di coagulazione basati sul fattore Xa	Saggio funzionale (cromogenico) del fattore X
	Tempo di sanguinamento
	D-dimero
	Prodotti di degradazione della fibrina

Non sono state osservate evidenze di rischio di aumentato sanguinamento nel corso di studi clinici con telavancina. Telavancina non ha effetto sull'aggregazione piastrinica. Inoltre, non è stata riscontrata evidenza di ipercoagulabilità, poichè i soggetti sani a cui è stata somministrata telavancina presentavano livelli normali di D-dimero e di prodotti di degradazione della fibrina.

Telavancina interferisce con l'analisi qualitativa delle proteine urinarie effettuata con i dispositivi *dipstick*, così come con i metodi quantitativi colorimetrici (ad esempio pirogallolo rosso molibdato). Non c'è invece interferenza con i saggi immunologici per rilevare albuminuria che utilizzano la nefelometria (torbidità), che possono quindi essere utilizzati per monitorare l'escrezione delle proteine urinarie nel corso del trattamento con telavancina. Per il monitoraggio di routine della funzione renale, si raccomanda di utilizzare la concentrazione sierica della creatinina o la clearance stimata della creatinina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di VIBATIV è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non vi sono esperienze sull'uomo con telavancina. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Lo stato di gravidanza di donne in età fertile deve essere accertato prima di somministrare telavancina. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Allattamento

Non è noto se telavancina sia escreta nel latte materno umano. L'escrezione di telavancina nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione in merito all'opportunità di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o interrompere la terapia con telavancina deve essere presa tenendo in considerazione il vantaggio dell'allattamento al seno per il bambino e il vantaggio della terapia con telavancina per la donna.

Fertilità

È stato dimostrato che telavancina può modificare la quantità e la qualità dello sperma nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3) nonostante non sia stato riportato alcun effetto sulla fertilità, sulla capacità di accoppiamento, o sulle prime fasi di embriogenesi. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Possono verificarsi capogiri, sonnolenza, confusione e visione sfocata, e VIBATIV può influire sulla capacità di guidare e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Effetti indesiderati sono stati riportati nel 47,3% dei pazienti partecipanti agli studi clinici di fase 3 che coinvolgevano 1680 pazienti (751 e 929, NP e cSSTI, rispettivamente) che ricevevano telavancina alla dose giornaliera di 10 mg/kg. Il trattamento è stato interrotto a causa degli effetti indesiderati nel 5,0% dei pazienti che ricevevano telavancina.

Le reazioni avverse correlate riportate più frequentemente (verificatesi in >1% dei pazienti) sono state: infezioni fungine, insonnia, disgeusia, cefalea, capogiri, nausea, costipazione, diarrea, vomito, aumento della alanina-aminotransferasi, aumento dell'aspartato-aminotransferasi, prurito, rash, insufficienza renale acuta, aumento della creatinina plasmatica, urine anomale (urine sciamose), affaticamento e brividi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni

Comune: infezioni fungine
Non comune: colite da *Clostridium*, infezioni del tratto urinario

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia, leucopenia, trombocitemia, trombocitopenia, aumento della conta degli eosinofili, aumento della conta dei neutrofili

Disturbi del sistema immunitario

Non comune:ipersensibilità
Non nota*: anafilassi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: riduzione dell'appetito, iperglicemia, ipercaliemia, ipoglicemia, ipocaliemia, ipomagnesiemia

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia
Non comune: irrequietezza, ansia, stato confusionale, depressione

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: disgeusia
Comune: cefalea, capogiri
Non comune: ageusia, emicrania, parestesia, parosmia, sonnolenza, tremore

Patologie dell'occhio

Non comune: irritazione oculare, visione sfocata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito
Raro: sordità

Patologie cardiache

Non comuni: angina pectoris, fibrillazione atriale, bradicardia, insufficienza cardiaca congestizia, elettrocardiogramma con intervalli QTc prolungati, palpitazioni, tachicardia sinusale, extrasistoli sopraventricolari, extrasistoli ventricolari

Patologie vascolari

Non comuni: vampate, ipertensione, ipotensione, flebite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: dispnea, singhiozzo, congestione nasale, dolore faringolaringeo

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: nausea
Comune: costipazione, diarrea, vomito
Non comune: dolore addominale, secchezza della bocca, dispnea, flatulenza, ipoestesia orale

Patologie epatobiliari

Comune: aumento dei livelli di alanina aminotrasferasi e aspartato aminotrasferasi
Non comune: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, rash
Non comune: eritema, edema al viso, iperidrosi, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, dolore lombare, crampi muscolari, mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune: insufficienza renale acuta, aumento della creatinina ematica, urine chiumose (lower level term)
Non comune: aumento dell'urea nel sangue, disuria, ematuria, microalbuminuria, oliguria, pollachiuria, compromissione renale, odore delle urine anormale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, brividi
Non comune: astenia, reazioni al sito di infusione, malessere, dolore toracico non cardiaco, edema periferico, dolore, ipertensione, sindrome dell'uomo rosso

Esami diagnostici

Non comune: aumento del rapporto internazionale normalizzato

* Sulla base delle segnalazioni post-marketing. Poiché queste reazioni sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile definire in modo affidabile la loro frequenza, che è quindi classificata come non nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nei volontari sani che ricevevano una dose pari a 15 mg/kg è stata evidenziata una maggiore incidenza di reazioni avverse: disgeusia, nausea, vomito, eritema al sito di iniezione, cefalea, rash maculare e sindrome dell'uomo rosso.

