

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 250 mg telavancine (als hydrochloride).

VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 750 mg telavancine (als hydrochloride).

Na reconstitutie bevat elke ml 15 mg telavancine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Een witte tot lichtroze, hele of verbrokkelde cake

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VIBATIV is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met nosocomiale pneumonie (NP), inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie, waarvan bekend is of wordt vermoed dat deze is veroorzaakt door methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV dient alleen te worden gebruikt in situaties waarin bekend is of wordt vermoed dat andere alternatieven niet geschikt zijn (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

Officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Het aanbevolen doseringsregime is 10 mg/kg per 24 uur gedurende 7 tot 21 dagen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten dient de dosis telavancine in overeenstemming te zijn met hun lichaamsgewicht en nierfunctie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de aanvangsdosis in overeenstemming te zijn met de berekende of gemeten creatinineklaring, zoals in de tabel hieronder aangegeven. Tijdens behandeling dienen bij patiënten met een klinisch relevante verandering in de nierfunctie dosisaanpassingen volgens de tabel plaats te vinden op basis van de berekende of gemeten creatinineklaring.

Creatinineklaring* (ml/min)	Doseringsschema
>50	10 mg/kg per 24 uur
30-50	7,5 mg/kg per 24 uur

*Zoals berekend met de formule van Cockcroft-Gault

Het gebruik bij patiënten met acuut nierfalen of een creatinineklaring (CrCl) <30 ml/min, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B) (zie rubriek 5.2) leidde niet tot een relevante verandering van de farmacokinetiek van telavancine. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast als telavancine wordt toegediend aan personen met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Daarom is voorzichtigheid geboden indien telavancine aan personen met een ernstige leverfunctiestoornis wordt gegeven.

Obese patiënten

Obese patiënten (gedefinieerd als patiënten met een BMI van $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) dienen eenmaal per 24 uur de verlaagde dosis telavancine van 7,5 mg/kg te krijgen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van VIBATIV bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

VIBATIV moet worden gereconstitueerd en daarna verder verdund worden vóór toediening via intraveneuze infusie door een daarvoor bestemde lijn of door een Y-site gedurende 60 minuten. Bolusinjecties mogen niet worden toegediend. Voor instructies over de reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 hulpstoffen vermeld.

Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie, d.w.z. creatinineklaring (CrCl) <30 ml/min, waaronder patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4).

Acuut nierfalen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

In de klinische studies hadden patiënten met reeds bestaand acuut nierfalen die telavancine kregen een verhoogd risico op overlijden. De mortaliteit (alle oorzaken) was 32/73 (44%) in de telavancine-groep en 16/64 (25%) in de vancomycine-groep, terwijl deze bij patiënten zonder acuut nierfalen bij baseline respectievelijk 118/678 (17%) en 124/688 (18%) was. Daarom is het gebruik van telavancine bij patiënten met reeds bestaand acuut nierfalen en bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Renale bijwerkingen

In de samengevoegde klinische studies (NP en gecompliceerde huid- en weke deleninfectie (cSSII)) werden renale bijwerkingen vaker gemeld bij patiënten die telavancine kregen dan bij patiënten die vancomycine kregen (respectievelijk 3,8% versus 2,2%). De nierfunctie (serumcreatinine en urine-uitscheiding voor oligurie/anurie) dient bij alle patiënten die telavancine krijgen gedurende ten minste de eerste 3 tot 5 dagen therapie dagelijks en daarna elke 48 tot 72 uur te worden gecontroleerd. De aanvangsdosis en doseringsaanpassingen tijdens behandeling dienen te worden vastgesteld op basis van de berekende of gemeten creatinineklaring volgens het doseringsschema in rubriek 4.2. Als de nierfunctie tijdens de behandeling sterk afneemt, dient het voordeel van doorgaan met telavancine te worden beoordeeld.

Andere factoren die het risico op nefrotoxiciteit kunnen verhogen

Voorzichtigheid is geboden wanneer VIBATIV wordt voorgeschreven aan patiënten die gelijktijdig nefrotoxische medicijnen krijgen, patiënten met reeds bestaande nierziekte of patiënten met comorbiditeit waarvan bekend is dat deze de kans verhoogt op een nierfunctiestoornis (bijv. diabetes mellitus, congestief hartfalen, hypertensie).

Infusiegerelateerde reacties

Er is een verband aangetoond tussen snelle intraveneuze infusies van antimicrobiële middelen van de glycopeptidenklasse en 'red man' syndroomachtige reacties, inclusief flushing van het bovenlichaam, urticaria, pruritus of uitslag (zie rubriek 4.8). Door de infusie te vertragen of te beëindigen, kunnen deze reacties verdwijnen. Infusiegerelateerde reacties kunnen beperkt worden als de dagelijkse dosis gedurende een periode van 1 uur wordt geïnfundeerd.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, die levensbedreigend kunnen zijn, zijn gemeld bij telavancine. Als er een allergische reactie op telavancine optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet en een geschikte behandeling te worden ingesteld.

Kruisovergevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van vancomycine allergie. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van telavancine aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoelighedsreactie op vancomycine. Als er een allergische reactie op telavancine optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet en een geschikte behandeling te worden ingesteld.

QTc-verlenging

Een klinische QTc-studie met telavancinedoses van 7,5 en 15 mg/kg versus vehiculum en een actief vergelijkingsmiddel (400 mg moxifloxacin) liet zien dat eenmaaldaagse toediening gedurende 3 dagen tot een gemiddelde, voor het vehiculum gecorrigeerde, verlenging van de QTcF met

respectievelijk 4,1 en 4,5 milliseconde leidde, vergeleken met een verlenging van 9,2 milliseconden die met het vergelijkingsmiddel werd gezien.

Voorzichtigheid is geboden indien telavancine wordt gebruikt om patiënten te behandelen die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Daarnaast is voorzichtigheid geboden indien telavancine wordt gebruikt om patiënten te behandelen met een congenitaal lange-QT-syndroom, bekende verlenging van het QTc-interval, ongecompenseerd hartfalen of ernstige linkerventrikelhypertrofie. Patiënten met deze aandoeningen werden niet geïnccludeerd in klinische studies met telavancine.

