

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 250 mg telavancin (som hydroklorid).

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 750 mg telavancin (som hydroklorid).

Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 15 mg telavancin per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvit til svakt rosa, hel eller oppdelt pulverkake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VIBATIV er indisert til behandling av voksne med nosokomial pneumoni (NP), inkludert ventilatorsassosiert pneumoni (VAP), kjent eller mistenkt å være forårsaket av meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV skal kun brukes i situasjoner der det er kjent eller mistenkes at andre alternative behandlinger ikke er egnet (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt doseringsregime er 10 mg/kg, én gang hver 24. time, i 7-21 dager.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Eldre pasienter bør få telavancindose som samsvarer med kroppsvekt og nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør få en startdose på grunnlag av beregnet eller målt kreatininclearance som vist i tabellen nedenfor. I henhold til tabellen bør dosejustering hos pasienter med kliniske relevante endringer i nyrefunksjon foretas basert på beregnet eller målt kreatininclearance.

Kreatininclearance* (ml/minutt)	Doseringsregime
>50	10 mg/kg hver 24. time
30–50	7,5 mg/kg hver 24. time

* Som beregnet ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen.

Bruk hos pasienter med akutt nyresvikt eller kreatininclearance (CrCl) <30 ml/minutt, inkludert pasienter som får hemodialyse er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 5.2) ga ingen relevant endring i telavancins farmakokinetikk. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering når telavancin administreres til personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data fra personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Det bør derfor utvises forsiktighet dersom telavancin gis til personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Overvektige pasienter

Overvektige pasienter (definert som de med BMI >30 kg/m²) bør få telavancin med den reduserte dosen 7,5 mg/kg én gang hver 24. time (se pkt. 5.2).

Pediatrike pasienter

Sikkerhet og effekt av VIBATIV hos barn og ungdom <18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

VIBATIV må rekonstitueres og deretter fortynnes før administrering via intravenøs infusjon via en egen infusjonslinje eller via en Y-kobling i løpet av 60 minutter. Bolusinjeksjoner må ikke administreres. For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, det vil si kreatininclearance (CrCl) <30 ml/minutt, inkludert pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.4).

Akutt nyresvikt (se pkt. 4.4).

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske studier hadde pasienter med eksisterende akutt nyresvikt og som fikk telavancin økt risiko for død. Død uansett årsak var 32/73 (44 %) i telavancin-gruppen og 16/64 (25 %) i vancomynggruppen, mens død hos pasienter uten akutt nyresvikt ved baseline var henholdsvis 118/678 (17 %) og 124/688 (18 %). Telavancin er derfor kontraindisert hos pasienter med eksisterende nyresvikt eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Bivirkninger i nyrene

I samlede kliniske studier (NP og kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI)), ble det hyppigere rapportert bivirkninger i nyrene hos pasienter som fikk telavancin sammenlignet med vancomycin (henholdsvis 3,8 % versus 2,2 %). Nyrefunksjon (serumkreatinin og urinmengde for oliguri/anuri) bør overvåkes daglig hos alle pasienter som får telavancin ihvertfall de første 3-5 dagene av behandlingen og deretter hver 48.-72. time. Startdose og dosejusteringer under behandling bør baseres på beregnet eller målt kreatininclearance i henhold til doseringsregime under pkt. 4.2. Ved uttalt reduksjon av nyrefunksjonen under behandlingen, bør nytten av fortsatt behandling med telavancin vurderes.

Andre faktorer som kan gi økt risiko for nefrotoksisitet

Forsiktighet bør utskrives ved forskrivning av VIBATIV til pasienter som samtidig bruker nefrotoksiske legemidler, pasienter med eksisterende nyresykdom eller med annen samtidig sykdom som er kjent å predisponere for nedsatt nyrefunksjon (f.eks. diabetes mellitus, kongestiv hjertesvikt, hypertensjon).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rask intravenøs infusjon av antimikrobielle legemidler av typen glykopeptider har vært forbundet med "red man"-syndromlignende reaksjoner, inkludert rødhet på overkroppen, urtikaria, pruritus eller utslett (se pkt. 4.8). Avbrutt infusjon eller reduksjon av infusjonshastigheten kan gjøre at disse reaksjonene forsvinner. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan begrenses dersom den daglige dosen infunderes i løpet av 1 time.

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert ved bruk av telavancin, og kan være livstruende. Dersom en allergisk reaksjon på telavancin oppstår, skal behandlingen seponeres og adekvat behandling igangsettes.

Kryssreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert hos pasienter med kjent vankomycinallergi. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av telavancin til pasienter med tidligere hypersensitivitetsreaksjoner overfor vankomycin. Dersom en allergisk reaksjon på telavancin oppstår, skal behandlingen seponeres og adekvat behandling igangsettes.

QTc-forlengelse

En klinisk QTc-studie med telavancindoser på 7,5 og 15 mg/kg versus vehikkel og et aktivt sammenligningspreparat (400 mg moksifloksacin) viste at dosering én gang daglig i 3 dager førte til en gjennomsnittlig vehikkelkorrigert økning i QTcF med henholdsvis 4,1 og 4,5 millisekunder, sammenlignet med en økning på 9,2 millisekunder for sammenligningspreparatet.

Forsiktighet kreves ved bruk av telavancin til behandling av pasienter som bruker legemidler som forlenger QT-intervallet. I tillegg kreves forsiktighet ved bruk av telavancin til behandling av pasienter med medfødt langt QT-syndrom, kjent forlenget QTc-intervall, ukompensert hjertesvikt eller alvorlig venstre ventrikkelhypertrofi. Pasienter med disse lidelsene ble ikke inkludert i de kliniske studiene med telavancin.