In caso di sovradosaggio, telavancina deve essere sospesa e si consiglia un intervento di supporto con il mantenimento della filtrazione glomerulare e l'attento monitoraggio della funzionalità renale. Dopo la somministrazione di una singola dose di telavancina pari a 7,5 mg/kg in soggetti affetti da patologia renale in fase terminale, circa il 5,9% della dose di telavancina somministrata viene ritrattata nel filtrato dopo quattro ore di emodialisi. Tuttavia, non ci sono informazioni disponibili sull'uso dell'emodialisi per trattare il sovradosaggio.

La clearance di telavancina per mezzo di emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) è stata valutata in uno studio *in vitro*. Telavancina veniva rimossa con CVVH e la clearance di telavancina aumentava con l'incremento della velocità di ultrafiltrazione. Tuttavia, la clearance di telavancina tramite CVVH non è stata valutata in uno studio clinico; quindi il significato clinico di tale risultato e l'uso di CVVH per trattare il sovradosaggio non sono noti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA03

Meccanismo d'azione

Telavancina esercita un'azione battericida concentrazione-dipendente, contro batteri Gram-positivi sensibili. Telavancina inibisce la biosintesi della parete cellulare mediante il legame ai precursori di stadio avanzato del peptidoglicano, compreso il lipide II, prevenendo la polimerizzazione dei precursori del peptidoglicano e la successiva formazione di legami crociati. Telavancina si lega inoltre alle membrane batteriche causando la depolarizzazione del potenziale di membrana e l'aumento della permeabilità della membrana, che provoca l'inibizione della sintesi delle proteine, dell'RNA e dei lipidi.

Meccanismo di resistenza

S. aureus, che manifesta elevati livelli di resistenza ai medicinali antibatterici glicopeptidici (glycopeptide antibacterial agents, GRSA), non è sensibile a telavancina. Non vi sono resistenze crociate tra telavancina e altre classi di antibiotici non glicopeptidici.

Limite di sensibilità (Breakpoint)

I limiti di concentrazione minima inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) sono i seguenti:

Patogeno	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (compresi i ceppi meticillino-resistenti)	≤0,12

Sensibilità microbiologica

Per specie selezionate, la prevalenza della resistenza acquisita può variare per aree geografiche e nel tempo, per cui è auspicabile disporre di dati locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità del medicinale, almeno in alcuni tipi di infezione.

Efficacia e sicurezza clinica

Telavancina si è dimostrata efficace verso MSSA e MRSA in due studi controllati e randomizzati, su 751 pazienti con polmonite nosocomiale, compresa polmonite associata a ventilazione meccanica, trattati con telavancina. Nonostante la sensibilità *in-vitro*, i dati clinici per valutare il potenziale di efficacia di telavancina nei confronti di infezioni causate da hGISA/GISA non sono sufficienti.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha differito l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con telavancina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella polmonite nosocomiale. Per le informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Telavancina ha presentato una farmacocinetica lineare a dosi fino a 15 mg/kg, somministrata una volta al giorno tramite infusione endovenosa di 60 minuti, per 7 giorni in volontari sani. La concentrazione massima (C_{max}) media (DS, Deviazione Standard) di telavancina è stata pari a 108 (26) µg/ml allo stato stazionario alla dose unica giornaliera di 10 mg/kg infusa nel periodo di 1 ora (t_{max}) e quindi è scesa a valori di 8,55 (2,84) µg/ml (C_{24h}). L' AUC_{0-24} media (DS), corrispondeva a 780 (125) µg·h/ml.

Telavancina ha un ridotto volume di distribuzione. Alla dose di 10 mg/kg, il V_{ss} medio corrisponde a 133 (DS 24) ml/kg dopo somministrazioni multiple, corrispondenti ad un valore di circa 10 l per una persona di 75 kg. Questo indica che telavancina non è distribuita estensivamente. Telavancina è un principio attivo con bassa clearance, con una CL media (DS) di 13,1 (2,0) ml/hr/kg in soggetti con funzionalità renale normale, corrispondente ad una CL totale di circa 1 l/h in un soggetto di 75 kg. Questo dato, in combinazione con un ridotto V_{ss} , risulta in un $t_{1/2}$ pari a circa 8 h.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente di telavancina allo stato stazionario in soggetti adulti sani era approssimativamente pari a 133 ml/kg.

