

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 250 mg telawancyny (w postaci chlorowodorku).

VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 750 mg telawancyny (w postaci chlorowodorku).

Po rozpuszczeniu, każdy mililitr zawiera 15 mg telawancyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Cała lub rozdrobniona bryłka w kolorze białym do jasnoróżowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VIBATIV wskazany jest w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc (w tym również respiratorowego zapalenia płuc) u dorosłych, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że jest ono wywołane przez metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Produkt VIBATIV należy stosować jedynie wtedy, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że inne leczenie nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecany schemat dawkowania to 10 mg/kg mc., raz na 24 godziny, przez 7 do 21 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować dawkę telawancyny odpowiednią do ich masy ciała oraz czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy zmodyfikować dawkę na podstawie obliczonego lub zmierzonego klirensu kreatyniny, zgodnie z poniższą tabelą. U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności nerek należy w trakcie leczenia zmodyfikować dawkowanie, zgodnie z poniższą tabelą, na podstawie obliczonego lub zmierzonego klirensu kreatyniny.

Klirens kreatyniny* (ml/min)	Schemat dawkowania
>50	10 mg/kg mc. co 24 godziny
30–50	7,5 mg/kg mc. co 24 godziny

* Obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta.

Stosowanie u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub u pacjentów, u których klirens kreatyniny <30 ml/min, w tym również u pacjentów poddawanych hemodializie, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Lekkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę telawancyny. Dla tego podczas stosowania telawancyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym nie ma konieczności modyfikacji dawki. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh). Dlatego należy zachować ostrożność stosując telawancynę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci otyli

Pacjenci otyli (zdefiniowani jako mający BMI >30 kg/m²) powinni otrzymywać telawancynę w zmniejszonej dawce 7,5 mg/kg mc. raz na 24 godziny (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego VIBATIV u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Przed podaniem produktu VIBATIV należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć. Produkt VIBATIV należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 60 minut, przez odrębny przewód do infuzji lub łącznik typu Y. Nie podawać w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (*bolus*). Instrukcja dotycząca rozpuszczenia i rozcieńczania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tj. klirens kreatyniny (CrCl) <30 ml/min, w tym również u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.4).

Ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych, u pacjentów z istniejącą uprzednio ostrą niewydolnością nerek otrzymujących telawancynę, ryzyko śmiertelności było zwiększone. W grupie otrzymującej telawancynę śmiertelność ze wszystkich powodów wynosiła 32/73(44%), a w grupie otrzymującej wankomycynę - 16/64 (25%), podczas gdy u pacjentów bez ostrej niewydolności nerek w momencie rozpoczęcia badania śmiertelność wynosiła 118/678 (17%) w grupie otrzymującej telawancynę, a 124/688 (18%) w grupie otrzymującej wankomycynę. Z tego względu zastosowanie telawancyny u pacjentów z uprzednio stwierdzoną ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Działania niepożądane dotyczące nerek

We wszystkich badaniach klinicznych [dotyczących szpitalnego zapalenia płuc i powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (cSSTI – ang. complicated skin and soft tissue infections)] działania niepożądane dotyczące nerek zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących telawancynę niż u pacjentów otrzymujących wankomycynę (odpowiednio 3,8% vs. 2,2%). U każdego pacjenta otrzymującego telawancynę należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy oraz objętość wydalanego moczu w celu wykrycia skąpomoczu lub bezmoczności) codziennie, co najmniej przez okres pierwszych 3 do 5 dni trwania leczenia i co 48 do 72 godzin w kolejnych dniach. Dawkę początkową oraz dawkę zmodyfikowaną w trakcie leczenia należy określić na podstawie obliczonego lub zmierzonego klirensu kreatyniny, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w punkcie 4.2. Jeżeli podczas trwania leczenia czynność nerek wyraźnie się pogorszy, należy ocenić korzyści z dalszego stosowania telawancyny.

Inne czynniki mogące zwiększyć ryzyko nefrotoksyczności

Należy zachować ostrożność przepisując VIBATIV pacjentom, którzy jednocześnie przyjmują leki o działaniu nefrotoksycznym, pacjentom z chorobami nerek lub współistniejącymi chorobami, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zaburzeń czynności nerek (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie).

Reakcje związane z podaniem infuzji

Podanie leków przeciwbakteryjnych z grupy glikopeptydów w szybkiej infuzji dożylniej wiązało się z występowaniem objawów zespołu „czerwonego człowieka”, w tym do zaczerwienienia górnej części ciała, pokrzywki, świądu lub wysypki (patrz punkt 4.8). Przerwanie lub zmniejszenie szybkości infuzji może spowodować ustąpienie tych reakcji. Wystąpienie reakcji związanych z podaniem infuzji można ograniczyć, podając dawkę dobową w infuzji trwającej 1 godzinę.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania telawancyny, notowano występowanie mogących zagrażać życiu reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na telawancynę należy przerwać terapię i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Notowano występowanie nadwrażliwości krzyżowej, w tym reakcji anafilaktycznej, u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła alergia na wankomycynę. Należy zachować ostrożność przepisując telawancynę pacjentom, u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości na wankomycynę. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na telawancynę, należy przerwać terapię i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wydłużenie odstępu QTc

Badanie kliniczne dotyczące wpływu na odstęp QTc telawancyny w dawkach 7,5 oraz 15 mg/kg mc., w porównaniu z samym rozpuszczalnikiem oraz z porównawczą substancją czynną (moksyflokscyna

w dawce 400 mg), wykazało, że podawanie dawki raz na dobę przez 3 kolejne dni powoduje wydłużenie odstępu QTcF, skorygowane o wartości otrzymane dla rozpuszczalnika, średnio o 4,1 i 4,5 milisekundy, w porównaniu do wzrostu o 9,2 milisekundy dla porównawczej substancji czynnej.

Należy zachować ostrożność stosując telawancynę u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT. Do badań klinicznych telawancyny nie zakwalifikowano pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, ze zdiagnozowanym wydłużonym odstępem QTc, zdekompensowaną niewydolnością serca lub ciężkim przerostem mięśnia lewej komory serca. Dlatego zaleca się ostrożność w stosowaniu telawancyny w tej grupie pacjentów

Ototoksyczność

Podobnie jak w przypadku innych glikopeptydów, donoszono o występowaniu ototoksyczności (głuchota i szumy uszne) u pacjentów leczonych telawancyną (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta w trakcie leczenia telawancyną wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń słyszenia lub zaburzeń ucha wewnętrznego, należy go dokładnie przebadać i kontrolować (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent otrzymuje telawancynę jednocześnie lub na przemian z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są ototoksyczne, należy go uważnie kontrolować, a w przypadku pogorszenia słuchu - ocenić korzyści ze stosowania telawancyny.