Ototoksisitet

Som for andre glykopeptider, er ototoksisitet (døvhets og tinnitus) rapportert hos pasienter som behandles med telavancin (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler tegn og symptomer på nedsatt hørsel eller forstyrrelser i det indre øret under telavancinbehandling skal vurderes og overvåkes nøye (se pkt. 4.8). Pasienter som får telavancin samtidig med eller sekvensielt med andre legemidler med kjent ototoksisk potensial, bør overvåkes nøye og nytten av telavancin bør vurderes hvis hørselen påvirkes.

Superinfeksjon

Bruk av antibiotika kan fremme overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Nødvendige tiltak bør iverksettes hvis superinfeksjon oppstår under behandling.

Antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt

Antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert for nesten alle antibakterielle midler, inkludert telavancin (se pkt. 4.8), og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under behandlingen eller kort tid etter behandlingen.

Samtidig behandling med antibiotika

Telavancin har kun effekt mot grampositive bakterier (for informasjon vedrørende antibiotikaspekter, se pkt. 5.1). Ved blandede infeksjoner der gramnegativ og/eller visse typer anaerobe bakterier er mistenkt, bør VIBATIV administreres sammen med egnet antibakterielt middel/midler.

Spesifikke pasientgrupper

I studiene med nosokomial pneumoni (NP) ble pasienter med kjent eller mistenkt lungesykdom, slik som granulomatøs sykdom, lungekreft eller annen metastatisk malignitet i lungene, cystisk fibrose eller aktiv tuberkulose, pneumoni forårsaket av *Legionella pneumophila*, meningitt, endokarditt eller osteomyelitt, refraktært sjokk definert som systolisk blodtrykk <90 mm Hg i >2 timer målt i liggende stilling med påvist hypoperfusjon eller behov for høye doser sympatomimetika, ekskludert. Pasienter med QTc >500 millisekunder ved baseline, kongenitalt forlenget QT-syndrom, ukompensert hjertesvikt eller unormale nivåer av K⁺ eller Mg²⁺ i blodet som ikke kunne korrigeres, alvorlig nøytropeni (absolutt nøytrofiltall <0,5×10⁹/liter) eller antatt å utvikle alvorlig nøytropeni på grunn av tidligere eller planlagt kjemoterapi, eller som hadde HIV med CD4-tall <100×10⁶/liter i løpet av de 6 siste månedene, ble også ekskludert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I studier med friske personer ble ikke telavancins farmakokinetikk signifikant endret ved samtidig administrering av aztreonam eller piperacillin-tazobaktam. Telavancin endret heller ikke farmakokinetikken til aztreonam eller piperacillin-tazobaktam. Ut fra de farmakokinetiske egenskapene forventes det ingen interaksjon med betalaktamer, klindamycin, metronidazol eller fluorokinoloner.

I en klinisk studie med midazolam gitt intravenøst, ble det vist at gjentatte doser med telavancin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til midazolam, som er et følsomt substrat for CYP3A4. Studier *in vitro*, tyder på at telavancin ikke vil påvirke clearance av legemidler som metaboliseres av CYP-isoformene 1A2, 2C9, 2C19 og 2D6. Fordi telavancin hovedsakelig utskilles uendret via nyrene og ulike CYP-enzymene kan metabolisere telavancin, forventes ingen relevante interaksjoner med hemmere eller induktorer av CYP450-systemet.

Telavancin interfererer ikke med koagulasjonen, men det interferer med visse laboratorietester som brukes i monitorering av koagulasjon (se nedenfor) dersom disse testene utføres på prøver som er tatt 0-18 timer etter administrering av telavancin hos pasienter som får behandling én gang hver 24. time. Blodprøver som skal brukes til koagulasjonstester bør tas så tett opptil pasientens neste telavancindose som mulig eller så bør det vurderes å bruke en test som ikke påvirkes av telavancin.

Koagulasjonstester som påvirkes av telavancin	Koagulasjonstester som ikke påvirkes av telavancin
Internasjonal normalisert ratio (INR)	Koagulasjonstid i fullblod (Lee-White)
Aktivert partiell tromboplastintid	Plateaggregasjon <i>ex vivo</i>
Aktivert koagulasjonstid	Kromogen faktor Xa-test
Koagulasjonsbaserte faktor Xa-tester	Funksjonell (kromogen) faktor X-test
	Blødningstid
	D-dimer
	Nedbrytningsprodukter av fibrin

Det er ikke observert tegn på økt blødningsrisiko i kliniske studier med telavancin. Telavancin har ingen effekt på plateaggregasjon. Tegn på hyperkoagulabilitet er heller ikke observert, da friske personer som får telavancin har normale nivåer av D-dimer og nedbrytningsprodukter av fibrin.

Telavancin interfererer med testpinner for kvalitativ bestemmelse av protein i urin, samt kvantitative fargetester (f.eks. pyrogallol rød-molybdat). Mikroalbumintester basert på immunoassays som bruker nefelometriske (turbiditets-) målinger påvirkes ikke og kan brukes til å monitorere proteinekskresjon i urin under telavancinbehandling. For rutineovervåking av nyrefunksjon anbefales det å bruke kreatininkonsentrasjon i serum eller estimert kreatininclearance.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av VIBATIV under graviditet er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det er ingen erfaring fra bruk av telavancin hos mennesker. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Graviditet bør utelukkes hos kvinner i fertil alder før administrering av telavancin. Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandling med telavancin.