Il legame alle proteine plasmatiche umane è approssimativamente del 90%, principalmente con l'albumina sierica.

In volontari sani sottoposti a lavaggio broncoalveolare, trattati per 3 giorni consecutivi con una dose pari a 10 mg/kg, il rapporto tra le concentrazioni nel fluido bronchiolo-alveolare (epithelial lining fluid) rispetto al plasma variava da 0,050 a 0,121 in un periodo dalle 4 alle 24 ore dopo l'inizio dell'infusione. Concentrazioni superiori sono state osservate in macrofagi alveolari con rapporti che variavano da 0,360 (a 4 ore) a 6,67 (a 24 ore). Studi *in vitro* hanno dimostrato che telavancina conserva una completa attività in presenza di surfattante polmonare.

Metabolismo

Studi *in vitro* hanno dimostrato che CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 e 4F12 sono in grado di metabolizzare telavancina, mediante idrossilazione alle posizioni 7, 8 e 9 della catena laterale 2-(decilamino)etilica di telavancina.

In uno studio sulla valutazione del bilancio di massa, effettuato in soggetti di sesso maschile con telavancina radio-marcata, sono stati identificati 3 metaboliti idrossilati con un metabolita predominante (THR-651540) responsabile di <10% della radioattività nelle urine e <2% della radioattività nel plasma.

In giovani adulti sani, in seguito ad infusione con telavancina sono stati identificati tre metaboliti idrossilati.

L'AUC del metabolita principale era responsabile del 2-3% circa dell'AUC di telavancina.

Eliminazione

La principale via di eliminazione di telavancina nell'uomo è l'escrezione renale.

In giovani adulti sani, in seguito ad infusione di telavancina radio-marcata, circa il 76% della dose somministrata è stato raccolto nelle urine e meno dell'1% della dose è stato ritrovato nelle feci (raccolte fino a 9 giorni), in rapporto alla radioattività totale. Telavancina è escreta principalmente immodificata, per circa l'82% della quantità raccolta complessivamente nelle urine nelle 48 ore. L'emivita di eliminazione in soggetti con funzione renale normale è approssimativamente 8 ore.

Poiché l'escrezione renale è la principale via di eliminazione, è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con una clearance della creatinina di 30-50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di telavancina tra soggetti sani anziani e soggetti sani giovani. L'analisi dei dati farmacocinetici nella popolazione dei pazienti non ha mostrato un effetto significativo dell'età sulla farmacocinetica. Non sono quindi necessari aggiustamenti della dose in pazienti anziani, ad eccezione di quelli con clearance della creatinina di 30-50 ml/min (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di telavancina in pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

Non sono state osservate differenze significative della farmacocinetica di telavancina correlate al sesso.

Non sono quindi necessari aggiustamenti delle dose in base al sesso.

Insufficienza renale

I parametri di farmacocinetica (media (DS)) in seguito a somministrazione di una dose singola di 7,5 mg/kg di telavancina in volontari con diversi livelli di compromissione renale sono illustrati nella seguente tabella.

	Grado di compromissione renale				
	Normale	Lieve	Moderato	Grave	ESRD ^a
CrCL (ml/min)	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
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)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (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= stadio finale della malattia renale, mantenuta con emodialisi

^b clearance della creatinina media al basale calcolata mediante l'equazione di Cockcroft-Gault

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di telavancina è stato valutato in due studi clinici farmacologici in soggetti sani con funzionalità renale normale e in soggetti con compromissione renale da lieve a grave. Entrambi gli studi hanno dimostrato costantemente che l'area

sotto la curva (AUC) di telavancina, ma non la concentrazione plasmatica massima (C_{max}), aumentava con il decrescere della funzionalità renale. Modificazioni dell'AUC diventavano clinicamente rilevanti soltanto in pazienti con compromissione renale moderata o grave.

Quindi, la stessa dose di 10 mg/kg/24 hr può essere usata in pazienti con funzionalità renale normale o con compromissione renale lieve. Per assicurare un'esposizione comparabile in pazienti con compromissione renale moderata, la dose dovrà essere ridotta a 7,5 mg/kg/24 hr.

Le raccomandazioni per l'aggiustamento della dose sono riportate al paragrafo 4.2.

Compromissione epatica

In seguito alla somministrazione di una singola dose di telavancina da 10 mg/kg, la farmacocinetica di telavancina in soggetti con moderata compromissione epatica (classe B Child-Pugh) si sono rivelate simili a quelle osservate in soggetti con funzionalità epatica normale. Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di telavancina non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica grave (classe C Child-Pugh).

Pazienti obesi

Nelle analisi farmacocinetiche effettuate sulla popolazione si è riscontrato che l'indice di massa corporea (BMI) al basale influenza la farmacocinetica della telavancina sui soggetti sani adulti (senza infezioni). L'esposizione alla telavancina aumenta con l'aumento della BMI; per ogni incremento di 10 unità nella BMI, si stima che l'esposizione plasmatica aumenti fino al 25%. Nei pazienti obesi con BMI > 30 kg/m² deve essere fatto l'aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il medicinale telavancina, contenente l'eccipiente idrossipropilbetadex (HP-β-CD) ha indotto effetti avversi in studi sugli animali, a concentrazioni plasmatiche che erano nello stesso intervallo dei livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza nella pratica clinica.