Nadkażenia

Stosowanie antybiotyków może sprzyjać nadmiernemu wzrostowi drobnoustrojów opornych na leczenie. Jeżeli w trakcie leczenia dojdzie do nadkażenia, należy podjąć stosowne środki.

Zapalenie jelita grubego oraz rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków

Zapalenie jelita grubego lub rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano w przypadku niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym telawancyny (patrz punkt 4.8). Może mieć przebieg od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby uwzględnić to rozpoznanie u pacjentów, u których występuje biegunka w trakcie, lub krótko po zakończeniu leczenia.

Jednoczesne stosowanie innych antybiotyków

Telawancyna działa wyłącznie na drobnoustroje Gram-dodatnie (informacje o spektrum działania przeciwbakteryjnego - patrz punkt 5.1). W zakażeniach mieszanych, w których podejrzewa się zakażenie drobnoustrojami Gram-ujemnymi i (lub) niektórymi bakteriami beztlenowymi, VIBATIV należy stosować jednocześnie z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

Szczególne grupy pacjentów

Z udziału w badaniach dotyczących szpitalnego zapalenia płuc wykluczono pacjentów ze stwierdzoną chorobą lub podejrzeniem choroby płuc jak ziarniniakowe choroby płuc, rak płuca lub inne złośliwe przerzuty do płuca, mukowiscydoza lub czynna gruźlica, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella pneumophila*, zapalenie opon mózgowych, zapalenie wsierdzia lub zapalenie kości i szpiku, oporny na leczenie wstrząs, zdefiniowany jako spadek ciśnienia skurczowego, mierzonego w pozycji leżącej, poniżej 90 mm Hg, utrzymujący się dłużej niż 2 godziny, z objawami zmniejszonej perfuzji lub zapotrzebowaniem na duże dawki sympatykomimetyków. Z badania wykluczono również pacjentów, z odstępem QTc >500 milisekund, z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zdekompensowaną niewydolnością serca lub odbiegającym od normy i nie dającym się korygować stężeniem we krwi jonów K⁺ lub Mg²⁺, z ciężką postacią neutropenii (całkowita liczba neutrofilów <500/mm³) lub takich, u których można się było spodziewać wystąpienia ciężkiej neutropenii ze względu na przebytą lub planowaną chemioterapię lub pacjentów zakażonych wirusem HIV, z liczbą komórek CD4 mniejszą niż 100/mm³ w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników, farmakokinetyka telawancyny nie zmieniała się znacząco podczas jednoczesnego podawania aztreonamu lub piperacyliny z tazobaktamem. Również farmakokinetyka aztreonamu oraz piperacyliny z tazobaktamem nie zmieniała się pod wpływem telawancyny. Biorąc pod uwagę ich właściwości farmakokinetyczne, nie oczekuje się interakcji z innymi antybiotykami beta-laktamowymi, klindamycyną, metronidazolem lub fluorochinolonami.

W badaniu klinicznym z midazolamem podawanym dożylnie wykazano, że wielokrotne podawanie telawancyny nie wpływało na farmakokinetykę midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4. Badania *in vitro* wskazują, że telawancyna nie będzie wpływać na klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez izoformy 1A2, 2C9, 2C19 oraz 2D6 cytochromu P450 (CYP). Ponieważ telawancyna wydalana jest przez nerki głównie w postaci niezmienionej, a różne enzymy CYP są w stanie ją metabolizować, nie oczekuje się istotnych interakcji z inhibitorami lub induktorami układu cytochromu P450.

Chociaż telawancyna nie zaburza krzepnięcia, wpływała na wyniki niektórych badań stosowanych do oceny procesu krzepnięcia krwi (patrz poniżej), jeśli były one wykonane z wykorzystaniem próbek pobranych w czasie od 0 do 18 godzin od momentu podania telawancyny pacjentowi otrzymującym lek co 24 godziny. Próbkę krwi do testów krzepliwości należy pobierać możliwie blisko terminu kolejnego podania telawancyny pacjentowi lub rozważyć użycie testu, na który nie wpływa stosowanie telawancyny.

Testy krzepliwości, na których wyniki wpływa telawancyna	Testy krzepliwości, na których wyniki nie wpływa telawancyna
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany	Czas krzepnięcia całkowitej krwi metodą Lee-White'a
Czas kaolinowo-kefalinowy	Agregacja płytek <i>ex vivo</i>
Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)	Oznaczenie czynnika Xa metodą chromogeniczną
Testy aktywności czynnika Xa wykorzystujące wykrzepianie	Funkcjonalne (chromogeniczne) oznaczenie czynnika X
	Czas krwawienia
	Oznaczenie stężenia D-dimerów
	Produkty degradacji fibryny

Badania kliniczne telawancyny nie wykazały zwiększonego ryzyka krwawień. Telawancyna nie wpływa na agregację płytek. Ponadto nie ma żadnych dowodów na nadkrzepliwość, a u zdrowych ochotników otrzymujących telawancynę występował prawidłowy poziom D-dimerów oraz produktów degradacji fibryny.

Telawancyna zmienia wyniki testu paskowego do oznaczania ilościowego białka w moczu, jak również wyniki metod barwnikowych do oznaczania jakościowego (np. czerwony molibdenian pirogolu). Telawancyna nie wpływa na metody oznaczania mikroalbumin, oparte na testach immunologicznych z zastosowaniem detekcji nefelometrycznej (mętność). Metody te mogą więc być stosowane do monitorowania stężenia białka w moczu podczas leczenia telawancyną. Do rutynowej kontroli czynności nerek zaleca się wykorzystanie pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy lub szacowanego klirensu kreatyniny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu VIBATIV w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak doświadczeń dotyczących stosowania telawancyny u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jeśli telawancyna ma być zastosowana u kobiety w wieku rozrodczym, należy przed rozpoczęciem leczenia ustalić, czy nie jest ona w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia telawancyną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy telawancyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach, dotyczących przenikania telawancyny do mleka. Podejmując decyzję o tym, czy kontynuować, czy przerwać karmienie piersią lub kontynuować, czy przerwać leczenie telawancyną, należy brać pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia telawancyną wynikające dla kobiety.