Amming

Det er ikke kjent om telavancin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av telavancin i melk hos dyr er ikke undersøkt. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med telavancin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er vist at telavancin påvirker spermmengde og -kvalitet hos hannrotte, men det er ikke rapportert om effekt på fertilitet, parring eller tidlig embryogenese (se pkt. 5.3). Risikoen hos mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet, somnolens, forvirring og uklart syn kan oppstå, og VIBATIV kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske fase 3-studier med 1680 pasienter (751 med NP og 929 med cSSTI) som fikk doser på 10 mg/kg telavancin daglig, ble det rapportert bivirkninger hos 47,3 % av pasientene. Behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 5,0 % av pasientene som fikk telavancin.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekom hos >1 % av pasientene) var soppinfeksjon, insomni, dysgeusi, hodepine, svimmelhet, kvalme, forstoppelse, diaré, oppkast, økt ALAT (alanin aminotransferase), økt ASAT (aspartat aminotransferase), kløe, utslett, akutt nyresvikt, økte kreatininverdier i blodet, unormal urin (skummende urin), fatigue og frysninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 10\ 000$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige:	Soppinfeksjon
Mindre vanlige:	Kolitt forårsaket av <i>Clostridium</i> , urinveisinfeksjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi, leukopeni, trombocytemi, trombocytopeni, økt antall eosinofile celler, økt antall nøytrofile celler
-----------------	--

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige:	Hypersensitivitet
Ikke kjent*:	Anafylaksi

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Nedsatt appetitt, hyperglykemi, hyperkalemi, hypoglykemi, hypokalemi, hypomagnesemi
-----------------	---

Psykiatriske lidelser

Vanlige:	Insomni
Mindre vanlige:	Agitasjon, angst, forvirringstilstand, depresjon

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige:	Dysgeusi
Vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige:	Ageusi, migrene, parestesi, parosmi, somnolens, tremor

Øyesykdommer

Mindre vanlige:	Øyeirritasjon, tåkesyn
-----------------	------------------------

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige:	Tinnitus
Sjeldne:	Døvhets

Hjertesykdommer

Mindre vanlige	Angina pectoris, atrieflimmer, bradykardi, kongestiv hjertesvikt, forlenget korrigert QT-intervall i elektrokardiogram, palpitasjoner, sinustakykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikulære ekstrasystoler
----------------	--

Karsykdommer

Mindre vanlige:	Flushing, hypertensjon, hypotensjon, flebitt
-----------------	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige:	Dyspné, hikke, nesetetthet, faryngolaryngeal smerte
-----------------	---

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige:	Kvalme
Vanlige:	Forstoppelse, diaré, oppkast
Mindre vanlige:	Abdominale smerter, munntørrehet, dyspepsi, flatulens, oral hypestesi

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Økt ALAT, økt ASAT
Mindre vanlige:	Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Pruritus, utslett
Mindre vanlige:	Erytem, ansiktsødem, hyperhidrose, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige:	Artralgi, rygg smerter, muskelkramper, myalgi
-----------------	---

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige:	Akutt nyresvikt, økt nivå av kreatinin i blodet, skummende urin ("low level term")
Mindre vanlige:	Økt nivå av urea i blodet, dysuri, hematuri, mikroalbuminuri, oliguri, pollaksiuri, nedsatt nyrefunksjon, unormal urinlukt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige:	Fatigue, frysninger
Mindre vanlige:	Asteni, reaksjoner på infusjonsstedet, malaise, bryst smerter ikke relatert til hjertet, perifert ødem, smerter, pyreksi, rødhet på overkroppen ("red man"-syndrom)

Undersøkelser

Mindre vanlige:	Økt INR (internasjonalt normalisert ratio)
-----------------	--

* Basert på rapporter etter markedsføring. Disse reaksjonene er frivillig rapportert i en populasjon av ukjent størrelse. Det er derfor ikke mulig å foreta et pålitelig estimat av frekvensen, og den er derfor kategorisert som ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hos friske frivillige som fikk en dose på 15 mg/kg, ble det observert en høyere insidens av bivirkninger forbundet med telavancin: dysgeusi, kvalme, oppkast, erytem på injeksjonsstedet, hodepine, makuløst utslett og rødhet på overkroppen ("red man"-syndrom).

Ved overdosering skal telavancin seponeres og støttende behandling anbefales med opprettholdelse av glomerulær filtrasjon og nøye overvåking av nyrefunksjonen. Etter administrering av én enkeltdose telavancin på 7,5 mg/kg til personer med terminal nyresykdom, ble ca. 5,9 % av den administrerte telavancindosen gjenfunnet i dialysatet etter 4 timers hemodialyse. Det finnes imidlertid ingen tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av hemodialyse som behandling av overdosering.

Telavancin clearance ved kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (CVVH) ble evaluert i en *in vitro*-studie. Telavancin ble fjernet ved bruk av CVVH, og clearance av telavancin økte med økt ultrafiltrasjonshastighet. Clearance av telavancin ved bruk av CVVH er imidlertid ikke undersøkt i en

klinisk studie, og den kliniske betydningen av dette resultatet og bruk av CVVH som behandling ved overdosering er derfor ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antibakterielle midler, glykopeptidantibakterielle midler, ATC-kode: J01X A03

Virkningsmekanisme

Telavancin har konsentrasjonsavhengig antibakteriell effekt mot følsomme grampositive bakterier. Telavancin hemmer biosyntese av celleveggen ved å binde seg til utgangsstoffene for peptidoglykan sent i prosessen, inkludert lipid II, og forhindrer polymerisering av utgangsstoffene til peptidoglykan og påfølgende kryssbinding. Telavancin binder seg også til bakteriens membraner og forårsaker depolarisering av membranpotensialet og en økning i membranpermeabiliteten som fører til hemming av protein-, RNA- og lipidsyntese.

Resistensmekanismer

S. aureus som har høyt resistensnivå overfor antibakterielle midler av typen glykopeptid er ikke følsom overfor telavancin. Det er ingen kjent kryssresistens mellom telavancin og andre antibiotikaklasser som ikke er glykopeptid.

