

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIBATIV 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
VIBATIV 750 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

VIBATIV 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține 250 mg telavancin (sub formă de clorhidrat).

VIBATIV 750 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține 750 mg telavancin (sub formă de clorhidrat).

În urma reconstituirii, fiecare ml conține 15 mg telavancin.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
O masă compactă sau fragmentată de culoare albă până la roz deschis

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VIBATIV este indicat pentru tratamentul adulților cu pneumonie nozocomială (PN), inclusiv pneumonie asociată aparatelor pentru respirație asistată, cunoscută sau suspectată a fi cauzată de *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină (MRSA).

VIBATIV trebuie utilizat doar în situații în care se cunoaște sau se suspectează că alte atitudini terapeutice nu sunt potrivite (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

O atenție deosebită trebuie acordată recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Schema de dozare recomandată este de 10 mg/kg, la fiecare 24 de ore, timp de 7 până la 21 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie să utilizeze doza de telavancin în funcție de greutatea lor corporală și pe baza funcției lor renale (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală trebuie să primească o doză inițială în funcție de clearance-ul calculat sau măsurat al creatininei, după cum se prezintă în tabelul de mai jos. În timpul tratamentului trebuie efectuate ajustări ale dozei conform tabelului, pe baza clearance-ului calculat sau măsurat al creatininei la pacienții cu modificări clinic relevante ale funcției renale.

Clearance-ul creatininei* (ml/min)	Schemă de dozare
>50	10 mg/kg la fiecare 24 de ore
30-50	7,5 mg/kg la fiecare 24 de ore

*Calculat pe baza formulei Cockcroft-Gault

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală acută sau cu clearance-ul creatininei (CrCl) < 30 ml/min, incluzând pacienții hemodializați, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Gradele ușoare până la moderate de insuficiență hepatică (clasa Child-Pugh B) (vezi pct. 5.2) nu determină o modificare relevantă a farmacocineticii telavancinului. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării telavancinului la subiecți cu grade ușoare sau moderate de insuficiență hepatică. Nu sunt disponibile date privind subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Prin urmare, trebuie prudentă la administrarea telavancinului la subiecții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienți obezi

Pacienții obezi (adică pacienții cu IMC >30 kg/m²) trebuie să utilizeze o doză scăzută de telavancin, de 7,5 mg/kg, o dată la fiecare 24 de ore (consultați secțiunea 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea VIBATIV la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

VIBATIV trebuie reconstituit și apoi diluat înainte de administrarea în perfuzie intravenoasă printr-o linie de perfuzie dedicată sau printr-o linie existentă cu conector în Y, în decurs de 60 de minute. Nu trebuie administrate injecții în bolus. Pentru instrucțiuni asupra reconstituirii și diluării vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență renală severă, respectiv, clearance-ul creatininei (CrCl) < 30 ml/min, inclusiv pacienți hemodializați (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4).

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

În studiile clinice, pacienții cu insuficiență renală acută preexistentă tratați cu telavancin au prezentat un risc crescut de mortalitate. Mortalitatea de orice cauză a fost de 32/73 (44%) în grupul cu telavancin și de 16/64 (25%) în grupul cu vancomicină, în timp ce la pacienții fără insuficiență renală acută la intrarea în studiu mortalitatea a fost de 118/678 (17%) și, respectiv, 124/688 (18%). Prin

urmare, utilizarea telavancin la pacienții cu insuficiență renală acută preexistentă și la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Reacții adverse renale

Prin integrarea datelor din studiile clinice (PN și infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi (IcPTM)), reacțiile adverse renale au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu telavancin decât la cei tratați cu vancomicină (3,8% față de 2,2%). Funcția renală (creatinina serică și diureza pentru depistarea oliguriei/anuriei) trebuie monitorizată zilnic cel puțin în primele 3-5 zile de terapie și ulterior la fiecare 48-72 de ore la toți pacienții tratați cu telavancin. Doza inițială și ajustările dozei în timpul tratamentului trebuie să se efectueze pe baza clearance-ului calculat sau măsurat al creatininei în funcție de schema de dozare de la pct. 4.2. În cazul scăderii accentuate a funcției renale în timpul tratamentului, trebuie să se evalueze beneficiul continuării tratamentului cu telavancin.