Ototoxiciteit

Net als bij andere glycopeptiden is ototoxiciteit (doofheid en tinnitus) gemeld bij patiënten die met telavancine werden behandeld (zie rubriek 4.8). Patiënten die tijdens behandeling met telavancine klachten en verschijnselen van gehoorvermindering of stoornissen van het binnenoor ontwikkelen, dienen nauwgezet te worden geëvalueerd en gemonitord (zie rubriek 4.8). Patiënten die telavancine in combinatie met of na andere geneesmiddelen met bekend ototoxisch potentieel krijgen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en als het gehoor verslechtert, dient het voordeel van telavancine te worden beoordeeld.

Superinfectie

Het gebruik van antibiotica kan overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen bevorderen. Als er tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moeten adequate maatregelen worden getroffen.

Antibioticageassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis

Antibioticageassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn voor bijna alle antibacteriële middelen gemeld, inclusief telavancine (zie rubriek 4.8), en kunnen in ernst van licht tot levensbedreigend variëren. Derhalve is het belangrijk om deze diagnoses te overwegen bij patiënten met diarree tijdens of kort na de behandeling.

Gelijktijdige antibiotische dekking

Telavancine is alleen werkzaam tegen grampositieve bacteriën (zie rubriek 5.1 voor informatie over het antimicrobiële spectrum). Bij gemengde infecties waarbij gramnegatieve en/of bepaalde soorten anaerobe bacteriën worden vermoed, dient VIBATIV gelijktijdig te worden toegediend met geschikte antibacteriële medicatie.

Specifieke patiëntengroepen

Bij de studies naar nosocomiale pneumonie (NP) werden patiënten met de volgende aandoeningen uitgesloten: bekende of vermoedelijke longziekte zoals granulomateuze ziekten, longkanker of andere metastatische maligniteit van de longen; cystische fibrose of actieve tuberculose; *Legionella pneumophila*-pneumonie; meningitis, endocarditis of osteomyelitis; refractaire shock gedefinieerd als systolische bloeddruk in rugligging <90 mm Hg gedurende >2 uur met tekenen van hypoperfusie of behoefte aan hooggedoseerde sympathomimetica. Ook patiënten met een baseline QTc >500 msec, congenitaal lange-QT-syndroom, ongecompenseerd hartfalen of afwijkende K⁺- of Mg²⁺-bloedwaarden die niet konden worden gecorrigeerd, ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen <500/mm³) of waarvan werd verwacht dat ze ernstige neutropenie zouden ontwikkelen vanwege voorafgaande of geplande chemotherapie, of die hiv met een CD4-aantal <100/mm³ hadden tijdens de voorafgaande 6 maanden werden uitgesloten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In studies bij gezonde proefpersonen werd de farmacokinetiek van telavancine niet significant veranderd door gelijktijdige toediening van aztreonam of piperacilline-tazobactam. Tevens werd de farmacokinetiek van aztreonam of piperacilline-tazobactam niet door telavancine veranderd. Op basis van hun farmacokinetische eigenschappen wordt geen interactie verwacht met andere bètalactams, clindamycine, metronidazol of fluorochinolonen.

In een klinische studie met intraveneus midazolam werd aangetoond dat meervoudige doses van telavancine geen invloed hadden op de farmacokinetiek van midazolam, wat een gevoelig substraat is voor CYP3A4.

In-vitro-experimenten wijzen erop dat telavancine geen invloed zal hebben op de klaring van geneesmiddelen die door de CYP-isovormen 1A2, 2C9, 2C19 en 2D6 worden gemetaboliseerd. Omdat telavancine hoofdzakelijk onveranderd door renale klaring wordt uitgescheiden en meerdere CYP-enzymen in staat zijn om telavancine te metaboliseren, worden geen relevante interacties verwacht met remmers of inductoren van het CYP450-systeem.

Hoewel telavancine niet interfereert met de stolling, interfereert het middel wel met bepaalde testen die worden gebruikt om de stolling te controleren (zie hieronder), wanneer testen worden uitgevoerd met monsters genomen tussen 0 tot 18 uur na toediening van telavancine bij patiënten die elke 24 uur eenmaal worden behandeld. Bloedmonsters voor stollingstesten dienen zo laat mogelijk vóór een volgende dosis telavancine van een patiënt te worden genomen of er moet worden overwogen om een test te gebruiken die niet wordt beïnvloed door telavancine.

Stollingstesten die door telavancine werden beïnvloed	Stollingstesten die niet door telavancine werden beïnvloed
International normalised ratio	Stollingstijd van volbloed (Lee-White)
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd	Plaatjesaggregatie ex vivo
Geactiveerde stollingstijd	Chromogene factor Xa-test
Op stolling gebaseerde factor Xa-testen	Functionele (chromogene) factor X-test
	Bloedingstijd
	D-dimeer
	Fibrindeggradatieproducten

In klinische studies met telavancine zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd bloedingsrisico gezien. Telavancine heeft geen invloed op de plaatjesaggregatie. Bovendien zijn er geen aanwijzingen voor hypercoagulabiliteit gezien, omdat gezonde proefpersonen die telavancine krijgen een normale spiegel van D-dimeer en fibrindeggradatieproducten hebben.

Telavancine interfereert met de kwalitatieve urine-dipsticktesten op eiwit, alsook met kwantitatieve methoden met kleurstof (bijv. pyrogallol-rood-molybdaat). Microalbuminetesten op basis van immunoassays waarbij nefelometrische (troebelheids-) detectie wordt toegepast, worden niet beïnvloed en kunnen worden gebruikt om de eiwituitscheiding in de urine tijdens behandeling met telavancine te monitoren. Het verdient aanbeveling om voor routinematige monitoring van de nierfunctie de serum creatinineconcentratie of de geschatte creatinineklaring te gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van VIBATIV is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er is geen ervaring bij mensen met telavancine. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vóór toediening van telavancine dient de zwangerschapsstatus te worden vastgesteld van vrouwen die zwanger kunnen worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of telavancine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De excretie van telavancine in de moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat de behandeling met telavancine moet worden voortgezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met telavancine voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is aangetoond dat telavancine invloed heeft op de kwantiteit en kwaliteit van het sperma van mannelijke ratten (zie rubriek 5.3), maar er is geen effect op de vruchtbaarheid, paring of vroege embryogenese gerapporteerd. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid, slaperigheid, verwardheid en wazig zien kunnen optreden en TIBATIV kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij klinische fase-3-onderzoeken met 1680 patiënten (respectievelijk 751 en 929 NP en cSSTI) die telavancine in een dagelijkse dosis van 10 mg/kg kregen, werden bij 47,3% van de patiënten bijwerkingen gemeld. Bij 5,0% van de patiënten die telavancine kregen, werd de behandeling vanwege bijwerkingen stopgezet.