Brytningspunkter

Brytningspunkter for laveste inhiberende konsentrasjon (MIC) er som følger:

Patogen	MIC (mikrogram/ml)
<i>S. aureus</i> (inkludert meticillinresistente stammer)	≤0,12

Mikrobiologisk følsomhet

Prevalensen av oppnådd resistens kan variere geografisk og over tid for selekterte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig skal det søkes råd hos ekspert når lokal prevalens av resistens er slik at nytten av legemidlet er diskutabel, i hvert fall for enkelte infeksjoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt av telavancin mot MSSA og MRSA hos pasienter med nosokomial pneumoni, inkludert ventilatorsassosiert pneumoni, ble vist i to randomiserte, kontrollerte studier med 751 pasienter som fikk telavancin. Til tross for følsomhet *in vitro*, er det ikke tilstrekkelige kliniske data til å kunne fastslå effektpotensialet av telavancin ved infeksjoner forårsaket hGISA/GISA.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med telavancin i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved nosokomial pneumoni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Telavancin viser lineær farmakokinetikk ved doser opp til 15 mg/kg administrert som en daglig 60-minutters intravenøs infusjon i 7 dager hos friske frivillige. Ved 10 mg/kg administrert som én daglig 1-times (t_{maks}) infusjon, øker gjennomsnittlig (SD) maksimalkonsentrasjon av telavancin (C_{maks}) ved "steady state" til 108 (26) mikrogram/ml som deretter faller til laveste verdi på 8,55 (2,84) mikrogram/ml (C_{24}). Gjennomsnittlig (SD) AUC_{0-24} er 780 (125) mikrogram.time/ml.

Telavancin har et lite distribusjonsvolum. Ved en dose på 10 mg/kg, er gjennomsnittlig V_{ss} 133 (SD 24) ml/kg etter gjentatt dosering, noe som tilsvarer en verdi på ca. 10 liter for en person som veier 75 kg. Disse dataene tyder på at telavancin ikke distribueres i betydelig grad. Telavancin er et virkestoff med lav clearance, med gjennomsnittlig (SD) clearance på 13,1 (2,0) ml/time/kg hos personer med normal nyrefunksjon, noe som tilsvarer total clearance på ca. 1 liter/time hos en person som veier 75 kg. Sammen med lav V_{ss} gir dette en $t_{1/2}$ på ca. 8 timer.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for telavancin ved "steady state" hos friske, voksne personer var ca. 133 ml/kg.

Human plasmaproteinbinding er ca. 90 %, hovedsakelig til serumalbumin.

Ved en dose på 10 mg/kg i 3 påfølgende dager til friske frivillige utsatt for bronkioalveolær lavage, var konsentrasjonsforholdet mellom væsken i lungeepitelet/plasma mellom 0,050 og 0,121 i en periode på 4–24 timer etter infusjonsstart. Det ble observert høyere konsentrasjoner i alveolære makrofager med forhold som varierte mellom 0,360 (ved 4 timer) og 6,67 (ved 24 timer). Studier *in vitro* har vist at telavancin beholdt full aktivitet ved tilstedeværelse av pulmonal surfaktant.

Biotransformasjon

Studier *in vitro* har vist at CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 og 4F12 kan metabolisere telavancin, og resulterer i hydroksylering ved posisjon 7, 8 og 9 av 2-(dekylamin)etylsidekjeden i telavancin.

I en studie av massebalanse hos menn ved bruk av radiomerket telavancin, ble det identifisert tre hydroksylerte metabolitter hvorav den dominerende metabolitten (THR-651540) utgjorde <10 % av radioaktiviteten i urin og <2 % av radioaktiviteten i plasma.

Hos friske unge voksne ble tre hydroksylerte metabolitter identifisert etter infusjon av telavancin. AUC for den dominerende metabolitten utgjorde ca. 2-3 % av AUC for telavancin.

Eliminasjon

Telavancin utskilles hovedsakelig via nyrene hos mennesker. Etter infusjon av radiomerket telavancin til friske unge voksne, ble ca. 76 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urin, og mindre enn 1 % av dosen ble gjenfunnet i fæces (oppsamlet i opptil 9 dager) basert på total radioaktivitet. Telavancin utskilles hovedsakelig uforandret og dette utgjør ca. 82 % av den totale mengden som gjenfinnes i urinen etter 48 timer. Eliminasjonshalveringstiden hos personer med normal nyrefunksjon er ca. 8 timer.

Fordi utskillelsen primært skjer via nyrene, er dosejustering nødvendig hos pasienter med kreatininclearance 30-50 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for telavancin mellom friske eldre og friske unge personer. Analyse av populasjonsfarmakokinetiske data viste heller ikke noen relevant effekt av alder på farmakokinetikken. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos eldre pasienter, bortsett fra ved kreatininclearance 30-50 ml/minutt (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pediatrike pasienter

Telavancins farmakokinetikk hos pasienter <18 år er ikke fastlagt (se pkt. 4.2).

Kjønn

Det er ikke observert klinisk signifikante kjønnsrelaterte forskjeller i telavancins farmakokinetikk. Dosejustering er derfor ikke nødvendig basert på kjønn.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske parametre (gjennomsnittlig (SD)) etter administrering av én enkeltdose telavancin på 7,5 mg/kg hos frivillige med varierende nyrefunksjon er gitt nedenfor.

	Grad av nedsatt nyrefunksjon				
	Normal	Lett	Moderat	Alvorlig	ESRD ^a
CrCl (ml/minutt) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	Ikke relevant
C _{maks} (mikrogram/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (mikrogram·t/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (t)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/t/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD= terminal nyresykdom kontrollert ved hemodialyse.

^b Gjennomsnittlig kreatininclearance ved baseline som beregnet ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen.

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til telavancin ble evaluert i 2 kliniske, farmakologiske studier hos friske personer med normal nyrefunksjon og hos personer med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Begge studiene viste at arealet under kurven (AUC) for telavancin, men ikke maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}), øker med redusering av nyrefunksjonen. Forandringer i AUC er kun klinisk relevante hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Den samme dosen på 10 mg/kg/24. time kan derfor brukes hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, bør dosen reduseres til 7,5 mg/kg/24. time for å sikre sammenlignbar eksponering.