Płodność

Wykazano, że telawancyna wpływa na liczbę i jakość plemników u samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie odnotowano jednak wpływu na płodność, dobieranie się w pary lub wczesną embriogenezę. Nieznane jest ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić zawroty głowy, senność, splątanie oraz niewyraźne widzenie, a VIBATIV może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych trzeciej fazy z udziałem 1630 pacjentów (751 pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc i 929 z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich), otrzymujących telawancynę w dawce 10 mg/kg mc., występowanie działań niepożądanych zgłoszono u 47,3% pacjentów. U 5% pacjentów otrzymujących telawancynę przerwano leczenie w związku z wystąpieniem działań niepożądanych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi u >1% pacjentów) były: zakażenie grzybicze, bezsenność, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, świąd, wysypka, ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nietypowy mocz (spieniony mocz), zmęczenie i dreszcze.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w kolejności od najcięższych do najlżejszych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często:	zakażenia grzybicze
Niezbyt często:	zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie dróg moczowych

Zaburzeni krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:	niedokrwistość, leukopenia, trombocytemia, trombocytopenia, zwiększenie liczby eozynofili, zwiększenie liczby neutrofilów
-----------------	---

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość
Częstość nieznana*: anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hiperkaliemia, hipoglikemia, hipokaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność
Niezbyt często: pobudzenie, niepokój, stan splątania, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zaburzenia smaku
Często: ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często: brak smaku, migrena, parestezje, omamy węchowe, senność, drżenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: podrażnienie oka, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne
Rzadko: głuchota

Zaburzenia serca

Niezbyt często: dusznica bolesna, migotanie przedsionków, bradykardia, niewydolność zastoinowa serca, wydłużenie skorygowanego odstępu QT w elektrokardiogramie, kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, skurcz dodatkowy nadkomorowy, skurcz dodatkowy komorowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, czkawka, przekrwienie nosa, ból gardła i krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności
Często: zaparcia, biegunka, wymioty
Niezbyt często: ból brzucha, suchość w jamie ustnej, dyspepsja, wzdęcia, niedoczulica okolicy ust

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka
Niezbyt często: rumień, obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból stawów, ból pleców, skurcz mięśni, ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często:	ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, spieniony mocz (termin niższego poziomu kodowania)
Niezbyt często:	podwyższenie stężenia mocznika we krwi, bolesne oddawanie moczu, krwimocz, mikroalbuminuria, skąpomocz, częstomocz, zaburzenia czynności nerek, nietypowy zapach moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:	zmęczenie, deszcze
Niezbyt często:	osłabienie, reakcje w miejscu podania, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej pochodzenia innego niż sercowe, obrzęk kończyn, ból, gorączka, zespół „czerwonego człowieka”

Badania diagnostyczne

Niezbyt często:	zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego
-----------------	--

*Na podstawie doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieznanej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne określenie częstości ich występowania, dlatego określona jest ona jako częstość nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników, którzy otrzymywali dawkę 15 mg/kg mc. obserwowano większą częstość działań niepożądanych związanych z telawancyną: zaburzenia smaku, nudności, wymioty, rumień w miejscu podania, ból głowy, wysypka plamkowa i zespół „czerwonego człowieka”.

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie telawancyny i zastosować leczenie wspomagające, polegające na utrzymaniu przesączania kłębuszkowego oraz ścisłym monitorowaniu czynności nerek. Po podaniu pojedynczej dawki telawancyny 7,5 mg/kg mc. osobom z krańcową niewydolnością nerek, około 5,9% podanej dawki telawancyny było odzyskiwane w dializacie po 4 godzinach hemodializy. Brak jednak dostępnych danych dotyczących zastosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania.

W badaniu *in vitro* oceniano klirens telawancyny z zastosowaniem żylna-żylna hemofiltracji ciągłej (CVVH – ang. continuous venovenous haemofiltration). Telawancyna była usuwana podczas CVVH, a klirens telawancyny zwiększał się wraz ze zwiększaniem się ultrafiltracji. Niemniej jednak, w badaniach klinicznych nie oceniano skuteczności usuwania telawancyny podczas CVVH, dlatego też kliniczne znaczenie tych obserwacji oraz zastosowania CVVH w leczeniu przedawkowania nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki glikopeptydowe. Kod ATC: J01XA03.

Mechanizm działania

Telawancyna wykazuje zależne od stężenia działanie bakteriobójcze na wrażliwe bakterie Gram-dodatnie. Telawancyna hamuje biosyntezę ściany komórki bakterii poprzez wiązanie z prekursorami peptydoglikanu w późnym stadium biosyntezy, w tym z lipidem II, który zapobiega polimeryzacji prekursora do peptydoglikanu i późniejszemu sieciowaniu (ang. cross-linking). Telawancyna ponadto wiąże się z błonami komórek bakteryjnych i powoduje depolaryzację potencjału błonowego i zwiększenie przepuszczalność błony, co prowadzi do zahamowania syntezy białek, RNA oraz lipidów.

Mechanizm oporności

Szczepy *S. aureus* wykazujące dużą oporność na antybiotyki glikopeptydowe (GRSA), nie są wrażliwe na telawancynę. Nieznane są przypadki oporności krzyżowej pomiędzy telawancyną i innymi antybiotykami niebędącymi glikopeptydami.

Wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC):

Patogen	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (w tym szczepy oporne na metycylinę)	≤0,12