De medicatiegerelateerde bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld (en bij >1% van de patiënten voorkwamen), waren: schimmelinfectie, slapeloosheid, dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, constipatie, diarree, braken, verhoging van alanineaminotransferase, verhoging van aspartaataminotransferase, pruritus, uitslag, acuut nierfalen, verhoging van bloedcreatinine, afwijkende urine (scheimende urine), moeheid en rillingen.

Getabelleerde lijst met bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak:	schimmelinfectie
Soms:	<i>clostridium</i> -colitis, urineweginfectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms:	anemie, leukopenie, trombocytemie, trombocytopenie, verhoogd aantal eosinofielen, verhoogd aantal neutrofielen
-------	--

Immuunsysteemaandoeningen

Soms:	overgevoeligheid
Niet bekend*	anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: verminderde eetlust, hyperglykemie, hyperkaliëmie, hypoglykemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Soms: agitatie, angst, verwardheidstoestand, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: dysgeusie

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: smaakverlies, migraine, paresthesie, parosmie, slaperigheid, tremor

Oogaandoeningen

Soms: oogirritatie, wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Soms: angina pectoris, atriumfibrillatie, bradycardie, congestief hartfalen, gecorrigeerd verlengd QT interval op elektrocardiogram, hartkloppingen, sinus tachycardie, supraventriculaire extrasystolen, ventriculaire extrasystolen

Bloedvataandoeningen

Soms: blozen, hypertensie, hypotensie, flebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu, hikken, verstopte neus, faryngolaryngeale pijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: constipatie, diarree, braken

Soms: buikpijn, droge mond, dyspepsie, flatulentie, orale hypo-esthesie

Lever- en galblaas aandoeningen

Vaak: verhoging van alanineaminotransferase, verhoging van aspartaataminotransferase

Soms: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, uitslag

Soms: erytheem, oedeem van het gelaat, hyperhidrose, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: artralgie, rugpijn, spierkramp, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: acuut nierfalen, verhoging van bloedcreatinine, schuimende urine (*lower level term*)

Soms: verhoging van bloedureum, dysurie, hematurie, microalbuminurie, oligurie, pollakisurie, nierfunctiestoornis, abnormale geur van urine

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: moeheid, rillingen
Soms: asthenie, infusieplaatsreacties, malaise, niet-cardiale pijn op de borst, perifeer oedeem, pijn, koorts, 'red man'-syndroom

Onderzoeken

Soms: verhoogde INR (International Normalised Ratio)

* Gebaseerd op post-marketing meldingen. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie en deze is daarom gecategoriseerd als onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij gezonde vrijwilligers die een dosis van 15 mg/kg kregen, werd een hogere incidentie van bijwerkingen van telavancine waargenomen: dysgeusie, misselijkheid, braken, erytheem op de injectieplaats, hoofdpijn, maculaire uitslag en het 'red man'-syndroom.

In geval van overdosering dient met telavancine te worden gestopt en wordt ondersteunende zorg geadviseerd, met instandhouding van de glomerulaire filtratie en zorgvuldige monitoring van de nierfunctie. Na toediening van een enkelvoudige dosis telavancine van 7,5 mg/kg aan proefpersonen met terminaal nierlijden werd ongeveer 5,9% van de toegediende dosis telavancine in het dialysaat teruggevonden na 4 uur van hemodialyse. Er is echter geen informatie beschikbaar over toepassing van hemodialyse ter behandeling van een overdosering.

De klaring van telavancine mittels continue venovenueuze hemofiltratie (CVVH) werd in een in-vitro-onderzoek geëvalueerd. Telavancine werd bij de CVVH geklaard en de klaring van telavancine nam toe naarmate de ultrafiltratiesnelheid hoger was. De klaring van telavancine door CVVH is echter niet in een klinische studie onderzocht. De klinische betekenis van deze bevinding en het nut van CVVH ter behandeling van een overdosering zijn dan ook niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Pharmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, glycopeptide antibacteriële preparaten, ATC-code: J01XA03

Werkingsmechanisme

Telavancine heeft een concentratieafhankelijke, bactericide werking tegen gevoelige grampositieve bacteriën. Telavancine remt de biosynthese van de celwand door te binden aan late precursoren van peptidoglycaan, inclusief lipide II, waardoor polymerisatie van de precursor tot peptidoglycaan wordt voorkomen en de daaropvolgende 'cross-linking'-gebeurtenissen. Telavancine bindt tevens aan

bacteriële membranen en veroorzaakt depolarisatie van de membraanpotentiaal en een toename van de membraanpermeabiliteit, die resulteert in remming van de synthese van eiwit, RNA en lipiden.

Resistentiemechanisme

S. aureus-stammen die een hoge resistentie tegen glycopeptide antibacteriële middelen (GRSA) vertonen, zijn niet gevoelig voor telavancine. Er is geen kruisresistentie bekend tussen telavancine en andere niet-glycopeptide klassen van antibiotica.

Breekpunten

De breekpunten voor de minimale remmende concentratie (MIC) zijn:

Pathogeen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> (inclusief methicillineresistente stammen)	$\leq 0,12$