Alți factori care pot crește riscul de nefrotoxicitate

Trebuie dat dovadă de prudență la prescrierea VIBATIV pentru pacienții tratați concomitent cu medicamente nefrotoxice, cei cu boală renală preexistentă sau cu o comorbiditate despre care se cunoaște că predispune la disfuncție renală (de exemplu diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune).

Reacții asociate perfuziei

Perfuziile intravenoase rapide cu agenți antimicrobieni din clasa glicopeptidelor au fost asociate cu reacții asemănătoare unui eritem generalizat, incluzând hiperemia părții superioare a corpului, urticarie, prurit sau erupție cutanată tranzitorie (vezi pct. 4.8). Oprirea sau încetinirea perfuziei poate determina dispariția acestor reacții. Reacțiile asociate perfuziei pot fi limitate dacă doza zilnică este perfuzată în decursul unei perioade de 1 oră.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost raportate în asociere cu telavancin și pot avea o severitate care să pună în pericol viața pacientului. Dacă se observă apariția unei reacții alergice la telavancin, se va întrerupe administrarea și se va institui tratamentul adecvat.

La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la vancomicină au fost raportate reacții alergice încrucișate, inclusiv anafilaxie. Se recomandă prudență la prescrierea de telavancin pacienților cu antecedente de hipersensibilitate la vancomicină. Dacă se observă apariția unei reacții alergice la telavancin, se va întrerupe administrarea și se va institui tratamentul adecvat.

Prelungirea intervalului QTc

Un studiu clinic privind QTc, cu doze de telavancin de 7,5 și 15 mg/kg comparat cu substanța vehicul și cu un produs comparator activ (400 mg moxifloxacin), a demonstrat că administrarea unei doze zilnice unice timp de 3 zile duce la o creștere medie corectată a QTcF a substanței vehicul cu 4,1 și, respectiv, 1,5 milisecunde, față de o creștere cu 9,2 milisecunde observată în cazul produsului comparator.

Se recomandă prudență la utilizarea telavancinului pentru tratamentul pacienților cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. În plus, se recomandă prudență la utilizarea telavancinului pentru tratamentul pacienților cu sindrom de QT prelungit congenital, prelungire cunoscută a intervalului QTc, insuficiență cardiacă decompensată sau hipertrofie ventriculară stângă severă. Pacienții cu aceste afecțiuni nu au fost incluși în studiile clinice cu telavancin.

Ototoxicitate

Similar altor glicopeptide, s-a raportat ototoxicitate (surditate și acufene) la pacienții tratați cu telavancin (vezi pct. 4.8). Pacienții la care apar semne și simptome de deficit de auz sau afecțiuni ale urechii interne în timpul tratamentului cu telavancin trebuie evaluați și monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8). Pacienții care urmează tratament cu telavancin în asocieri sau consecutiv cu alte medicamente cu potențial ototoxic trebuie monitorizați cu atenție, iar beneficiul telavancinului trebuie evaluat dacă auzul se deteriorează.

Suprainfecție

Utilizarea antibioticelor poate favoriza proliferarea excesivă a microorganismelor nesusceptibile. În cazul în care se produce o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Colită asociată antibioticelor și colită pseudomembranoasă

S-au semnalat colite asociate antibioticelor și colite pseudomembranoase la aproape toți agenții antibacterieni, inclusiv telavancin (vezi pct. 4.8), acestea putând varia în severitate de la forme ușoare la cele cu potențial letal. Prin urmare, este important să se aibă în vedere acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau la scurt timp după tratament.

Spectrul antibiotic acoperit

Telavancin este activ doar împotriva bacteriilor Gram-pozitive (vezi pct. 5.1 pentru informații despre spectrul antimicrobian). În cazul infecțiilor mixte în care sunt suspectate bacterii Gram-negative și/sau anumite tipuri de bacterii anaerobe, VIBATIV trebuie administrat concomitent cu unul sau mai mulți agenți antibacterieni corespunzători.