Wrażliwość mikrobiologiczna

Rozpowszechnienie nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od położenia geograficznego i czasu. Dlatego pożądane jest uzyskanie danych o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć rady ekspertów, jeśli lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa co najmniej w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność telawancyny w zakażeniach wywołanych przez MSSA i MRSA wykazano w dwóch randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, prowadzonych u 751 leczonych telawancyną pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym również z respiratorowym zapaleniem płuc. Pomimo wykazania wrażliwości w badaniach *in vitro*, brak wystarczających danych klinicznych oceniających możliwą skuteczność telawancyny w zakażeniach wywołanych przez hGISA (szczepy *S. aureus* charakteryzujące się heterogenną ekspresją oporności na glikopeptydy – ang. heterogeneous glycopeptide intermediate *S. aureus*) i GISA (szczepy *S. aureus* charakteryzujące się homogenną ekspresją oporności na glikopeptydy – ang. glycopeptide intermediate *S. aureus*).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań telawancyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wewnątrzszpitalnym zapaleniu płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Telawancyna wykazywała liniową farmakokinetykę po zastosowaniu dawek do 15 mg/kg mc., podawanych raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut, przez 7 dni. Średnie maksymalne stężenie (odchylenie standardowe SD) telawancyny (C_{max}) wynosi do 108 (26) µg/ml w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 10 mg/kg mc. na dobę w postaci infuzji trwającej 1 godzinę (t_{max}); stężenie to następnie zmniejsza się do minimalnej wartości 8,55 (2,84) µg/ml (C_{24h}). Średnia wartość (SD) AUC_{0-24} wynosi do 780 (125) µg·h/ml. Telawancyna ma małą objętość dystrybucji. Po zastosowaniu dawki 10 mg/kg mc. średnia wartość V_{ss} wynosiła od 133 (24) ml/kg po podaniu wielokrotnym, co odpowiadało wartościom około 10 litrów dla osoby o masie ciała wynoszącej 75 kg. Dane te wskazują, że telawancyna nie jest rozmieszczana w dużym stopniu. Telawancyna jest substancją czynną o małym klirensie – średni (SD) klirens u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi 13,1 (2,0) ml/h/kg, co odpowiada całkowitemu klirensowi około 1 l/h dla osoby o masie ciała 75 kg. W

połączeniu z małymi wartościami V_{ss} okres półtrwania wynosi około 8 godzin.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji telawancyny w stanie stacjonarnym u dorosłych zdrowych ochotników wynosiła około 133 ml/kg.

Stopień wiązania z białkami osocza ludzkiego wynosi około 90%, głównie z albuminami surowicy.

Po trzech kolejnych dniach podawania telawancyny w dawce 10 mg/kg mc. zdrowym ochotnikom, u których zastosowano płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, stosunek stężenia telawancyny w płynie wyścielającym pęcherzyki płucne do stężenia w osoczu mieścił się w przedziale od 0,050 do 0,121 w okresie od 4 do 24 godzin od chwili rozpoczęcia infuzji. Wyższy zakres stężeń, od 0,360 (po 4 h) do 6,67 (po 24 h) obserwowano w makrofagach pęcherzykowych. Badania *in vitro* wykazały, że telawancyna zachowuje pełną aktywność w obecności surfaktantu płucnego.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że telawancyna może być metabolizowana przez CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 oraz 4F12, w wyniku czego 2-(decylamino)etylowy łańcuch boczny telawancyny jest hydroksylowany w pozycjach 7, 8 i 9.

W badaniu farmakokinetycznym bilansu masy u mężczyzn, z zastosowaniem telawancyny znakowanej radioaktywnie, zidentyfikowano 3 metabolity powstałe w wyniku hydroksylacji z dominującym metabolitem (THR-651540), z których pochodzi <10% radioaktywności w moczu oraz <2% radioaktywności w osoczu.

U zdrowych dorosłych w młodym wieku, po podaniu telawancyny w infuzji, zidentyfikowano 3 metabolity powstałe w wyniku hydroksylacji. Około 2-3% wartości AUC telawancyny stanowiło AUC głównego metabolitu.

Wydalanie

Wydalanie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji telawancyny z organizmu człowieka. U zdrowych dorosłych w młodym wieku, po podaniu w infuzji znakowanej radioaktywnie telawancyny, około 76% podanej dawki było odzyskiwane w moczu i mniej niż 1% w kale (zbieranych do 9 dni), na podstawie radioaktywności całkowitej. Telawancyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej; w ciągu 48 godzin w moczu było odzyskiwane około 82% całkowitej dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi około 8 godzin.

Ponieważ wydalenie nerkowe stanowi główną drogę eliminacji, u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-50 ml/min konieczna jest modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce telawancyny pomiędzy zdrowymi osobami w podeszłym wieku a zdrowymi osobami młodymi. Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów nie wykazała wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne. Dlatego też nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-50 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka telawancyny u pacjentów poniżej 18 lat nie została ustalona. (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce telawancyny, związanych z płcią pacjenta. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania zależnie od płci.

Niewydolność nerek

W tabeli poniżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne [wartość średnia (odchylenie standardowe SD)] telawancyny, po podaniu pojedynczej dawki 7,5 mg/kg ochotnikom z różnym stopniem czynności nerek.

	Stopień zaburzenia czynności nerek				
	Czynność prawidłowa	Lekka niewydolność	Umiarkowana niewydolność	Ciężka niewydolność	Krańcowa niewydolność ^a
Klirens kreatyniny (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	Nie dotyczy
C _{max} (µg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (µg·h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,3 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/h/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a Krańcowa niewydolność nerek, ze stosowaniem hemodializy.

^b Średnia wartość początkowa klirensu kreatyniny obliczona ze wzoru Cockrofta-Gaulta.

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę telawancyny oceniano w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek oraz u osób z lekkimi do ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Obydwa badania zgodnie wykazywały, że zwiększa się pole pod krzywą (AUC) telawancyny, jednak bez wzrostu maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}), wraz ze zmniejszaniem się czynności nerek. Zmiany wartości AUC były klinicznie istotne jedynie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym dawka 10 mg/kg mc. na dobę może być stosowana u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek. W celu zapewnienia porównywalnego stopnia narażenia u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, dawkę należy zmniejszyć do 7,5 mg/kg mc. na dobę.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania można znaleźć w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg/kg mc. farmakokinetyka telawancyny u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg skali Child-Pugh) była podobna, jak u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia lekkiego lub umiarkowanego (patrz punkt 4.2). Nie oceniano farmakokinetyki telawancyny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh).

Pacjenci otyli

Stwierdzono, że w momencie rozpoczęcia badania wskaźnik masy ciała (BMI) wpływa na farmakokinetykę telawancyny w populacji analizy farmakokinetyki u zdrowych (bez zakażenia) osób dorosłych. Ekspozycja na telawancynę zwiększa się wraz ze wzrostem BMI. Szacuje się, że zwiększenie BMI o 10 jednostek powoduje zwiększenie ekspozycji w osoczu nawet o 25%. U pacjentów otyłych mających BMI >30 kg/m² należy dostosować dawkę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach produkt leczniczy zawierający telawancynę oraz hydroksypropylobetadeks (HP- β -CD) jako substancję pomocniczą, powodował działania niepożądane, gdy stężenia w surowicy mieściły się w tym samym zakresie jak podczas stosowania klinicznego co może mieć znaczenie w praktyce. Wykazano, że działanie toksyczne u zwierząt wywierane jest na takie narządy docelowe, jak wątroba, nerki i jądra, a także na makrofagi.