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de loop der tijd wisselen voor bepaalde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zonodig moet deskundig advies worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Telavancine vertoonde werkzaamheid tegen MSSA en MRSA in twee gerandomiseerde gecontroleerde studies bij patiënten met nosocomiale pneumonie, inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie, waarbij 751 patiënten telavancine kregen. Ondanks in-vitrogevoeligheid zijn er onvoldoende klinische gegevens om het werkzaamheidspotentieel van telavancine bij infecties door hGISA/GISA te beoordelen.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft de verplichting opgeschort om de resultaten te overleggen van studies met telavancine in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten met nosocomiale pneumonie. Zie 4.2 voor informatie over het gebruik bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Telavancine liet een lineaire farmacokinetiek zien in doses tot 15 mg/kg, toegediend als een dagelijkse, 60 minuten durende intraveneuze infusie gedurende 7 dagen bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde (SD) maximale telavancineconcentratie (C_{max}) is 108 (26) $\mu\text{g/ml}$ in steady state bij een eenmaaldaagse dosis van 10 mg/kg die wordt geïnfuseerd gedurende een periode van 1 uur (t_{max}) en daalt daarna naar een dalwaarde van 8,55 (2,84) $\mu\text{g/ml}$ ($C_{24\text{uur}}$). De gemiddelde (SD) AUC_{0-24} is 780 (175) $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. Telavancine heeft een klein distributievolume. Bij een dosis van 10 mg/kg was de gemiddelde V_{ss} 133 (SD 24) ml/kg na meerdere doses, wat correspondeert met een waarde van ongeveer 10 l voor een persoon van 75 kg. Deze gegevens wijzen erop dat telavancine niet uitgebreid wordt gedistribueerd. Telavancine is een actief bestanddeel met een lage klaring met een gemiddelde (SD) CL van 13,1 (2,0) ml/uur/kg bij personen met een normale nierfunctie, wat correspondeert met een totale CL van circa 1 l/uur bij een persoon van 75 kg. In combinatie met de kleine V_{ss} , resulteert dit in een $t_{1/2}$ van ongeveer 8 uur.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van telavancine in steady state was bij gezonde volwassen proefpersonen ongeveer 133 ml/kg.

De binding aan plasma-eiwitten (hoofdzakelijk aan serumalbumine) is bij mensen ongeveer 90%.

Bij toediening van 10 mg/kg gedurende 3 opeenvolgende dagen aan gezonde vrijwilligers bij wie bronchoalveolaire lavage werd verricht, varieerde de verhouding tussen de concentratie in het vocht van de pulmonale epitheelbekleding en die van het plasma van 0,050 tot 0,121 gedurende een periode van 4 tot 24 uur na de start van de infusie. Hogere concentraties werden gezien in alveolaire macrofagen, met een ratio die varieerde van 0,360 (na 4 uur) tot 6,67 (na 24 uur). In-vitrostudies lieten zien dat telavancine in aanwezigheid van longsurfactans zijn volledige werking behoudt.

Biotransformatie

Uit in-vitrostudies is gebleken dat CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 en 4F12 telavancine kunnen metaboliseren, waarbij hydroxylatie optreedt op plaats 7, 8 en 9 van de 2^e (decylamino)-ethylzijketen van telavancine.

In een massa-balansstudie bij mannelijke proefpersonen met radioactief gelabelde telavancine werden 3 gehydroxyleerde metabolieten geïdentificeerd, waarbij de belangrijkste metaboliet (CHRX-651540) voor <10% van de radioactiviteit in de urine verantwoordelijk was en voor <2% van de radioactiviteit in het plasma.

Bij gezonde, jonge volwassenen werden 3 gehydroxyleerde metabolieten geïdentificeerd na infusie van telavancine.

De AUC van de belangrijkste metaboliet was voor ongeveer 2-3% van de AUC van telavancine verantwoordelijk.

Eliminatie

Renale excretie is bij mensen de belangrijkste eliminatieroute van telavancine. Bij gezonde, jonge volwassenen werd na infusie van radioactief gelabelde telavancine ongeveer 76% van de toegediende dosis in de urine teruggevonden, terwijl minder dan 1% van de dosis in de feces (gedurende 9 dagen verzameld) werd teruggevonden, op basis van de totale radioactiviteit. Telavancine wordt hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden en deze uitscheiding neemt ongeveer 82% voor zijn rekening van de totale hoeveelheid die gedurende 48 uur in de urine wordt teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd is bij proefpersonen met een normale nierfunctie ongeveer 8 uur.

Omdat renale excretie de belangrijkste eliminatieroute is, moet de dosis worden aangepast bij patiënten met een creatinineklaring van 30-50 ml/min (zie rubriek 4.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van telavancine gezien tussen gezonde ouderen en gezonde jonge proefpersonen. Analyse van de farmacokinetische data van patiënten liet geen relevant effect van de leeftijd op de farmacokinetiek zien. Om deze reden hoeft de dosis bij oudere patiënten niet te worden aangepast, behoudens bij degenen met een creatinineklaring van 30-50 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van telavancine bij patiënten onder de 18 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Er werden geen klinisch significante geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van telavancine waargenomen. Om deze reden is aanpassing van de dosering op basis van het geslacht niet nodig.

Nierinsufficiëntie

Hieronder zijn de farmacokinetische parameters (gemiddelde (SD)) vermeld, gemeten na toediening van een enkelvoudige dosis telavancine van 7,5 mg/kg aan vrijwilligers met een wisselende nierfunctie.

	Mate van nierfunctiestoornis				
	Normaal	Licht	Matig	Ernstig	ESRD ^a
CrCL (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C _{max} (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·uur/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1014 (341)
t _{1/2} (u)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/uur/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD = eindstadium van nierlijden, blijvende hemodialyse

^b de gemiddelde creatinineklaring bij aanvang van het onderzoek, zoals berekend met de vergelijking van Cockcroft-Gault

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van telavancine is beoordeeld in 2 klinische farmacologische studies bij gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie. Uit beide studies bleek dat de area under the curve (AUC) van telavancine, maar niet de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) toeneemt naarmate de nierfunctie afneemt. Veranderingen in de AUC worden pas klinisch relevant bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie. Daarom kan dezelfde dosis van 10 mg/kg/24 uur worden gebruikt bij patiënten met een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie. Om bij patiënten met matige nierinsufficiëntie een vergelijkbare blootstelling te verzekeren, dient de dosis te worden verlaagd naar 7,5 mg/kg/24 uur.

Aanbevelingen voor aanpassing van de dosis zijn te vinden in rubriek 4.2.

Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige telavancinedosis van 10 mg/kg was de farmacokinetiek van telavancine bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pughklasse B) gelijk aan die bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Voor patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornissen hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van telavancine is niet onderzocht bij ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pughklasse C).

Obese patiënten

De body mass index (BMI) bij baseline bleek van invloed te zijn op de farmacokinetiek van telavancine bij de populatiefarmacokinetische analyse van gezonde (zonder infectie) volwassen proefpersonen. De blootstelling aan telavancine verhoogt al naar gelang de verhoging van de BMI: bij elke verhoging van 10 eenheden van de BMI wordt de plasmablootstelling naar schatting tot 25% verhoogd. Bij obese patiënten met een BMI van >30 kg/m² (zie rubriek 4.2) dient de dosis te worden aangepast.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Telavancine, een geneesmiddel dat de hulpstof hydroxypropylbetadex (HP-β-CD) bevat, leidde tot bijwerkingen in dierstudies bij plasmaconcentraties die in hetzelfde bereik lagen als de concentraties bij klinische blootstelling, wat mogelijk relevant is voor klinisch gebruik.