Il fegato, i reni, i macrofagi e i testicoli sono stati identificati come organi-bersaglio per la tossicità negli animali. Nel ratto e nel cane, a livello del fegato, un periodo di trattamento pari o superiore a 13 settimane, ha provocato la necrosi/degenerazione reversibile degli epatociti, accompagnata da aumenti di AST e ALT sieriche.

Effetti a livello renale si sono verificati dopo un minimo di 4 settimane di trattamento, come combinazione di danni ai tubuli renali e vacuolizzazione dell'epitelio tubulare. Il danno tubulare era caratterizzato dalla degenerazione e dalla necrosi delle cellule tubulari prossimali, ed era associato ad un incremento dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e della creatinina che ha raggiunto al massimo un livello doppio rispetto ai valori di controllo alle dosi più elevate. Il danno tubulare era reversibile, ma non tutti gli animali hanno raggiunto il completo recupero dopo 4 settimane dalla fine del trattamento.

In animali trattati con il medicinale telavancina e con l'eccipiente (HP-β-CD) è stata comunemente osservata vacuolizzazione dell'epitelio tubulare. A dosi superiori o dopo periodi di trattamento prolungati si è anche verificata vacuolizzazione dell'urotelio della vescica. La vacuolizzazione non era associata alla compromissione della funzionalità renale, ma non è stata reversibile dopo 4 settimane di recupero. La vacuolizzazione è considerata come un evento citoprotettivo e si ipotizza che sia reversibile con un'emivita pari al tempo di ricambio delle cellule tubulari prossimali. La presenza di idrossipropilbetadex nella formulazione, nella proporzione di 1:10, riduce l'incidenza e la gravità delle modificazioni causate da telavancina e attenua la tossicità di telavancina, tipica dei glicopeptidi.

Nel ratto e nel cane si sono manifestate iperplasia e ipertrofia sistemica dei macrofagi, all'interno di molti sistemi d'organo che comunemente contengono macrofagi. E' stato dimostrato che tali macrofagi contengono telavancina e HP-β-CD.

La genotossicità è stata testata con una serie di test standard *in vitro* e *in vivo*. Gli studi non hanno fornito alcuna evidenza di potenziale genotossicità di telavancina.

Dopo 13 settimane di trattamento, è stata osservata degenerazione reversibile dei tubuli seminiferi nei testicoli dei ratti. In studi sulla fertilità maschile nel ratto, dopo 10 settimane di somministrazione endovenosa di telavancina, sono state dimostrate riduzione della motilità spermatica e della conta spermatica epididimale così come un aumento della frequenza di anomalie spermatiche. La fertilità maschile è rimasta inalterata. In un secondo studio, un trattamento di 6 settimane è stato associato alla presenza di cellule germinali testicolari mutate, nell'epididimo, indicativa di danno testicolare, e sono stati osservati effetti sulla quantità e sulla qualità degli spermatozoi. Entrambi gli effetti si sono rivelati reversibili dopo un periodo di recupero di 8 settimane. Il rischio potenziale per gli uomini non è noto (vedere paragrafo 4.6).

E' stata anche osservata vacuolizzazione delle cellule dell'epitelio epididimale tubolare nei ratti e nei cani e tali anomalie non si sono dimostrate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane. La vacuolizzazione è considerata essere un evento citoprotettivo, non associato a compromissioni funzionali.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono state osservate malformazioni delle dita e degli arti nei ratti, nei conigli e nelle cavie. In uno studio di sviluppo embrio-fetale nel ratto, nel gruppo ricevente la dose maggiore è stata osservata una dilatazione dei ventricoli laterali del cervello. In questi studi sullo sviluppo pre e post-natale è stato osservato un aumento del numero di cuccioli nati morti (vedere paragrafo 4.3).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex: il rapporto tra telavancina e idrossipropilbetadex è 1:10 (p/p).

Mannitolo (E421)

Sodio idrossido (per aggiustare il pH) (E524)

Acido cloridrico (per aggiustare il pH) (E507)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, eccetto quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità della polvere nel confezionamento originario destinato alla vendita: 4 anni

Validità della polvere concentrata ricostituita: il concentrato ricostituito deve essere diluito immediatamente dopo la ricostituzione.

Validità del prodotto diluito: la stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita e della soluzione diluita nella sacca da infusione è stata dimostrata per 24 ore in ambiente refrigerato (2– 8°C).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione che non devono superare le 24 ore a 2 – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere nel confezionamento originario destinato alla vendita:

Conservare in frigorifero (2 – 8°C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito o diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente di tipo I con tappi in gomma e capsule di chiusura rimovibili in alluminio/plastica.