U szczurów i psów, leczenie trwające 13 tygodni lub dłużej powodowało przemijające zwyrodnienie lub martwicę hepatocytów, ze zwiększeniem się w surowicy aktywności AspAT i AlAT.

Wpływ na nerki występował po minimum 4 tygodniach podawania leku i polegał na uszkodzeniu oraz wakuolizacji nabłonka cewek nerkowych. Uszkodzenie cewek nerkowych polegało na degeneracji i obumieraniu komórek cewek proksymalnych i wiązało się ze wzrostem we krwi stężeń azotu mocznikowego (BUN) oraz kreatyniny, osiągających wartości 2-krotnie większe od stwierdzanych podczas stosowania największych dawek. Uszkodzenie cewek było przemijające, jednak jeszcze po 4 tygodniach od przerywania podawania leku nie wszystkie zwierzęta powróciły do pełnego zdrowia.

U zwierząt, którym podawano produkt leczniczy zawierający telawancynę lub sam rozpuszczalnik (HP- β -CD), często obserwowano wakuolizację nabłonka cewkowego. Podczas stosowania większych dawek lub podczas dłuższego leczenia, następowała również wakuolizacja nabłonka pęcherza moczowego. Wakuolizacja nie wiązała się z zaburzeniem czynności nerek, ale nie ustępowała po 4 tygodniach od powrotu do zdrowia. Uważa się, że wakuolizacja jest działaniem cytoprotekcyjnym i można się spodziewać, że będzie ustępować z takim samym okresem półtrwania, jak okres wymiany komórek cewek proksymalnych. Hydroksypropylobetadeks, znajdujący się w leku w stosunku 1:10, zmniejsza częstość występowania i ciężkość zmian powodowanych przez telawancynę oraz osłabia jej toksyczność związaną z glikopeptydową budową leku.

U szczurów i psów w wielu układach narządów, które fizjologicznie zawierają makrofagi, występowała układowa hipertrofia i hiperplazja makrofagów. Wykazano, że makrofagi zawierają telawancynę i HP- β -CD.

Genotoksyczność oceniano za pomocą standardowego zestawu badań *in vivo* i *in vitro*. Badania nie dostarczyły żadnego dowodu na działanie genotoksyczne telawancyny.

Po 13 tygodniach leczenia zaobserwowano przemijające zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach szczurów. W badaniach płodności, przeprowadzonych na samcach szczurów, po 10 tygodniach dożylnego podawania telawancyny obserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników, zmniejszoną liczbę plemników w najądrzu oraz zwiększoną liczbę nieprawidłowych plemników. Płodność samców nie uległa zmianie. W drugim badaniu, podawanie leku przez 6 tygodni wiązało się z występowaniem obumarłych gamet w najądrzu, co wskazuje na uszkodzenie jąder oraz obserwowano wpływ na jakość i liczebność plemników. Obydwa działania ustępowały po 8 tygodniach od przerywania podawania leku. Nie jest znane ryzyko dla ludzi (patrz punkt 4.6).

U szczurów i psów zaobserwowano również wakuolizację komórek nabłonkowych kanalików najądrza, lecz działanie to nie ustępowało po 4 tygodniach od przerywania podawania leku. Uważa się, że wakuolizacja jest działaniem cytoprotekcyjnym, które nie wiąże się z zaburzeniem czynności.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego, u szczurów, królików i świń miniaturowych obserwowano wady rozwojowe palców oraz kończyn. W badaniu dotyczącym rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w grupie otrzymującej dużą dawkę, obserwowano poszerzenie komór bocznych mózgu. Zwiększenie liczby szczeniąt martwo urodzonych obserwowano w badaniach przed- i pourodzeniowych (patrz punkt 4.3).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks; stosunek wagowy telawancyny do hydroksypropylobetadeksu wynosi 1:10 (w/w)

Mannitol (E421)

Sodu wodorotlenek (w celu zapewnienia odpowiedniego pH) (E524)

Kwas solny (w celu zapewnienia odpowiedniego pH) (E507)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności proszku w opakowaniu: 4 lata.

Okres ważności sporządzonego koncentratu: sporządzony koncentrat należy rozcieńczyć natychmiast po przygotowaniu.

Okres ważności produktu po rozcieńczeniu: wykazano, że roztwór przygotowany po rozpuszczeniu proszku oraz rozcieńczony roztwór przechowywany w butelce do infuzji, jest chemicznie i fizycznie stabilny podczas przechowywania przez 24 godziny w lodówce (2-8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, za czas przechowywania produktu gotowego do użycia odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek w opakowaniu

Przechowywać w lodówce (2-8°C). Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I, z gumowym korkiem i aluminiowo-plastikowym kapslem typu flip-off.

Wielkości opakowań:

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiołka 30 ml zawierająca 250 mg telawancyny

VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiołka 50 ml zawierająca 750 mg telawancyny

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem leku należy rozpuścić proszek, a powstały koncentrat niezwłocznie rozcieńczyć.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Sporządzanie koncentratu

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zawartość fiolki, zawierającej 250 mg telawancyny należy rozpuścić w 15 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) albo wody do wstrzykiwań, albo roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%); otrzymuje się koncentrat o stężeniu około 15 mg/ml (całkowita objętość – około 17 ml).

VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zawartość fiolki, zawierającej 750 mg telawancyny należy rozpuścić w 45 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) albo wody do wstrzykiwań, albo roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%); otrzymuje się koncentrat o stężeniu około 15 mg/ml (całkowita objętość – około 50 ml).

Jeżeli pod wpływem próżni rozpuszczalnik nie będzie zassany do wnętrza fiolki, fiolkę należy wyrzucić.

Produkt VIBATIV należy rozpuszczać z użyciem techniki aseptycznej. Po dodaniu roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%), wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), zawartość fiolki należy wymieszać lekko wstrząsając, aby ułatwić rozpuszczenie.

Czas rozpuszczania wynosi nie więcej niż 5 minut dla fiolki zawierającej 250 mg i nie więcej niż 10 minut dla fiolki zawierającej 750 mg.

Mieszanie należy kontynuować do całkowitego rozpuszczenia zawartości fiolki, aby nie było widocznych cząstek.