De lever, nier, macrofagen en testis werden geïdentificeerd als doelorganen voor toxiciteit bij dieren.

In de lever leidde behandeling gedurende 13 weken of langer tot reversibele degeneratie/necrose van hepatocyten, vergezeld van stijgingen van serum-ASAT en -ALAT bij ratten en honden.

Effecten op de nier traden op na toediening gedurende minimaal 4 weken en bestonden uit een combinatie van schade aan de niertubuli en vacuolisatie van het tubulaire epitheel. De tubulaire schade werd gekenmerkt door degeneratie en necrose van proximale tubuluscellen, en ging gepaard met een stijging van BUN en creatinine, die in de hoogste doses een maximum bereikten van 2 keer de controlewaarden. De tubulaire schade was reversibel, maar niet alle dieren waren 4 weken na het einde van de behandeling volledig hersteld.

Vacuolisatie van het tubulaire epitheel werd vaak gezien bij dieren die met het werkzame bestanddeel telavancine en met het vehiculum (HP- β -CD) werden behandeld. In hogere doses of bij een langere behandelingsduur trad ook vacuolisatie van het urotheel in de blaas op. De vacuolisatie ging niet gepaard met een verminderde nierfunctie, maar was niet reversibel na 4 weken van herstel. Men denkt dat vacuolisatie een cytoprotectieve gebeurtenis representeert, die naar verwachting met dezelfde halfwaardetijd zal verdwijnen als de turnover-tijd van de proximale tubuluscellen. De aanwezigheid van hydroxypropylbetadex in de formulering in een verhouding van 1:10 verminderde de incidentie en ernst van de veranderingen vanwege telavancine en doet de glycopeptide-achtige toxiciteit van telavancine afnemen.

Bij ratten en honden werden hypertrofie en hyperplasie van systemische macrofagen gezien, in veel orgaansystemen die normaliter macrofagen bevatten. De macrofagen bleken telavancine en HP- β -CD te bevatten.

Genotoxiciteit werd onderzocht met een standaard in-vitro- en in-vivotestbatterij. Het onderzoek leverde geen aanwijzingen op voor een genotoxisch potentieel van telavancine.

Na 13 weken van behandeling werd in de testis van ratten reversibele degeneratie van de tubuli seminiferi gezien. In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke ratten werd een afname van de zaadcelmotiliteit en het aantal epididymale zaadcellen aangetoond, alsook een toename van de frequentie van afwijkende zaadcellen, na 10 weken van intraveneuze toediening van telavancine. Er was geen invloed op de mannelijke vruchtbaarheid. In een tweede onderzoek ging toediening gedurende 6 weken gepaard met losgelaten testiculaire kiemcellen in de epididymis, wat op testiculaire schade wijst, en werden effecten op de kwaliteit en kwantiteit van zaadcellen gezien. Beide effecten waren reversibel na een herstelperiode van 8 weken. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend (zie rubriek 4.6).

Bij ratten en honden werd ook vacuolisatie van cellen van het tubulaire epitheel van de epididymis gezien, en deze bevinding bleek niet reversibel na een herstelperiode van 4 weken. Vacuolisatie wordt als een cytoprotectieve gebeurtenis beschouwd, die niet met functionele verslechtering gepaard gaat.

In onderzoek naar de embryofotale ontwikkeling werden misvormingen van vingers/tenen en ledematen gezien bij ratten, konijnen en minivarkens. In de studie naar de embryofotale ontwikkeling bij ratten werd dilatatie van de zijventrikels van de hersenen gezien in de hoge-dosisgroep. In deze pre- en postnatale studies werd een toename van het aantal doodgeboren jongen gezien (zie rubriek 4.3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex; de verhouding tussen telavancine en hydroxypropylbetadex is 1:10 (gew/gew).
Mannitol (E421)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, met uitzondering van de geneesmiddelen die zijn vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van poeder zoals verpakt voor verkoop: 4 jaar

Houdbaarheid van gereconstitueerd concentraat: het gereconstitueerde concentraat dient onmiddellijk na bereiding te worden verdund.

Houdbaarheid van verdund product: de chemische en fysische in-gebruikstabieleit van de gereconstitueerde oplossing en van de verdunde oplossing in de infusiezak is aangetoond gedurende 24 uur bij gekoelde bewaring (2-8 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het middel niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd van de gebruiksklare oplossing en dienen deze niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder zoals verpakt voor verkoop

Bewaren in de koelkast (2-8°C). De injectieflacon in de kartonnen buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor het bewaren van het gereconstitueerde of verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen injectieflacons van type 1 met rubberen stop en aluminium/plastic 'flip off'-dop.

Verpakkingsgrootten:

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 30 ml met 250 mg telavancine

VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 50 ml met 750 mg telavancine

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder moet worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet daarna onmiddellijk verder worden verdund voordat het wordt gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De inhoud van de injectieflacon met 250 mg telavancine moet worden gereconstitueerd met 15 ml van ofwel dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, ofwel water voor injecties, ofwel

natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om een concentratie te verkrijgen van ongeveer 15 mg/ml (totaal volume van ongeveer 17 ml).

VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De inhoud van de injectieflacon met 750 mg telavancine moet worden gereconstitueerd met 45 ml van ofwel dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, ofwel water voor injecties, ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om een concentratie te verkrijgen van ongeveer 15 mg/ml (totaal volume van ongeveer 50 ml).

Gooi de injectieflacon weg indien het verdunningsmiddel niet door het vacuüm in de injectieflacon wordt getrokken.

Bij het reconstitueren van VIBATIV moet aseptisch te werk worden gegaan. Na toevoeging van ofwel dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, ofwel water voor injecties, ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, de inhoud van de injectieflacon mengen door voorzichtig te zwenken, om de reconstitutie te bevorderen.

De reconstitutie duurt niet langer dan 5 minuten voor de injectieflacon die 250 mg bevat en niet meer dan 10 minuten voor de injectieflacon die 750 mg bevat.