Anbefalinger for dosejustering er gitt i pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

Telavancins farmakokinetikk hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) etter administrering av én enkeltdose telavancin på 10 mg/kg tilsvarte den som er observert hos personer med normal leverfunksjon. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Telavancins farmakokinetikk er ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Overvektige pasienter

Kroppsmasseindeks (BMI) ved baseline ble påvist å påvirke farmakokinetikken til telavancin i den farmakokinetiske populasjonsanalysen hos friske (infeksjonsfrie) voksne. Eksponering for telavancin øker med økende BMI. For hver økning i BMI med 10 enheter, anslås det at plasmaeksponering vil øke med opptil 25 %. En dosejustering skal utføres hos overvektige pasienter med BMI >30 kg/m² (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Telavancinpreparatet som inneholder hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks (HP-beta-CD), ga bivirkninger i dyrestudier ved plasmakonsentrasjoner tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk.

Lever, nyre, makrofager og testikkel ble funnet å være målorganet for toksisitet hos dyr. Behandling i 13 uker eller mer førte til reversibel degenerering/nekrose av hepatocytter samtidig med økte nivåer av ASAT og ALAT i serum hos rotte og hund.

Effekter i nyrene oppstod etter dosering i minst 4 uker og var en kombinasjon av tubulær skade i nyrene og vakuolisering av tubulært epitel. Den tubulære skaden var karakterisert ved degenerering og nekrose av celler i proksimale tubuli, og var forbundet med økte verdier av ureanitrogen (BUN) og kreatinin i blodet som nådde et maksimum på 2 ganger kontrollverdiene ved de høyeste dosene. De tubulære skadene var reversible, men alle dyr var ennå ikke fullt restituert 4 uker etter avsluttet behandling.

Vakuolisering av tubulært epitel var en vanlig observasjon hos dyr behandlet med legemidlet telavancin og med vehikkelet (HP-beta-CD). Ved høyere doser eller lengre behandlingsvarighet oppstod også vakuolisering av urotelet i blæren. Vakuolisering var ikke forbundet med nedsatt nyrefunksjon, men var ikke reversibel etter 4 ukers restitusjon. Vakuolisering anses som en cytoprotektiv hendelse som forventes å reversere med samme halveringstid som omsetningstiden for proksimale tubuliceller. Innholdsstoffet hydroksypropylbetadeks i forholdet 1:10 i formuleringen reduserer insidens og alvorlighetsgrad av endringer forårsaket av telavancin og reduserer telavancins glykopeptidliggende toksisitet.

Systemisk makrofag hypertrofi og -hyperplasi forekom hos rotte og hund i mange av organsystemene som vanligvis har makrofager. Det ble vist at makrofagene inneholdt telavancin og HP-beta-CD.

Gentoksisitet ble vurdert med et standardutvalg av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Studiene ga ingen holdepunkter for gentoksisk potensial av telavancin.

Etter 13-ukers behandling ble det sett reversibel testikulær tubulær degenerering i testiklene hos rotte. I fertilitetsstudier med hannrotte, ble det etter 10-ukers intravenøs administrering av telavancin vist reduksjon i spermiemotiliteten og antall spermier i bitestiklene, samt økt frekvens av unormale spermier. Fertiliteten hos hanner ble ikke påvirket. I en annen studie ble 6-ukers dosering forbundet med frie testikulære kjønnceller i bitestiklene, noe som indikerer testikkelskader, og effekter på spermens kvalitet og kvantitet ble observert. Begge effektene var reversible etter en 8 ukers restitusjonsperiode. Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent (se pkt. 4.6).

Hos rotte og hund ble det også sett vakuolisering av tubulære epitelceller i bitestiklene, og dette ble ikke reversert etter en 4 ukers restitusjonsperiode. Vakuolisering anses som en cytoprotektiv hendelse som ikke er forbundet med nedsatt funksjon.

Det ble observert misdannelser av tær og lemmer i embryo- og fosterutviklingsstudier med rotte, kanin og minigris. I embryo- og fosterutviklingsstudier med rotte ble det observert utvidelse av de laterale ventriklene i hjernen i høydosegruppen. Disse studiene på pre- og postnatal utvikling viste en økning i antall dødfødte unger (se pkt. 4.3).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksypropylbetadeks: forholdet mellom telavancin og hydroksypropylbetadeks er 1:10 (w/w).
Mannitol (E 421)
Natriumhydroksid (til justering av pH) (E 524)
Saltsyre (til justering av pH) (E 507)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for pulver i salgspakning: 4 år

Holdbarhet for rekonstituert konsentrat: Rekonstituert konsentrat skal fortynnes umiddelbart etter tillaging.

Holdbarhet for fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnede oppløsningen i infusjonsposen er vist i 24 timer i kjøleskap (2–8 °C).

Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider brukerens ansvar, og bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver i salgspakning

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Hetteglasset oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert eller fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I klare hetteglass med gummipropp og avrivbar hette i aluminium/plast.

Pakningsstørrelser:

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 x 30 ml hetteglass med 250 mg telavancin

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 x 50 ml hetteglass med 750 mg telavancin

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret må rekonstitueres og det oppnådde konsentratet må umiddelbart fortynnes ytterligere til bruksferdig oppløsning.

Kun til engangsbruk.

Tilberedning av rekonstituert konsentrat

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Innholdet i hetteglasset med 250 mg telavancin må rekonstitueres i 15 ml med enten glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for å få en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml (totalvolum på ca. 17 ml).

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Innholdet i hetteglasset med 750 mg telavancin må rekonstitueres i 45 ml med enten glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for å få en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml (totalvolum på ca. 50 ml).

Hetteglasset kastes hvis det ikke er vakuum som suger fortynningsmidlet inn i hetteglasset.

Til rekonstituering av VIBATIV må det brukes aseptiske teknikker. Etter tilsetning av enten glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)

injeksjonsvæske blandes innholdet i hetteglasset for å fremme rekonstitueringen ved å rotere det forsiktig.