Wygląd sporządzonego koncentratu

Rozpuszczony koncentrat produktu VIBATIV jest przezroczysty, bezbarwny do lekko różowego. Podczas rozpuszczania może wystąpić spienienie, które ustępuje po odstawieniu fiolki.

Sporządzanie rozcieńczonego roztworu do infuzji

Sporządzony koncentrat należy dalej rozcieńczyć przed podaniem.

Aby wyliczyć objętość koncentratu produktu VIBATIV, potrzebną do przygotowania dawki, można posłużyć się poniższym wzorem:

$\text{dawka telawancyny [mg]} = 10 \text{ mg/kg mc. (lub } 7,5 \text{ mg/kg mc.)} \times \text{masa ciała pacjenta [kg]}$

$\text{objętość roztworu po rozpuszczeniu [ml]} = \text{dawka telawancyny [mg]} / 15 \text{ mg/ml}$

Przed podaniem w infuzji dawek od 150 do 800 mg należy odpowiednią objętość sporządzonego koncentratu dalej rozcieńczyć, dodając od 100 do 250 ml rozpuszczalnika. Dawki mniejsze niż 150 mg lub większe niż 800 mg należy rozcieńczyć taką objętością rozpuszczalnika, aby otrzymać roztwór o stężeniu od 0,6 do 8 mg/ml. Odpowiednimi roztworami do infuzji są: roztwór glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%), roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór do wstrzykiwań Ringera z dodatkiem mleczanu. Rozcieńczenie należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie zmienił barwy. Roztwór można stosować jedynie wtedy, gdy jest przezroczysty i nie zawiera stałych cząstek.

Usuwanie pozostałości

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/11/705/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 września 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 Maj 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny ustali z właściwymi organami krajowymi format i zawartość wytycznych dla personelu medycznego.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby każdy lekarz, który będzie przepisywać lub stosować Vibativ, otrzymał materiały edukacyjne zawierające:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Ulotkę dla Pacjenta
- Wytyczne przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Wytyczne przeznaczone dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać przedstawione poniżej, kluczowe informacje.

- Vibativ wykazuje ryzyko nefrotoksyczności, w tym zwiększone ryzyko śmiertelności u pacjentów z występującą uprzednio ostrą niewydolnością nerek, i dlatego jest przeciwwskazany u pacjentów z występującą uprzednio ostrą niewydolnością nerek i u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie. Vibativ należy stosować ostrożnie z innymi nefrotoksycznymi produktami leczniczymi.
- Stosunek korzyści do ryzyka stosowania w powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich oceniono negatywnie przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) i dlatego leku Vibativ nie należy stosować w tym wskazaniu ani w innych niezatwierdzonych wskazaniach.
- Należy ocenić i regularnie kontrolować czynność nerek pacjenta, a dawkę początkową i dawkowanie zmodyfikowane wyliczyć na podstawie klirensu kreatyniny.
- W związku z ryzykiem teratogenności Vibativ jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy przed zastosowaniem telawancyny ustalić, czy nie jest ona w ciąży; kobiety w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
- Informacje o przeznaczeniu i zastosowaniu kwestionariusza dla lekarza, dołączonego do opakowania w celu udokumentowania czy kobieta jest w ciąży przed rozpoczęciem stosowania leku.
- Informacje o istnieniu i roli rejestru ciężarnych oraz o sposobie wprowadzania do niego danych o pacjentach.
- Ryzyko wydłużenia skorygowanego odcinka QT (QTc); Vibativ należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QT.
- Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w tym objawów zespołu „czerwonego człowieka”.
- Potwierdzono ryzyko wystąpienia ototoksyczności; pacjentów, u których rozwinęły się objawy ototoksyczności i pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze o możliwym działaniu ototoksycznym, należy dokładnie przebadac i kontrolować.
- Osoby z fachowego personelu medycznego powinny mieć świadomość, że podawanie produktu Vibativ może wpływać na wyniki niektórych testów oceniających krzepliwość krwi oraz testów służących do ilościowego i jakościowego oznaczania białka w moczu.
- Konieczne jest poinformowanie pacjenta o istotnych zagrożeniach, wynikających ze stosowania produktu Vibativ, oraz o środkach ostrożności, jakie należy zachować podczas stosowania tego leku.

Podmiot odpowiedzialny w momencie wprowadzenia do obrotu produktu Vibativ powinien upewnić się, że każdy lekarz, który może przepisywać lub używać Vibativ, otrzymał Komunikat dla Fachowego Personelu Medycznego (DHPC, ang. Direct Healthcare Professional Communication), którego tekst jest załączony do raportu oceniającego CHMP. Podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić sposób dystrybucji DHPC z właściwym organem narodowym kraju, w którym komunikat będzie korygowany.

Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Należy przeprowadzić retrospektywne, polegające na przeglądaniu rejestrów, badanie bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu (PASS – ang. post authorisation safety study), w celu dalszego scharakteryzowania profilu działań niepożądanych telawancyny stosowanej w warunkach szpitalnych. Zbierane informacje powinny zawierać dane dotyczące zaburzenia czynności nerek, przypadków śmiertelnych (z oceną przyczyny śmierci), zaburzeń serca, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, szumów usznych i utraty słuchu,	Końcowe wyniki badania do 31 grudnia 2017 r.

stosowania się do zaleceń z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz stosowania poza wskazaniami. Ostateczną wersję protokołu badania PASS należy dostarczyć do CHMP do 30 kwietnia 2014 r. Postęp dotyczący włączania pacjentów do badania będzie przesyłany wraz z raportami PSUR. Pośrednią analizę wyników należy dostarczyć począwszy od maja 2015 r. Końcowe wyniki badań oraz ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Vibativ należy dostarczyć do CHMP nie później niż 31 grudnia 2017 r.	
Podmiot odpowiedzialny powinien kontynuować monitorowanie aktywności telawancyny oraz stopnia oporności drobnoustrojów w porównaniu z innymi substancjami, w długotrwałym programie nadzoru nad opornością. Do badania należy włączyć rocznie co najmniej 10 000 wyodrębnionych Gram–dodatnich szczepów pochodzących z ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych, Ameryce Łacińskiej oraz z regionu azjatyckiego. Wyniki badań należy zgłaszać do CHMP co roku, a raport końcowy należy złożyć nie później niż 31. maja 2017 r.	Końcowe wyniki badań do 31 maja 2017 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe i fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Telawancyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

250 mg telawancyny (w postaci chlorowodorku) na fiolkę
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 15 mg telawancyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Hydroksypropylobetadeks
Mannitol (E421)
Sodu wodorotlenek (E524)
Kwas solny (E507)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
250 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/705/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe i fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Telawancyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

750 mg telawancyny (w postaci chlorowodorku) na fiolkę
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 15 mg telawancyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Hydroksypropylobetadeks
Mannitol (E421)
Sodu wodorotlenek (E524)
Kwas solny (E507)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
750 mg

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECIWOCHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/705/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Telawancyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek VIBATIV i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VIBATIV
3. Jak stosować lek VIBATIV
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VIBATIV
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek VIBATIV i w jakim celu się go stosuje

Lek VIBATIV zawiera jako substancję czynną telawancynę, która jest antybiotykiem należącym do grupy glikopeptydów.