Confezioni disponibili:

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino da 30 ml con 250 mg di telavancina

VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino da 50 ml con 750 mg di telavancina

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita e il concentrato ottenuto deve essere immediatamente diluito ulteriormente prima dell'uso.

Solo per uso singolo

Preparazione del concentrato ricostituito

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il contenuto del flaconcino da 250 mg di telavancina deve essere ricostituito con 15 ml o di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di acqua per preparazioni iniettabili o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, così da ottenere una concentrazione di circa 15 mg/ml (volume totale di circa 17 ml).

VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Il contenuto del flaconcino da 750 mg di telavancina deve essere ricostituito con 45 ml o di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di acqua per preparazioni iniettabili o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, così da ottenere una concentrazione di circa 15 mg/ml (volume totale di circa 50 ml).

Eliminare il flaconcino se il vuoto non richiama il solvente all'interno del flaconcino.

Quando VIBATIV viene ricostituito, devono essere utilizzate tecniche per mantenere l'asepsi. Dopo l'aggiunta di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di acqua per preparazioni iniettabili o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, il contenuto del flaconcino deve essere miscelato facendolo ruotare delicatamente per facilitare la ricostituzione.

Il tempo di ricostituzione non è superiore a 5 minuti per il flaconcino da 250 mg e non è superiore a 10 minuti per il flaconcino da 750 mg

La miscelazione viene continuata fino a che il contenuto del flaconcino è completamente dissolto e risulta essere privo di particelle all'ispezione visiva.

Aspetto del concentrato ricostituito

Il concentrato ricostituito di VIBATIV è una soluzione limpida, da incolore a leggermente rosata. È possibile che durante il processo di ricostituzione si formi della schiuma, che però scompare se lasciata riposare.

Preparazione della soluzione diluita finale per infusione

Il concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito prima della somministrazione.

Per calcolare il volume di concentrato ricostituito di VIBATIV necessario per preparare una dose può essere utilizzata la seguente formula:

Dose di telavancina (mg) = 10 mg/kg (o 7,5 mg/kg) x peso del paziente (kg)

Volume di concentrato ricostituito (ml) = dose di telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Per dosi da 150 a 800 mg, il volume appropriato di concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito in un volume da 100 fino a 250 ml prima dell'infusione. Dosi inferiori a 150 mg o superiori a 800 mg devono essere ulteriormente diluite con un volume tale da ottenere una concentrazione finale da 0,6 a 8 mg/ml. Le soluzioni per infusione utilizzabili comprendono: destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile, sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, o Kongo lattato soluzione iniettabile. La diluizione deve essere eseguita in condizioni asettiche.

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere controllata visivamente per escludere la presenza di particelle e lo scolorimento. Usare la soluzione solo se è limpida e priva di particelle.

Smaltimento

Eliminare la soluzione inutilizzata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/11/705/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione : 02 settembre 2011

Data del rinnovo più recente: 26 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUALITÀ RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale competente il formato e il contenuto della Guida per gli Operatori Sanitari prima del lancio nello Stato Membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che tutti i medici che potrebbero prescrivere o utilizzare Vibativ ricevano un pacchetto informativo educativo per gli operatori sanitari che comprende:

- il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- il Foglio Illustrativo per il Paziente
- la Guida per gli Operatori Sanitari.