Rekonstitueringstid er maksimalt 5 minutter for hetteglasset som inneholder 250 mg og maksimalt 10 minutter for hetteglasset som inneholder 750 mg.

Blandingen fortsettes inntil innholdet i hetteglasset er fullstendig oppløst og det ikke er synlige partikler.

Utseende av rekonstituert konsentrat

Rekonstituert VIBATIV-konsentrat er en klar, fargeløs til svakt rosa oppløsning. Det kan dannes skum under rekonstitueringen, men dette vil forsvinne når hetteglasset står.

Tilberedning av ferdig fortynnet oppløsning til infusjon

Rekonstituert konsentrat må fortynnes ytterligere før administrering.

Følgende formel kan brukes til beregning av volumet av rekonstituert VIBATIV-konsentrat som er nødvendig for tilberedning av en dose:

Telavancindose (mg) = 10 mg/kg (eller 7,5 mg/kg) × pasientens vekt (i kg)

Volum av rekonstituert konsentrat (ml) = telavancindose (mg) / 15 (mg/ml)

Ved doser på 150-800 mg, må egnet volum av rekonstituert konsentrat fortynnes ytterligere i 100-250 ml før infusjon. Doser på <150 mg og >800 mg bør fortynnes ytterligere i et volum som gir en sluttkonsentrasjon på 0,6-8 mg/ml. Egnede infusjonsoppløsninger er: glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller Ringer-laktat injeksjonsvæske. Fortynningen må gjøres under aseptiske forhold.

Oppløsningen bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen bør kun brukes hvis den er klar og uten partikler.

Destruksjon

Eventuell ubrukt oppløsning kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/11/705/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. september 2011

Dato for siste fornyelse: 26. mai 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med nasjonale legemiddelmyndigheter om form og innhold i en godkjent Veiledning til helsepersonell fra før legemidlet markedsføres.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at leger som forventes å forskrive eller bruke Vibativ har fått opplæringsmateriell for helsepersonell som inneholder følgende:

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning til helsepersonell

Veiledningen til helsepersonell skal inneholde følgende viktig informasjon:

- Ved bruk av Vibativ er det risiko for nefrotoksisitet, inkludert økt risiko for dødsfall hos pasienter med eksisterende akutt nyresvikt. Vibativ er derfor kontraindisert hos pasienter med eksisterende akutt nyresvikt og hos pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt, inkludert

- pasienter som gjennomgår hemodialyse. Vibativ bør brukes med forsiktighet sammen med andre nefrotoksiske legemidler.
- Nytte/risikoforholdet for indikasjonen kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner ble vurdert som negativ av EUs vitenskapelige legemiddelkomité (CHMP). Vibativ bør derfor ikke brukes ved denne eller andre indikasjoner som ikke er godkjent.
 - Pasientens nyrefunksjon bør vurderes og overvåkes, og startdose og dosejusteringer bør beregnes ut fra kreatininclearance.
 - Det er en potensiell risiko for teratogenitet, og Vibativ er kontraindisert under graviditet. Graviditet bør utelukkes hos kvinner i fertil alder før administrering av telavancin, og kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling.
 - Hensikt med og bruk av merkelappen med forskrivningssjekkliste som er inkludert i legemiddelpakningen for å dokumentere graviditetsstatus før administrering.
 - Forekomst og hensikt med graviditetsregisteret og detaljer om hvordan pasienter skal føres inn i registeret.
 - Det er fare for QTc-forlengelse, og Vibativ bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.
 - Det er risiko for infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert rødhet på overkroppen (reaksjoner som ligner ”red man”-syndrom).
 - Risiko for ototoksitet er fastslått, og pasienter som utvikler ototoksiske tegn eller symptomer eller pasienter som får andre legemidler med ototoksisk potensial bør evalueres og overvåkes nøye.
 - Helsepersonell bør være kjent med at administrering av Vibativ kan interferere med visse laboratorietester for koagulasjon og med kvalitativ og kvantitativ bestemmelse av protein i urin.
 - Behovet for å veilede pasientene om viktige risikofaktorer forbundet med behandling med Vibativ og om nødvendige forsiktighetsregler ved bruk av Vibativ.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at ved markedsføring av Vibativ skal alle leger som forventes å forskrive eller bruke Vibativ ha fått et direkte helsepersonellbrev med informasjon som er vedlagt CHMPs evalueringsrapport. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for å bli enig med nasjonale legemiddelmyndigheter om en plan for utsending av helsepersonellbrev i de landene brevet skal distribueres

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
En retrospektiv studie med skjematisk gjennomgang av sikkerheten etter markedsføring (post authorisation safety study, PASS) skal gjennomføres for ytterligere å beskrive bivirkningsprofilen for telavancin ved klinisk bruk. Informasjon som skal registreres inkluderer data vedrørende nedsatt nyrefunksjon, dødsfall (med vurdering av årsakssammenheng), hjertesykdom, lever- og galleveissykdommer, tinnitus og tap av hørsel, ved bruk i henhold til preparatomtalen og ved bruk utenfor indikasjonsområdet. Endelig protokoll for innhenting av sikkerhetsinformasjon etter markedsføring skal sendes til CHMP innen 30. april 2014. Antall pasienter som inkluderes vil bli sendt med PSURs. Intermediære analyseresultater skal sendes fra og med mai 2015. Endelige resultater av studien og reevaluering av nytte/risikoforhold for Vibativ skal sendes til CHMP senest 31. desember 2017.	Endelige resultater av studien innen 31. desember 2017
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fortsette å følge opp bruken av telavancin og mikrobiologisk resistens som for andre legemidler, gjennom langtids resistensoppfølgingsprogram. Minst 10 000 Gram-positive prøver pr. år skal inkluderes i studien fra oppfølgingsnettverket i Europa, USA, Latin-Amerika og Asia-Stillehavsområdet. Resultatene skal rapporteres til CHMP årlig, og den endelige rapporten skal sendes senest 31. mai 2017.	Endelige resultater av studien innen 31. mai 2017