Het mengen moet worden voorgezet totdat de inhoud van de injectieflacon geheel is opgelost en bij visuele inspectie vrij is van vaste deeltjes.

Verschijningsvorm van gereconstitueerd concentraat

Een gereconstitueerd VIBATIV-concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtroze oplossing. Tijdens de reconstitutie kan schuimvorming optreden, maar dit verdwijnt door de oplossing te laten staan.

Bereiding van uiteindelijke verdunde oplossing voor infusie

Gereconstitueerd concentraat moet vóór toediening verder worden verdund.

De volgende formule kan worden gebruikt om het volume te berekenen van het gereconstitueerde VIBATIV-concentraat dat nodig is om een dosis te bereiden:

Dosis telavancine (mg) = 10 mg/kg (of 7,5 mg/kg) x lichaamsgewicht van patiënt (in kg)

Volume van gereconstitueerd concentraat (ml) = dosis telavancine (mg)/15 (mg/ml)

Voor doses van 150 tot 800 mg moet het betreffende volume van het gereconstitueerde concentraat vóór de infusie verder worden verdund in 100 tot 250 ml. Doses van minder dan 150 mg of groter dan 800 mg dienen verder te worden verdund in een volume dat resulteert in een uiteindelijke oplossing van 0,6 tot 8 mg/ml. Geschikte infusieoplossingen zijn: dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of ringer-lactaatoplossing voor injectie. De verdunning moet onder aseptische condities worden gemaakt.

De oplossing moet vóór de toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing mag uitsluitend worden gebruikt als deze helder is en vrij van deeltjes.

Verwijderen

Gooi ongebruikte oplossing weg.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/11/705/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 september 2011
Datum van laatste verlenging: 26 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder (MAH) bereikt overeenstemming met de nationale bevoegde instanties over het ontwerp en de inhoud van de Informatiegids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, voordat het geneesmiddel op de markt wordt gebracht in de lidstaat.

De vergunninghouder (MAH) zorgt ervoor dat alle artsen die VIBATIV naar verwachting zullen voorschrijven of toedienen, worden voorzien van een artseninformatiepakket bestaande uit de volgende onderdelen:

- De Samenvatting van de Productkenmerken
- De Patiëntenbijsluiter
- De Informatiegids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De Informatiegids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Dat VIBATIV een risico geeft op nefrotoxiciteit, inclusief een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met reeds bestaand acuut nierfalen. Daarom is het gebruik van VIBATIV gecontra-indiceerd bij patiënten met reeds bestaand acuut nierfalen en bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan. Voorzichtigheid is geboden wanneer VIBATIV gelijktijdig gebruikt wordt met andere nefrotoxische geneesmiddelen.
- Dat de baten/risicoverhouding voor de gecompliceerde huid- en weke deleninfecties indicatie als negatief is beoordeeld door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Daarom mag VIBATIV niet worden gebruikt voor deze of andere niet goedgekeurde indicaties.
- Dat de nierfunctie van patiënten beoordeeld en gecontroleerd dient te worden en de aanvangsdosis en doseringsaanpassingen berekend dienen te worden op basis van de creatinineklaring.
- Dat er een potentieel risico op teratogeniteit bestaat en VIBATIV daarom gecontra-indiceerd is tijdens de zwangerschap. De zwangerschapsstatus van vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient vóór aanvang van de behandeling met telavancine te worden vastgesteld en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling.
- Een Voorschrijver Checklist Sticker, aanwezig in de productverpakking, om de vastgestelde zwangerschapsstatus vóór aanvang van de behandeling te documenteren.
- Het bestaan en de toepassing van het zwangerschapsregister en uitleg over hoe patiëntgegevens hierin moeten worden verwerkt.
- Dat er een risico bestaat op verlenging van het QTc-interval en voorzichtigheid is geboden indien VIBATIV wordt gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen.
- Dat er een risico bestaat op infusieplaatsreacties zoals 'red man'-syndroomachtige reacties.
- Dat er een bepaald risico bestaat op ototoxiciteit en dat patiënten die verschijnselen en symptomen van ototoxiciteit ontwikkelen of patiënten die andere geneesmiddelen met bekend ototoxisch potentieel krijgen, nauwgezet geëvalueerd en gemonitord dienen te worden.
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zich ervan bewust zijn dat de toediening van VIBATIV zou kunnen interfereren met de coagulatie laboratoriumtests en de kwalitatieve en kwantitatieve eiwittesten in de urine.
- De noodzaak om patiënten te informeren over de belangrijke risico's van de behandeling met VIBATIV en de passende voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van het geneesmiddel.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat bij het op de markt brengen van VIBATIV alle artsen, die VIBATIV naar verwachting zullen voorschrijven of toedienen, beschikken over een Direct Healthcare Professional Communication-brief, waarvan de tekst bijgevoegd is aan het CHMP beoordelingsrapport. De vergunninghouder bereikt overeenstemming over het communicatieplan voor de DHPC-brief met de nationale bevoegde instanties in de lidstaten waar de brief zal worden gedistribueerd.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
Een retrospectief, chart review, post-autorisatie veiligheidsonderzoek (PASS) moet worden uitgevoerd met als doel het bijwerkingenprofiel van telavancine in de klinische omgeving verder in kaart te brengen. De te verzamelen informatie bevat gegevens over de nierfunctiestoornis, overlijdensgevallen (met beoordeelde causaliteit), hartstoeornissen, lever- en galaandoeningen, tinnitus en gehoorverlies, het gebruik conform SmPC en het off-label gebruik. Het definitieve onderzoeksprotocol voor de PASS moet uiterlijk 30 april 2014 worden verstrekt aan de CHMP. De stand van zaken met betrekking tot de rekrutering zal samen met de PSUR's worden ingediend. Tussentijdse analyseresultaten dienen vanaf mei 2015 te worden ingediend. Definitieve resultaten van de studie en de herbeoordeling van de baten/risicoverhouding van VIBATIV moeten uiterlijk op 31 december 2017 worden ingediend bij de CHMP.	Definitieve onderzoeksresultaten op 31 december 2017
De vergunninghouder zal de werking van telavancine en de microbiologische resistentie ten opzichte van andere agenten monitoren door middel van een longitudinaal surveillanceprogramma. Ten minste 10.000 grampositieve isolaten zullen per jaar worden geïncubeerd in de studie van surveillance-netwerken in Europa, de VS, Latijns-Amerika en Azië-Pacific. Resultaten worden jaarlijks gerapporteerd aan de CHMP en het definitieve rapport moet uiterlijk op 31 mei 2017 worden ingediend.	Definitieve onderzoeksresultaten op 31 mei 2017