Lek VIBATIV jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z zakażeniami płuc, które rozwinęły się w czasie pobytu w szpitalu, również u pacjentów wentylowanych mechanicznie, jeżeli wiadomo lub podejrzewa się, że zakażenia te są wywołane przez bakterie nazywane gronkowcami złocistymi opornymi na metycylinę (MRSA, ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).

Lek stosuje się jedynie wtedy, gdy bakterie wywołujące te zakażenia mogą zostać zabite przez telawancynę. VIBATIV może być stosowany tylko, jeśli inne antybiotyki nie są odpowiednie.

Jeżeli źródłem zakażenia są również inne bakterie, lekarz może oprócz leku VIBATIV przepisać także inne antybiotyki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VIBATIV

Kiedy nie stosować leku VIBATIV

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na telawancynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku VIBATIV (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia nerek lub jeśli jest poddawany hemodializom.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku VIBATIV należy to omówić z lekarzem lub pielęgniarką.

- Jeśli pacjent ma problemy z nerkami. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku VIBATIV i dokładniej kontrolować pacjenta w trakcie leczenia, albo stwierdzić, że lek ten nie jest odpowiedni dla danego pacjenta.
 - Jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek lub jeśli otrzymuje on inne leki mogące wpływać na nerki. Lekarz poinformuje o tym pacjenta i może zdecydować, aby dokładniej kontrolować pacjenta w trakcie leczenia.
-
- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne na lek. Lekarz może zdecydować o dostosowaniu szybkości infuzji.
 - Jeśli pacjent jest uczulony (ma alergię) na antybiotyki, takie jak wankomycyna, należy od razu powiedzieć o tym lekarzowi.
 - Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia serca, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
 - Jeśli u pacjenta występują zaburzenia słuchu, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz może zalecić kontrolowanie słuchu w trakcie leczenia. Możliwymi działaniami niepożądanymi leku są dzwonięcie w uszach oraz głuchota.
 - W czasie gdy jakiś antybiotyk, w tym lek VIBATIV, zabija pewne bakterie, inne bakterie lub grzyby mogą nadal się namnażać. Jest to tak zwany przerost flory bakteryjnej lub grzybów. Lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie rozwinęło się jakieś inne zakażenie i w razie konieczności zastosuje odpowiednie leczenie.
 - Jeśli w trakcie lub niedługo po zakończeniu leczenia u pacjenta wystąpi biegunka, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy przyjmować żadnych leków przeciwbiegunkowych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
 - Jeśli u pacjenta rozwinęło się więcej niż jedno zakażenie. Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie.

Dzieci i młodzież

Telawancyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

VIBATIV a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Telawancyna może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, stosowanych do oceny krzepliwości krwi. Wyniki badań mogą świadczyć o gorszej krzepliwości krwi, mimo że jest ona prawidłowa. Pacjent powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek VIBATIV.

Telawancyna może wpływać na wyniki niektórych badań, stosowanych do pomiaru stężenia białka w moczu. Pacjent powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek VIBATIV.

Ciąża i karmienie piersią

Telawancyny nie należy podawać kobietom w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, sądzi, że może być w ciąży lub stara się zajść w ciążę, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Podczas stosowania leku VIBATIV należy stosować skuteczną antykoncepcję.

Nie wiadomo, czy telawancyna przenika do mleka ludzkiego. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek VIBATIV może powodować takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, senność, splątanie lub niewyraźne widzenie, mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku VIBATIV

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, to znaczy uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek VIBATIV

VIBATIV będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Podana dawka zależy od masy ciała pacjenta. Dawka stosowana u osób dorosłych (w wieku od 18 lat) to 10 miligramów (mg) na każdy kilogram (kg) masy ciała, raz na dobę. Dawka ta podawana jest bezpośrednio do krwioobiegu (do żyły), w postaci infuzji trwającej około 60 minut. Jeżeli nerki pacjenta nie działają prawidłowo lub pacjent ma nadwagę, dawka może być mniejsza.

Cykl leczenia trwa zazwyczaj od 7 do 21 dni. O długości leczenia decyduje lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku VIBATIV

Jeśli pacjent otrzyma większą niż zalecana dawkę leku VIBATIV, zwiększy się ryzyko następujących działań niepożądanych: zaburzenia smaku, nudności (uczucie mdłości), wymioty, reakcje w miejscu podania, ból głowy, wysypka, zaczerwienienie skóry w górnej części ciała. Jeżeli to nastąpi, podawanie telawancyny będzie przerwane, a lekarz skontroluje czynność nerek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, VIBATIV może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią. Lek VIBATIV może powodować przedstawione niżej działania niepożądane.