La Guida per gli Operatori Sanitari deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Che Vibativ presenta un rischio di nefrotossicità incluso un aumentato rischio di mortalità in pazienti con insufficienza renale acuta pre-esistente ed è quindi controindicato nei pazienti con insufficienza renale acuta pre-esistente e in pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min, inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi. Vibativ deve essere usato con cautela in associazione ad altri prodotti medicinali nefrotossici.
- Che il rapporto rischio-beneficio per l'indicazione Infezioni Complicate della Cute e dei Tessuti Molli è stato valutato come negativo dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), e che quindi Vibativ non deve essere utilizzato in questa o in altre indicazioni non approvate.
- Che la funzione renale dei pazienti deve essere valutata e monitorata e la dose iniziale e gli aggiustamenti del dosaggio devono essere calcolati in base alla clearance della creatinina.
- Che esiste un rischio potenziale di teratogenicità e che Vibativ è controindicato durante la gravidanza. Lo stato di gravidanza di donne in età fertile deve essere accertato prima di somministrare telavancina e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.
- La funzione e l'utilizzo dell'etichetta Checklist per il Prescrittore inclusa nella confezione del prodotto per documentare lo stato accertato di gravidanza prima di somministrare la dose.
- L'esistenza e lo scopo del registro delle gravidanze e i dettagli di come inserire le pazienti nello stesso.
- Che c'è il rischio di prolungamento di QTc e che Vibativ deve essere usato con cautela in pazienti che assumono prodotti medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.
- Che esiste il rischio di reazioni legate all'infusione comprese reazioni tipo sindrome dell'uomo rosso.
- Che esiste un rischio identificato di ototossicità e che i pazienti che sviluppano segni o sintomi di ototossicità o pazienti che ricevono altri medicinali con potenziale ototossico devono essere attentamente valutati e monitorati.
- Gli operatori Sanitari devono essere a conoscenza del fatto che la somministrazione di Vibativ può interferire con alcuni test di laboratorio che valutano la coagulazione e su test di valutazione qualitativa e quantitativa delle proteine nelle urine.
- La necessità di consigliare i pazienti in merito agli importanti rischi associati alla terapia con Vibativ e alle precauzioni appropriate da adottare durante l'utilizzo del medicinale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fare in modo che, al lancio di Vibativ, tutti i medici che potrebbero prescrivere o utilizzare Vibativ ricevano una lettera contenente una Comunicazione Diretta per gli Operatori Sanitari (Direct Healthcare Professional Communication letter -DHPC), il cui testo è allegato al rapporto di valutazione del CHMP. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il piano di invio della DHPC con l'Autorità Nazionale competente negli Stati Membri in cui la stessa verrà distribuita.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Dovrà essere condotto uno studio sulla sicurezza, post-autorizzativo, retrospettivo, in forma di revisione delle cartelle cliniche (PASS-Post Authorisation Safety Study) con l'obiettivo di caratterizzare ulteriormente il profilo di reazioni avverse farmaco-correlate di telavancina durante l'utilizzo nella pratica clinica. Le informazioni da raccogliere dovranno includere dati sulla compromissione renale, eventi fatali (valutazione della causalità), patologie cardiache, patologie epatiche ed epatobiliari, tinnito e perdita dell'udito, aderenza all'RCP e utilizzo fuori indicazione (off-label use). Il protocollo finale per lo studio PASS deve essere inviato al CHMP entro il 30 aprile 2014. I progressi in merito all'arruolamento saranno forniti al momento	Risultati finali dello studio entro il 31 dicembre 2017

della presentazione degli PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>). I risultati dell'analisi intermedia devono essere forniti cominciando da maggio 2014. I risultati finali dello studio e la ri-valutazione del rapporto rischio/beneficio per Vibativ devono essere forniti al CHMP non oltre il 31 dicembre 2017.	
Il titolare dovrà continuare a monitorare l'attività di telavancina e la resistenza microbiologica in confronto ad altri medicinali attraverso il programma longitudinale di sorveglianza della resistenza. Almeno 10.000 isolati Gram-positivi per anno dovranno essere inclusi nello studio dalle reti di sorveglianza in Europa, Stati Uniti, America Latina e area asiatica del Pacifico. I risultati dovranno essere riportati al CHMP su base annuale e il rapporto finale dovrà essere inviato non oltre il 31 maggio 2017.	Risultati finali dello studio entro il 31 maggio 2017

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA DI CARTONE E DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
telavancina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVO

250 mg di telavancina (come cloridrato) per flaconcino
Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 15 mg di telavancina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Idrossipropilbetadex
Mannitolo (E421)
Sodio idrossido (E524)
Acido cloridrico (E507)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
250 mg

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/705/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA DI CARTONE E DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
telavancina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVO

750 mg di telavancina (come cloridrato) per flaconcino
Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 15 mg di telavancina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Idrossipropilbetadex
Mannitolo (E421)
Sodio idrossido (E524)
Acido cloridrico (E507)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
750 mg

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/705/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VIBATIV 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

VIBATIV 750 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

telavancina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è VIBATIV e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare VIBATIV
3. Come usare VIBATIV
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VIBATIV
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è VIBATIV e a che cosa serve

VIBATIV contiene quale principio attivo telavancina, che è un antibiotico del gruppo dei glicopeptidi. VIBATIV viene usato per trattare pazienti adulti affetti da infezioni polmonari contratte in ambiente ospedaliero, compresi pazienti sottoposti a ventilazione artificiale, quando è noto o sospetto che queste infezioni sono causate da batteri denominati *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA). Il medicinale è utilizzato solamente quando i batteri che causano tali infezioni possono essere eliminati da telavancina. VIBATIV può essere utilizzato soltanto quando altri antibiotici non sono adatti.

Se l'infezione è stata causata anche da altri batteri, il medico può prescrivere altri antibiotici in aggiunta a VIBATIV.

2. Cosa deve sapere prima di usare VIBATIV

Non usi VIBATIV

- se è allergico (ipersensibile) a telavancina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di VIBATIV (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di gravi problemi renali, o se è sottoposto a emodialisi
- se è in gravidanza

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere **VIBATIV**.

- se ha problemi renali. Il medico può decidere di ridurre la dose di VIBATIV e di monitorarla più assiduamente durante il trattamento. In alternativa, il medico può decidere che questo medicinale non è appropriato per lei.
- se corre un rischio maggiore di sviluppo di malattie renali o se sta ricevendo altri medicinali che possono avere effetti sul rene. Il medico la informerà di ciò e potrà decidere di monitorarla più assiduamente durante il trattamento.