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
telavancin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 250 mg telavancin (som hydroklorid).
Etter rekonstituering inneholder hver ml 15 mg telavancin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hydroksypropylbetadeks
Mannitol (E 421)
Natriumhydroksid (E 524)
Saltsyre (E 507)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
250 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/705/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
telavancin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 750 mg telavancin (som hydroklorid).
Etter rekonstituering inneholder hver ml 15 mg telavancin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hydroksypropylbetadeks
Mannitol (E 421)
Natriumhydroksid (E 524)
Saltsyre (E 507)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
750 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/705/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

VIBATIV 250 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

VIBATIV 750 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

telavancin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva VIBATIV er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VIBATIV
3. Hvordan du bruker VIBATIV
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VIBATIV
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VIBATIV er, og hva det brukes mot

VIBATIV inneholder virkestoffet telavancin som er et antibiotikum i gruppen kalt glykopeptider. VIBATIV brukes til behandling av voksne personer med infeksjoner i lungene som har oppstått under opphold på sykehus, inkludert pasienter i respirator, når det er påvist eller det mistenkes at disse infeksjonene er forårsaket av bakterier som kalles meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Det brukes kun når telavancin kan drepe bakteriene som forårsaker disse infeksjonene. VIBATIV kan kun brukes når det ikke finnes andre passende antibiotika.

Dersom du også har andre typer bakterier som forårsaker infeksjonen, kan det hende at legen også vil forskrive andre antibiotika i tillegg til VIBATIV.

2. Hva du må vite før du bruker VIBATIV

Bruk ikke VIBATIV

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor telavancin eller et av de andre innholdsstoffene i VIBATIV (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har alvorlige nyreproblemer eller får dialyse.
- dersom du er gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker VIBATIV

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- dersom du har nyreproblemer. Det kan hende at legen din vil gi deg en lavere dose VIBATIV og følge deg tettere opp under behandlingen. Alternativt kan det hende at legen bestemmer at du ikke kan bruke dette legemidlet.- dersom du har økt risiko for å utvikle nyresykdom eller du bruker andre legemidler som kan påvirke nyren din. Legen vil informere deg dersom dette gjelder deg og vil kanskje følge deg tettere opp under behandlingen. |
|--|

- dersom du får en hudreaksjon på legemidlet. Det kan hende at legen din vil justere infusjonshastigheten.
- dersom du er allergisk overfor antibiotika, slik som vankomycin. Informer legen umiddelbart hvis dette er tilfelle.
- dersom du lider av hjertesykdom. Informer legen umiddelbart hvis dette er tilfelle.
- dersom du opplever en forandring i hørselen. Informer legen umiddelbart hvis dette er tilfelle. Det kan hende at legen din vil følge deg opp med tanke på hørselen din under behandlingen. Øresus og døvhets er mulige bivirkninger.
- Selv om antibiotika, inkludert VIBATIV, stanser veksten av visse bakterier, kan andre bakterier og sopp fremdeles vokse. Dette kalles overvekst. Legen din vil følge deg opp med tanke på mulige infeksjoner og om nødvendig gi deg behandling.
- dersom du får diaré under behandlingen eller kort tid etterpå, informer legen umiddelbart. Ikke ta legemidler mot diaré uten først å diskutere dette med legen din.
- dersom du har mer enn én infeksjon. Legen vil gi deg den nødvendige behandlingen.

Barn og ungdom

Telavancin skal ikke brukes hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og VIBATIV

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Telavancin kan påvirke visse laboratorieprøver som måler hvordan blodet ditt leverer seg. Prøveresultatene kan tyde på dårlig blodlevring, selv om det ikke er tilfelle. Informer legen din om at du bruker VIBATIV.

Telavancin kan påvirke visse laboratorieprøver som måler mengden protein i urinen. Informer legen din om at du bruker VIBATIV.

Graviditet og amming

Telavancin må ikke gis til gravide kvinner. Informer legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen med VIBATIV.

Det er ikke kjent om telavancin går over i morsmelk hos mennesker. Rådfør deg med legen før du ammer barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

VIBATIV kan forårsake bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, forvirring og tåkesyn, noe som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i VIBATIV

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker VIBATIV

Du vil vanligvis få VIBATIV av en lege eller en sykepleier.

Dosen avhenger hvor mye du veier. Dosen for voksne (18 år eller eldre) er 10 milligram (mg) for hver kilo (kg) kroppsvekt, gitt én gang om dagen. Denne dosen gis som en infusjon (drypp inn i en blodåre) over en periode på ca. 60 minutter.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon eller er overvektig, kan det hende at dosen reduseres.

En behandlingskur varer vanligvis i 7–21 dager. Det er legen din som bestemmer hvor lenge du skal behandles.

Dersom du tar for mye av VIBATIV

Dersom du får for mye VIBATIV, øker sannsynligheten for at du opplever følgende bivirkninger: smaksforstyrrelser, kvalme, oppkast, reaksjoner på infusjonsstedet, hodepine, utslett, rødhet og varme i huden på overkroppen. Hvis dette skjer stoppes infusjonen av telavancin og legen vil kontrollere at nyrene dine fungerer som de skal.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan VIBATIV forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

VIBATIV kan gi følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- smaksforstyrrelser
- kvalme

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- soppinfeksjoner
- søvnløshet
- hodepine, svimmelhet
- forstoppelse, diaré, oppkast
- økt mengde leverenzymmer i blodet
- kløe, utslett
- nyresykdom, unormale verdier i nyrefunksjonstester, skummende urin
- tretthet, frysninger