Grupe speciale de pacienți

Studiile privind pneumonia nozocomială (PNO) au exclus bolile pulmonare cunoscute sau suspectate precum: afecțiuni granulomatoase, cancer pulmonar sau altă neoplazie metastazată la nivelul plămânilor; fibroză chistică sau tuberculoză activă; pneumonie cu *Legionella pneumophila*; meningită, endocardită sau osteomielită; șoc refractar definit drept hipertensiune arterială sistolică în decubit dorsal < 90 mm Hg timp de > 2 ore cu dovezi de hipoperfuzie sau necesitatea administrării de agenți simpatomimetici în doze mari. De asemenea, au fost excluși pacienții cu QTc la intrarea în studiu > 500 msec, sindrom de QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă decompensată sau concentrații serice de K^+ sau Mg^{2+} anormale care nu puteau fi corectate, neutropenie severă (număr absolut de neutrofile < 500/mm³ sau pacienții la care se așteaptă apariția neutropeniei severe din cauza chimioterapiei prealabile sau planificate sau care aveau HIV cu un nivel de CD4 < 100/mm³ în ultimele 6 luni).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile la subiecți sănătoși, farmacocinetica telavancinului nu a fost modificată semnificativ de administrarea concomitentă a aztreonamului sau piperacilinei-tazobactamului. De asemenea, farmacocinetica aztreonamului sau piperacilinei-tazobactamului nu a fost modificată de telavancin. Pe baza proprietăților farmaceutice ale acestora, nu se preconizează interacțiuni cu alte beta-lactamine, clindamicină, metronidazol sau fluorochinolone.

S-a demonstrat în cadrul unui studiu clinic cu midazolam intravenos că doze multiple de telavancin nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii midazolamului, care este un substrat sensibil pentru CYP3A4. Experimentele *in vitro* indică faptul că telavancin nu va afecta clearance-ul medicamentelor metabolizate de izoformele CYP 1A2, 2C9, 2C19 și 2D6. Întrucât telavancin se excretă în principal nemodificat prin clearance renal și mai multe enzime CYP pot metaboliza telavancinul, nu se preconizează interacțiuni relevante cu inhibitori sau inductori ai sistemului CYP450.

Deși nu afectează coagularea, telavancin a interacționat cu anumite teste de laborator utilizate pentru monitorizarea coagulării (vezi mai jos), la efectuarea de analize cu probe recoltate între 0 și 18 ore după administrarea telavancinului la pacienții tratați la fiecare 24 de ore. Probele de sânge pentru testele de coagulare trebuie recoltate, în măsura posibilului, imediat înainte de următoarea doză de telavancin a pacientului sau trebuie avută în vedere utilizarea unui test care nu va fi modificat de telavancin.

Teste de coagulare modificate de telavancin	Teste de coagulare care nu vor fi modificate de telavancin
Raport normalizat internațional Timp de tromboplastină parțial activat Timp de coagulare activat Teste ale factorului de coagulare X _a	Timp de coagulare a sângelui integral (Lee-White) Agregare plachetară <i>ex vivo</i> Testul factorului cromogen X _a Testul factorului (cromogen) funcțional X _a Timp de sângerare D-dimer Produși de degradare ai fibrinei

Nu s-a observat risc crescut de hemoragie în studiile clinice cu telavancin. Telavancin nu are niciun efect asupra agregării plachetare. De asemenea, nu s-au observat semne de hipercoagulabilitate, întrucât subiecții sănătoși tratați cu telavancin prezintă niveluri normale de D-dimer și produși de degradare ai fibrinei.

Telavancin interacționează cu testele de determinare calitativă a proteinelor din urină cu dipstick, precum și cu metodele cantitative prin colorare (de exemplu roșu de pirogalol molidat). Testele de microalbumină bazate pe analiza imunologică ce utilizează detecția nefelometrică (turbidității) nu sunt afectate și pot fi utilizate pentru monitorizarea excreției urinare a proteinelor în timpul tratamentului cu telavancin. Pentru monitorizarea de rutină a funcției renale, se recomandă utilizarea concentrației serice de creatinină sau clearance-ul estimat al creatininei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea VIBATIV este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Nu există experiență cu telavancin la om. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Înainte de administrarea de telavancin, trebuie să se stabilească dacă femeile aflate la vârsta fertilă sunt sau nu gravide. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă telavancin se excretă în laptele matern la om. Excreția telavancinului în laptele matern nu a fost studiată la animale. O decizie privind eventualitatea continuării/întreruperii alăptării sau continuării/întreruperii tratamentului cu telavancin trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării copilului și beneficiul tratamentului cu telavancin pentru mamă.