- se manifesta reazioni cutanee al prodotto. Il medico può decidere di aggiustare la velocità di infusione.
- se è allergico ad antibiotici quali la vancomicina. Se è così, ne informi immediatamente il medico.
- se soffre di malattie del cuore. Se è così, ne informi immediatamente il medico.
- se nota un cambiamento dell'udito. Se succede, ne informi immediatamente il medico. Il medico può decidere di monitorare la capacità uditiva durante il trattamento. Suoni nelle orecchie e sordità sono possibili effetti indesiderati.
- Mentre da una parte gli antibiotici, compreso VIBATIV, sconfiggono certi batteri, altri batteri e funghi possono continuare a crescere. Questa è chiamata superinfezione. Il medico la controllerà per evidenziare ogni eventuale infezione e per curarla, se necessario.
- se sviluppa diarrea durante il trattamento o subito dopo, informi immediatamente il medico. Non assuma medicinali antidiarroici prima di aver consultato il medico.
- se è affetto da più di una infezione. Il medico la curerà in base alle necessità.

Bambini e adolescenti

Telavancina non deve essere utilizzata in bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e VIBATIV

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Telavancina può interferire con alcuni esami di laboratorio che misurano la capacità di coagulazione del sangue. I risultati del test possono suggerire una ridotta capacità di coagulazione del sangue quando, in realtà, non ci sono problemi. Riferisca al medico che è in trattamento con VIBATIV.

Telavancina può interferire con alcuni esami di laboratorio che misurano le proteine nelle urine. Riferisca al medico che è in trattamento con VIBATIV.

Gravidanza e allattamento

Telavancina non deve essere somministrata a donne in stato di gravidanza. Informi il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di essere in stato di gravidanza o se vuole iniziare una gravidanza. Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con VIBATIV.

Non è noto se telavancina passi nel latte materno umano. Chieda consiglio al medico prima di allattare al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

VIBATIV può causare effetti indesiderati, quali capogiri, sonnolenza, confusione o visione offuscata, effetti che possono avere conseguenze sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di VIBATIV

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è sostanzialmente privo di sodio.

3. Come usare VIBATIV

VIBATIV le sarà somministrato da un medico o da un infermiere.

La dose somministrata dipenderà dal suo peso. La dose per gli adulti (18 anni e oltre) è di 10 milligrammi (mg) per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, somministrata una volta al giorno. Tale dose viene somministrata per infusione (mediante flebo in vena) nell'arco di circa 60 minuti. Se i reni non funzionano perfettamente o se è in sovrappeso, la dose può essere ridotta.

Un ciclo di trattamento di solito dura da 7 a 21 giorni. Il medico deciderà per quanto tempo deve essere trattato.

Se prende più VIBATIV di quanto deve

Se le hanno somministrato una dose superiore di VIBATIV di quanto dovrebbe riceverne, la probabilità di andare incontro ai seguenti effetti indesiderati aumenta: alterazione del gusto, nausea (sensazione di vomito), vomito, reazioni al sito di infusione, mal di testa, rash, vampate nella parte superiore del corpo. Se ciò dovesse accadere, la somministrazione di telavancina verrà sospesa e il medico verificherà la funzionalità dei reni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, VIBATIV può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

VIBATIV può causare i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- disturbi del senso del gusto
- nausea (sensazione di vomito)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni fungine
- insonnia
- mal di testa, capogiri
- costipazione, diarrea, vomito
- aumento dei livelli sanguigni degli enzimi del fegato
- prurito, rash
- disturbi renali, alterazione dei test di funzionalità renale; urine schiumose
- stanchezza, brividi

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- infezione batterica intestinale, infezione del tratto urinario
- anemia, alterazione nella conta dei globuli bianchi; alterazione nella conta delle piastrine
- reazioni allergiche
- diminuzione dell'appetito; modificazione dei livelli di glucosio nel sangue; modificazione dei livelli di potassio e di magnesio nel sangue
- irrequietezza; ansia; confusione, depressione
- perdita del gusto, vertigine, sensazione alterata del tatto, disturbi dell'olfatto, sonnolenza, tremori
- irritazione agli occhi; visione offuscata
- suoni nelle orecchie
- dolore toracico; insufficienza cardiaca; ritmi o battiti cardiaci alterati
- vampate; pressione sanguigna alta o bassa; infiammazione di una vena
- mancanza di respiro, singhiozzo, congestione nasale, dolore alla gola
- dolore addominale; secchezza della bocca; indigestione, gonfiore; intorpidimento della bocca
- infiammazione del fegato
- arrossamento della pelle; gonfiore del viso; sudorazione, orticaria
- dolore articolare; mal di schiena; crampi muscolari; dolori muscolari
- minzione dolorosa; sangue nelle urine; ridotto volume urinario; minzione frequente; odore anomalo dell'urina
- mancanza di energia; irritazione al sito d'infusione; sensazione di malessere; disturbo toracico; accumulo di liquidi nella parte inferiore delle gambe; dolore; febbre; vampate nella parte superiore del corpo
- test della coagulazione sanguigna anomali