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- bakterieinfeksjon i tarmen, urinveisinfeksjon
- blodmangel (anemi), endret antall hvite blodceller, endret antall blodplater
- allergiske reaksjoner
- nedsatt appetitt, endrede verdier av glukose i blodet, endrede verdier av kalium og magnesium i blodet
- rastløshet, angst, forvirring, depresjon
- tap av smakssans, migrene, unormal berøringssans, endret luktesans, søvnighet, skjelvinger
- øyeirritasjon, tåkesyn
- ringelyd i ørene
- brystmerter, hjertesvikt, unormal hjerterytme eller hjerteslag
- hetetokter, høyt eller lavt blodtrykk, betennelse i en blodåre
- kortpustethet, hikke, nesetetthet, sår hals
- magesmerter, munntørrehet, fordøyelsesbesvær, oppblåsthet, nummenhet i munnen
- leverbetennelse
- rødhet i huden, hevelser i ansiktet, svetting, elveblest
- leddsmarter, ryggsmarter, muskelkramper, muskelsmerter
- smertefull vannlating, blod i urinen, små mengder urin, hyppig vannlating, unormal urinlukt
- mangel på energi, irritasjon på infusjonsstedet, uvelhet, ubehag i brystet, væskeopphopning i beina, smerter, feber, rødhet på overkroppen
- unormale verdier i tester av blodlevringen

Sjeldne: kan forekomme opptil 1 av 1000 personer

- døvhhet

Ikke kjent: hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi). De første tegnene på en alvorlig allergisk reaksjon kan omfatte hevelser i ansiktet og/eller svelg og/eller pusteproblemer. Dersom slike symptomer oppstår må du informere lege eller sykepleier umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer VIBATIV

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke VIBATIV etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter ”Utl.dato:”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C).

Hetteglasset oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av VIBATIV

- Hvert hetteglass inneholder 250 mg eller 750 mg telavancin (som hydroklorid). Etter rekonstituering inneholder hver ml med konsentrert oppløsning 15 mg telavancin.
- Andre innholdsstoffer er hydroksypropylbetadeks, mannitol (E 421), natriumhydroksid (E 524) (til justering av pH) og saltsyre (E 507) (til justering av pH).

Hvordan VIBATIV ser ut og innholdet i pakningen

VIBATIV pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning finnes som 30 ml eller 50 ml klare hetteglass med gummipropp, forsegling av aluminium og avrivbar plasthette. Hetteglasset inneholder et hvitt til svakt rosa pulver.

Pakningsstørrelser:

Ett 30 ml hetteglass med 250 mg telavancin

Ett 50 ml hetteglass med 750 mg telavancin

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell:

Administrasjonsmåte

VIBATIV må rekonstitueres og deretter ytterligere fortynnes før administrering intravenøst via en egen infusjonslinje eller via en Y-kobling i løpet av en periode på 60 minutter. Bolusinjeksjoner må ikke administreres.

Følgende formel kan brukes til beregning av volumet av det rekonstituerte VIBATIV-konsentratet som er nødvendig for tilberedning av en dose:

Telavancindose (mg) = 10 mg/kg (eller 7,5 mg/kg) × pasientens vekt (i kg)

Volum av rekonstituert konsentrat (ml) = telavancindose (mg) / 15 (mg/ml)

Uforlikeligheter

Da uforlikelighetsstudier ikke er utført, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Holdbarhet

Holdbarhet for rekonstituert konsentrat: Rekonstituert konsentrat skal fortynnes umiddelbart etter tilberedning.

Holdbarhet for fortynnet oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnede oppløsningen i infusjonsposen er vist i 24 timer i kjøleskap (2–8 °C). Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider brukerens ansvar, og bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret må rekonstitueres, og det resulterende konsentratet må umiddelbart fortynnes ytterligere før bruk.

Tilberedning av rekonstituert konsentrat (hetteglass med VIBATIV 250 mg)

Innholdet i hetteglasset med 250 mg telavancin må rekonstitueres i 15 ml med enten glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for å få en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml (totalvolum på ca. 17 ml).

Tilberedning av rekonstituert konsentrat (hetteglass med VIBATIV 750 mg)

Innholdet i hetteglasset med 750 mg telavancin må rekonstitueres i 45 ml med enten glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske for å få en konsentrasjon på ca. 15 mg/ml (totalvolum på ca. 50 ml).

Hetteglasset kastes hvis det ikke er vakuum som suger fortynningsmidlet inn i hetteglasset.

Til rekonstituering av VIBATIV må det brukes aseptiske teknikker. Etter tilsetning av enten glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, blandes innholdet i hetteglasset for å fremme rekonstitueringen ved å rotere det forsiktig.

Rekonstitueringstid er vanligvis maksimalt 5 minutter for hetteglasset som inneholder 250 mg. Rekonstitueringstid er vanligvis maksimalt 10 minutter for hetteglasset som inneholder 750 mg. Blandingen fortsettes inntil innholdet i hetteglasset er fullstendig oppløst og det ikke er synlige partikler.

Utseende av rekonstituert konsentrat

Rekonstituert VIBATIV-konsentrat er en klar, fargeløs til svakt rosa oppløsning. Det kan dannes skum under rekonstitueringen, men dette vil forsvinne når hetteglasset står.

Tilberedning av ferdig fortynnet oppløsning til infusjon

Rekonstituert konsentrat må fortynnes ytterligere før administrering.

Ved doser på 150-800 mg, må egnet volum av rekonstituert konsentrat fortynnes ytterligere i 100-250 ml før infusjon. Doser på <150 mg og >800 mg bør fortynnes ytterligere i et volum som gir en sluttkonsentrasjon på 0,6-8 mg/ml. Egnede infusjonsoppløsninger er: glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller Ringer-laktat injeksjonsvæske til en sluttkonsentrasjon på 0,6–8 mg/ml. Fortynningen må gjøres under aseptiske forhold.

Oppløsningen bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen bør kun brukes hvis den er klar og uten partikler.

Destruksjon

Kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.