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN INSLOTTER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
telavancine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

250 mg telavancine (als hydrochloride) per flacon
Na reconstitutie bevat elke ml 15 mg telavancine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (E524)
Zoutzuur (E507)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
250 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/705/001

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
telavancine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

750 mg telavancine (als hydrochloride) per flacon
Na reconstitutie bevat elke ml 15 mg telavancine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hydroxypropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxide (E524)
Zoutzuur (E507)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
750 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/705/002

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

VIBATIV 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie VIBATIV 750 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie telavancine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is VIBATIV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VIBATIV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

VIBATIV bevat als werkzame stof telavancine, een antibioticum van de groep van glycopeptiden. VIBATIV wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met infecties van de longen die in het ziekenhuis zijn opgelopen, inclusief patiënten die aan de kunstmatige beademing liggen, en waarvan bekend is of het vermoeden bestaat dat de infecties veroorzaakt zijn door de zogenaamde Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-bacterie. Het wordt alleen gebruikt als de bacteriën die deze infecties veroorzaken, gedood kunnen worden door telavancine. VIBATIV kan alleen worden gebruikt wanneer andere antibiotica niet geschikt zijn.

Als uw infectie ook door andere bacteriën wordt veroorzaakt, zal uw arts misschien andere antibiotica voorschrijven naast VIBATIV.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U lijdt aan ernstige nierproblemen of u ontvangt hemodialyse.
- U bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u VIBATIV krijgt

- Als u nierproblemen heeft. Uw arts kan eventueel besluiten om de dosis VIBATIV te verlagen en u tijdens de behandeling strenger in de gaten te houden. Een andere mogelijkheid is dat uw arts besluit dat dit geneesmiddel niet geschikt voor u is.

- Als u een grotere kans heeft om nieraandoeningen te krijgen of als u andere geneesmiddelen gebruikt die van invloed zijn op uw nieren. Uw arts zal u vertellen of dit het geval is en kan eventueel besluiten om u tijdens de behandeling strenger in de gaten te houden.

- Als uw huid op het geneesmiddel reageert. Uw arts kan eventueel besluiten om de snelheid van de infusie bij te stellen.
- Als u allergisch bent voor antibiotica, zoals vancomycine. Als dit het geval is, moet u dat onmiddellijk aan uw arts vertellen.
- Als u aan hartstoornissen lijdt. Als dit het geval is, moet u dat onmiddellijk aan uw arts vertellen.
- Als u een verandering bemerkt in uw gehoor. Als dit het geval is, moet u dat onmiddellijk aan uw arts vertellen. Uw arts kan uw gehoor tijdens de behandeling controleren. Oorsuizen en gehoorverlies zijn mogelijke bijwerkingen.
- Antibiotica, waaronder VIBATIV, bestrijden bepaalde bacteriën, maar andere bacteriën en schimmels kunnen blijven groeien. Dit wordt 'overgroei' genoemd. Uw arts zal u controleren op eventuele infecties en u indien nodig behandelen.
- Als u diarree krijgt tijdens of kort na de behandeling, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen. Neem geen medicatie tegen diarree zonder overleg met uw arts.
- Als u aan meer dan een infectie lijdt. Uw arts zal u behandelen op de manier die nodig is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Telavancine is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast VIBATIV nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Telavancine kan invloed hebben op bepaalde laboratoriumtesten waarmee wordt gemeten hoe goed uw bloed stolt. De testuitslagen kunnen erop wijzen dat uw bloed slecht stolt, terwijl er in feite geen probleem is. Vertel uw arts dat u VIBATIV krijgt.

Telavancine kan invloed hebben op bepaalde laboratoriumtesten waarmee eiwitten in de urine worden gemeten. Vertel uw arts dat u VIBATIV krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

Telavancine dient niet aan zwangere vrouwen te worden gegeven. Wilt u zwanger worden of bent u zwanger? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met VIBATIV.

Het is niet bekend of telavancine bij de mens in de moedermelk overgaat. Vraag uw arts om advies voordat u uw baby borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

VIBATIV kan bijwerkingen veroorzaken zoals duizeligheid, slaperigheid, verwardheid of wazig zien, die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is in wezen dus 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

VIBATIV zal aan u worden gegeven door een arts of verpleegkundige.

De dosis die u krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht. Voor volwassenen (18 jaar en ouder) is de dosis 10 milligram (mg) voor elke kilogram (kg) lichaamsgewicht, eenmaal daags toegediend. Deze dosis wordt als een infuus (in een ader) toegediend gedurende een periode van ongeveer 60 minuten. Als uw nieren niet goed werken of als u overgewicht heeft, kan de dosis worden verlaagd.

Een behandelingskuur duurt meestal 7 tot 21 dagen. Uw arts bepaalt hoe lang uw behandeling duurt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer VIBATIV heeft gekregen dan u zou mogen, dan heeft u een verhoogd risico op het ervaren van de volgende bijwerkingen: smaakstoornis, misselijkheid, braken, reacties op de plaats van de infusie, hoofdpijn, huiduitslag, plotselinge roodheid van de huid van het bovenlichaam. Als dit gebeurt, zal de infusie van telavancine worden gestopt en zal de arts de werking van uw nieren controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan VIBATIV bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

VIBATIV kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:

Zeer vaak: kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen

- smaakstoornis
- misselijkheid

Vaak: kan bij niet meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen

- schimmelinfecties
- slapeloosheid
- hoofdpijn; duizeligheid
- constipatie; diarree; braken
- verhoogde bloedspiegels van de leverenzymen
- jeuk; huiduitslag
- nierstoornis; afwijkende nierfunctietests; schuimende urine
- moeheid; rillingen