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- zaburzenia smaku
- nudności (uczucie mdłości)

Często: mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 pacjentów

- zakażenia grzybicze
- bezsenność
- ból głowy, zawroty głowy
- zaparcie, biegunka, wymioty
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- swędzenie, wysypka
- zaburzenia czynności nerek, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, spieniony mocz
- zmęczenie, dreszcze

Nierzbyt często: mogą wystąpić najwyżej u 1 na 100 pacjentów

- zakażenia bakteryjne układu pokarmowego, zakażenia dróg moczowych
- niedokrwistość (anemia), zmiana liczby białych krwinek we krwi, zmiana liczby płytek krwi
- reakcje alergiczne
- zmniejszenie apetytu, zmiany stężenia glukozy we krwi, zmiany stężenia potasu i magnezu we krwi
- zniecierpliwienie, niepokój, splątanie, depresja
- utrata smaku, migrena, nietypowe wrażenia dotykowe, zaburzenia węchu, senność, drżenie
- podrażnienie oka, zamazane widzenie
- dzwonięcie w uszach
- ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca lub nietypowe bicie serca
- uderzenia gorąca, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył
- duszność, czkawka, przekrwienie nosa, ból gardła

- ból brzucha, suchość ust, niestrawność, wzdęcia, zdrętwienie ust
- zapalenie wątroby
- zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy, pocenie, pokrzywka
- ból stawów, ból pleców, skurcz mięśni, ból mięśni
- bolesne oddawanie moczu, krew w moczu, mała ilość oddawanego moczu, częste oddawanie moczu, nietypowy zapach moczu
- uczucie braku energii, podrażnienie w miejscu podania, złe samopoczucie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, gromadzenie się płynów dolnej części nóg, ból, gorączka, zaczerwienienie skóry górnej części ciała
- nieprawidłowe wyniki testów na krzepnięcie krwi

Rzadko: mogą wystąpić najwyżej u 1 na 1000 pacjentów

- głuchota

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja). Pierwszymi objawami ciężkiej reakcji alergicznej mogą być: obrzęk skóry, twarzy i (lub) gardła i (lub) trudności w oddychaniu. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek VIBATIV

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku VIBATIV po upływie terminu ważności, zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po EXP. Termin ważności określa ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

Fiolkę należy przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym, w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek VIBATIV

Każda fiolka zawiera 250 mg lub 750 mg telawancyny (w postaci chlorowodorku). Po rozpuszczeniu, każdy ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 15 mg telawancyny.

Ponadto lek zawiera: hydroksypropylobetadeks, mannitol (E421), sodu wodorotlenek (E524) (w celu zapewnienia odpowiedniego pH) i kwas solny (E507) (w celu zapewnienia odpowiedniego pH).

Jak wygląda lek VIBATIV i co zawiera opakowanie

Lek VIBATIV dostępny jest w fiolkach o pojemności 30 ml lub 50 ml, z bezbarwnego szkła, z gumowym korkiem i aluminiowo-plastikowym kapsłem typu flip-off. Fiolka zawiera proszek o barwie białej do jasnoróżowej.

Wielkości opakowań:

1 fiolka 30 ml zawierająca 250 mg telawancyny

1 fiolka 50 ml zawierająca 750 mg telawancyny

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.emea.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Sposób podawania

Produkt VIBATIV należy rozpuścić, a następnie dalej rozcieńczyć przed jego podaniem w infuzji dożylną trwającej 60 minut, poprzez odrębny przewód do infuzji lub łącznik typu Y. Nie podawać produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (*bolus*).

Aby wyliczyć objętość koncentratu VIBATIV, potrzebną do przygotowania dawki, można posłużyć się poniższym wzorem:

$$\text{dawka telawancyny [mg]} = 10 \text{ mg/kg mc. (lub } 7,5 \text{ mg/kg mc.)} \times \text{masa ciała pacjenta [kg]}$$
$$\text{objętość roztworu po rozpuszczeniu [ml]} = \text{dawka telawancyny [mg]} / 15 \text{ mg/ml}$$

Niezgodności

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, nie należy mieszać leku z innymi lekami.

Okres ważności

Okres ważności sporządzonego koncentratu: sporządzony koncentrat należy rozcieńczyć natychmiast po przygotowaniu.

Okres ważności produktu po rozcieńczeniu: wykazano, że roztwór przygotowany po rozpuszczeniu proszku oraz rozcieńczony roztwór przechowywany w butelce do infuzji, jest chemicznie i fizycznie stabilny podczas przechowywania przez 24 godziny w lodówce (2-8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, za czas przechowywania produktu gotowego do użycia odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem leku należy rozpuścić proszek, a powstały koncentrat niezwłocznie rozcieńczyć.

Sporządzanie koncentratu (VIBATIV, fiolki 250 mg)

Zawartość fiolki, zawierającej 250 mg telawancyny należy rozpuścić w 15 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) albo wody do wstrzykiwań, albo roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%); otrzymuje się koncentrat o stężeniu około 15 mg/ml (całkowita objętość – około 17 ml).

Przygotowanie rozpuszczonego koncentratu (VIBATIV, fiolki 750 mg)

Zawartość fiolki, zawierającej 750 mg telawancyny należy rozpuścić w 45 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) albo wody do wstrzykiwań, albo roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%); otrzymuje się koncentrat o stężeniu około 15 mg/ml (całkowita objętość – około 50 ml).

Jeżeli pod wpływem próżni rozpuszczalnik nie będzie zassany do wnętrza fiolki, fiolkę należy wyrzucić.

Produkt VIBATIV należy rozpuszczać z użyciem techniki aseptycznej. Po dodaniu roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%), wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), zawartość fiolki należy wymieszać lekko wstrząsając, aby ułatwić rozpuszczenie.

Czas rozpuszczania wynosi nie więcej niż 5 minut dla fiolki zawierającej 250 mg.

Czas rozpuszczania wynosi nie więcej niż 10 minut dla fiolki zawierającej 750 mg.

Mieszanie należy kontynuować do całkowitego rozpuszczenia zawartości fiolki, tak aby nie było widocznych cząstek.

Wygląd sporządzonego koncentratu

Rozpuszczony koncentrat produktu VIBATIV jest przezroczysty, bezbarwny do lekko różowego. Podczas rozpuszczania może wystąpić spienienie, które ustępuje po odstawieniu fiolki.

Sporządzanie rozcieńczonego roztworu do infuzji

Sporządzony koncentrat należy dalej rozcieńczyć przed podaniem.

Przed podaniem w infuzji dawek od 150 do 800 mg należy odpowiednią objętość sporządzonego koncentratu dalej rozcieńczyć, dodając od 100 do 250 ml rozpuszczalnika. Dawki mniejsze niż 150 mg lub większe niż 800 mg należy rozcieńczyć taką objętością rozpuszczalnika, aby otrzymać roztwór o stężeniu od 0,6 do 8 mg/ml. Odpowiednimi roztworami do infuzji są: roztwór glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%), roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór do wstrzykiwań Ringera z dodatkiem mleczanu. Rozcieńczenie należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem, należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie zmienił barwy. Roztwór można stosować jedynie wtedy, gdy jest przezroczysty i nie zawiera stałych cząstek.

Usuwanie pozostałości

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Jakiegokolwiek niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.