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- sordità

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base ai dati disponibili):

- Gravi reazioni allergiche (anafilassi). I primi segnali di una grave manifestazione allergica possono includere gonfiore della pelle, del viso e/o della gola e/o difficoltà nel respirare. Se tali sintomi si manifestano, informi immediatamente il medico o l'infermiera.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VIBATIV

Tenere VIBATIV fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi VIBATIV dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VIBATIV

Ogni flaconcino contiene 250 mg o 750 mg di telavancina (come cloridrato). Dopo ricostituzione ciascun ml di soluzione concentrata contiene 15 mg di telavancina.

Gli eccipienti sono idrossipropilbetadex, mannitolo (E421), sodio idrossido (E524) (per regolare il pH) e acido cloridrico (E507) (per regolare il pH).

Descrizione dell'aspetto di VIBATIV e contenuto della confezione

VIBATIV polvere per concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcini di vetro trasparente da 30 ml o da 50 ml con tappi in gomma, dotati di chiusura in alluminio con capsule rimovibili in plastica. Il flaconcino contiene una polvere da bianca a rosa pallido.

Confezioni disponibili:

- 1 flaconcino da 30 ml con 250 mg di telavancina
- 1 flaconcino da 50 ml con 750 mg di telavancina

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari:

Modo di somministrazione

VIBATIV deve essere ricostituito e ulteriormente diluito prima della somministrazione per via endovenosa attraverso una linea dedicata o attraverso un accesso a Y nell'arco di 60 minuti. Non devono essere somministrate iniezioni in bolo.

Per calcolare il volume di concentrato ricostituito di VIBATIV necessario per preparare una dose può essere utilizzata la seguente formula:

Dose di telavancina (mg) = 10 mg/kg (o 7,5 mg/kg) x peso del paziente (in kg)

Volume di concentrato ricostituito (ml) = dose di telavancina (mg) / 15 (mg/ml)

Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Validità

Validità del concentrato ricostituito: il concentrato ricostituito deve essere diluito immediatamente dopo la ricostituzione.

Validità del prodotto diluito: la stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita e della soluzione diluita nella sacca da infusione è stata dimostrata per 24 ore in ambiente refrigerato (2 – 8°C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione, che non devono superare le 24 ore a 2 – 8°C.

Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita e il concentrato che ne risulta deve poi essere immediatamente diluito ulteriormente prima dell'uso.

Preparazione del concentrato ricostituito (flaconcino da 250 mg di VIBATIV)

Il contenuto del flaconcino da 250 mg di telavancina deve essere ricostituito con 15 ml o di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di acqua per preparazioni iniettabili o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile per ottenere una concentrazione di circa 15 mg/ml (volume totale di circa 17 ml).

Preparazione del concentrato ricostituito (flaconcino da 750 mg di VIBATIV)

Il contenuto del flaconcino da 750 mg di telavancina deve essere ricostituito con 45 ml o di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di acqua per preparazioni iniettabili o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile per ottenere una concentrazione di circa 15 mg/ml (volume totale di circa 50 ml).

Eliminare il flaconcino se il vuoto non richiama il solvente all'interno del flaconcino.

Quando VIBATIV viene ricostituito, devono essere utilizzate tecniche per mantenere l'asepsi. Dopo l'aggiunta di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di acqua per preparazioni iniettabili o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, il contenuto del flaconcino deve essere miscelato facendolo ruotare delicatamente per facilitare la ricostituzione.

Il tempo di ricostituzione non è superiore a 5 minuti per il flaconcino da 250 mg.

Il tempo di ricostituzione non è superiore a 10 minuti per il flaconcino da 750 mg.

La miscelazione deve essere continuata fino a che il contenuto del flaconcino è completamente dissolto e risulta essere privo di particelle all'ispezione visiva.

Aspetto del concentrato ricostituito

Un concentrato ricostituito di VIBATIV è una soluzione limpida, incolore o leggermente rosata. È possibile che durante il processo di ricostituzione si formi della schiuma, che però scompare se la soluzione viene lasciata riposare.

Preparazione della soluzione diluita finale per infusione

Il concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito prima della somministrazione.

Per dosi da 150 a 800 mg, il volume di concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito in un volume da 100 fino a 250 ml prima dell'infusione. Dosi inferiori a 150 mg o superiori a 800 mg devono essere ulteriormente diluite con un volume tale da ottenere una concentrazione finale da 0,6 a 8 mg/ml. Le soluzioni per infusione utilizzabili comprendono: destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile, sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, o Ringer lattato soluzione iniettabile. La diluizione deve essere eseguita in condizioni asettiche.

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere controllata visivamente per escludere la presenza di particelle o lo scolorimento. Usare la soluzione solo se è limpida e priva di particelle.

Smaltimento

Preparazione monouso. La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.