Soms: kan bij niet meer dan 1 op de 100 mensen voorkomen

- bacteriële infectie in de darmen; urineweginfectie
- anemie; veranderingen in het aantal witte bloedcellen; veranderingen in het aantal bloedplaatjes
- allergische reacties
- verminderde eetlust; veranderingen in de glucosespiegel van het bloed; veranderingen in de kalium- en magnesiumspiegel van het bloed
- rusteloosheid; angst; verwardheid; depressie
- smaakverlies; migraine; afwijkende gevoelswaarneming; afwijkende reukwaarneming;
- slaperigheid; trillen/beven
- oogirritatie; wazig zien
- oorsuizingen
- pijn op de borst; hartfalen; hartritme- of hartslagstoornis
- roodheid; hoge of lage bloeddruk; aderontsteking
- buiten adem zijn; hikken; verstopte neus; keelpijn

- buikpijn; droge mond; spijsverteringsklachten, opgeblazen gevoel; gevoelloosheid van de mond
- leverontsteking
- roodheid van de huid; opgezet gezicht; zweten; galbulten
- gewrichtspijn; rugpijn; spierkrampen en spierpijn
- pijnlijk plassen; bloed in de urine; lage urineproductie; vaak moeten plassen; abnormale geur van de urine
- energiegebrek; irritatie op de plaats van de infusie; zich ziek voelen; borstklachten; ophoping van vocht in de onderbenen; pijn; koorts; plotseling roodheid van de huid van het bovenlichaam
- afwijkende bloedstollingtestuitslagen

Zelden: kan bij niet meer dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen

- doofheid

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- ernstige allergische reacties (anafylaxie). De eerste tekenen van een ernstige allergische reactie kunnen zwelling van de huid, het gezicht en/of de keel en/of moeite met ademen zijn. Als deze symptomen zich voordoen, moet u uw arts of verpleegkundige onmiddellijk waarschuwen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik VIBATIV niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos achter "EXP":. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaar de injectieflacon in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Een injectieflacon bevat 250 mg of 750 mg telavancine (als hydrochloride). Na reconstitutie bevat elke ml van geconcentreerde oplossing 15 mg telavancine.

De andere stoffen in dit middel zijn hydroxypropylbetadex, mannitol (E421), natriumhydroxide (E524) (om de juiste pH te verkrijgen) en zoutzuur (E507) (om de juiste pH te verkrijgen).

Hoe ziet VIBATIV eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VIBATIV poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd als een heldere glazen injectieflacon van 30 ml of 50 ml, met een rubberen stop en een aluminium sluiting met een plastic 'flip off'-dop. De injectieflacon bevat een wit tot lichtroze poeder.

Verpakkingsgrootten:

- 1 injectieflacon van 30 ml met 250 mg telavancine
- 1 injectieflacon van 50 ml met 750 mg telavancine

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Wijze van toediening

VIBATIV moet worden gereconstitueerd en daarna verder verdund worden vóór toediening via intraveneuze infusie door een daarvoor bestemde lijn of door een Y-site gedurende 60 minuten. Bolusinjecties mogen niet worden toegediend.

De volgende formule kan worden gebruikt om het volume te berekenen van het gereconstitueerde VIBATIV-concentraat dat nodig is om een dosis te bereiden:

Dosis telavancine (mg) = 10 mg/kg (of 7,5 mg/kg) x lichaamsgewicht van patiënt (in kg)

Volume van gereconstitueerd concentraat (ml) = dosis telavancine (mg)/15 (mg/ml)

Gezamenlijke aanbevelingen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Houdbaarheid

Houdbaarheid van gereconstitueerd concentraat: het gereconstitueerde concentraat dient onmiddellijk na bereiding te worden verdund.

Houdbaarheid van verdund product: de chemische en fysische in-gebruikstabieleit van de gereconstitueerde oplossing en van de verdunde oplossing in de infusiezak zijn aangetoond gedurende 24 uur bij gekoelde bewaring (2-8°C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk

gebruikt worden. Als het middel niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden van de gebruiksklare oplossing en dienen deze niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder moet worden gereconstitueerd en het resulterende concentraat moet daarna onmiddellijk verder worden verdund voordat het wordt gebruikt.

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat (VIBATIV 250 mg injectieflacon)

De inhoud van de injectieflacon met 250 mg telavancine moet worden gereconstitueerd met 15 ml van ofwel dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, ofwel water voor injecties, ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om een concentratie te verkrijgen van ongeveer 15 mg/ml (totaal volume van ongeveer 17 ml).

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat (VIBATIV 750 mg injectieflacon)

De inhoud van de injectieflacon met 750 mg telavancine moet worden gereconstitueerd met 45 ml van ofwel dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, ofwel water voor injecties, ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om een concentratie te verkrijgen van ongeveer 15 mg/ml (totaal volume van ongeveer 50 ml).

Gooi de injectieflacon weg indien het verdunningsmiddel niet door het vacuüm in de injectieflacon wordt getrokken.

Bij het reconstitueren van VIBATIV moet aseptisch te werk worden gegaan. Na toevoeging van ofwel dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, ofwel water voor injecties, ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, de inhoud van de injectieflacon mengen door voorzichtig te zwenken, om de reconstitutie te bevorderen.

De reconstitutie duurt niet langer dan 5 minuten voor de injectieflacon die 250 mg bevat.

De reconstitutie duurt niet langer dan 10 minuten voor de injectieflacon die 750 mg bevat.

Het mengen moet worden voorgezet totdat de inhoud van de injectieflacon geheel is opgelost en bij visuele inspectie vrij is van vaste deeltjes.

Verschijningsvorm van gereconstitueerd concentraat

Een gereconstitueerd VIBATIV concentraat is een heldere, kleurloze tot lichtroze oplossing. Tijdens de reconstitutie kan schuimvorming optreden, maar dit verdwijnt door de oplossing te laten staan.

Bereiding van uiteindelijke verdunde oplossing voor infusie

Gereconstitueerd concentraat moet vóór toediening verder worden verdund.

Voor doses van 150 tot 800 mg moet het betreffende volume van het gereconstitueerde concentraat vóór de infusie verder worden verdund in 100 tot 250 ml. Doses van minder dan 150 mg of groter dan 800 mg dienen verder te worden verdund in een volume dat resulteert in een uiteindelijke oplossing van 0,6 tot 8 mg/ml. Geschikte infusieoplossingen zijn: dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of ringer-lactaatoplossing voor injectie. De verdunning moet onder aseptische condities worden gemaakt.

De oplossing moet vóór de toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing mag uitsluitend worden gebruikt als deze helder is en vrij van deeltjes.

Verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte oplossing weg.

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd in overeenstemming met de lokale voorschriften.