Fertilitatea

S-a demonstrat că telavancin afectează cantitatea și calitatea spermei la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3), deși nu s-au raportat efecte asupra fertilității, împerecherii sau embriogenezei timpurii. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pot apărea amețală, somnolență, confuzie și vedere încețoșată, VIBATIV putând influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studiile clinice de fază 3 la care au participat 1680 de pacienți (751 cu NP și, respectiv, 929 cu IcPTM) tratați cu telavancin la o doză zilnică de 10 mg/kg, au fost raportate reacții adverse la 47,3% din pacienți. Tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 5,0% din pacienții care au primit telavancin.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse asociate (care se produc la > 1% din pacienți) au fost: infecție fungică, insomnie, disgeuzie, cefalee, amețeală, greață, constipație, diaree, vărsături, valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei, prurit, erupție cutanată tranzitorie, insuficiență renală acută, creșterea concentrației serice de creatinină, modificări ale urinei (urină cu spumă), oboseală și frisoane.

Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Infecții și infestări

Frecvente:	infecție fungică
Mai puțin frecvente:	colită cu clostridium, infecție a tractului urinar

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente:	anemie, leucopenie, trombocitemie, trombocitopenie, număr crescut de eozinofile, număr crescut de neutrofile
----------------------	--

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente:	hipersensibilitate
Cu frecvență necunoscută*:	anafilaxie

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente:	scăderea apetitului alimentar, hiperglicemie, hiperkaliemie, hipoglicemie, hipokaliemie, hipomagneziemie
----------------------	--

Tulburări psihice

Frecvente:	insomnie
Mai puțin frecvente:	agitație, anxietate, stare de confuzie, depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente:	disgeuzie
Frecvente:	cefalee, amețeală
Mai puțin frecvente:	ageuzie, migrenă, parestezie, parosmie, somnolență, tremor

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente:	iritație oculară, vedere încețoșată
----------------------	-------------------------------------

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente:	acufene
Rare:	surditate

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: angină pectorală, fibrilație atrială, bradicardie, insuficiență cardiacă congestivă, interval QTc prelungit pe electrocardiogramă, palpitații, tahicardie sinusală, extrasistole supraventriculare, extrasistole ventriculare

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hiperemie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, flebită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, sughit, congestie nazală, durere faringolaringiană

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață

Frecvente: constipație, diaree, vărsături

Mai puțin frecvente: dureri abdominale, xerostomie, dispepsie, flatulență, hipocritezie orală

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: valori crescute ale alanin-aminotransferaze, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei

Mai puțin frecvente: hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit, erupție cutanată tranzitorie

Mai puțin frecvente: eritem, edem facial, hiperhidroză, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: artralgie, dureri dorsale, crampe musculare, mialgie

Tulburări renale și ale căilor

urinare

Frecvente: insuficiență renală acută, creșterea concentrației serice de creatinină, urină cu spumă (valori mai scăzute față de normal)

Mai puțin frecvente: creșterea uremiei, disurie, hematurie, microalbuminurie, oligurie, polakiurie, insuficiență renală, miros anormal al urinei

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală, frisoane

Mai puțin frecvente: astenie, reacții la locul perfuziei, stare generală de rău, durere toracică noncardiacă, edeme periferice, durere, pirexie, eritem generalizat

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: valoare crescută a raportului normalizat internațional

* Raportări după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de la o populație de mărime incertă, nu este posibil să se estimeze corect frecvența acestora prin urmare aceasta fiind clasificată ca necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.**

4.9 Supradozaj

La voluntarii sănătoși care au primit o doză de 15 mg/kg, a fost observată o incidență mai mare a reacțiilor adverse la telavancin: disgeuzie, greață, vărsături, eritem la locul injectării, cefalee, erupție cutanată maculară și eritem generalizat.

În caz de supradozaj, administrarea de telavancin trebuie întreruptă și se recomandă administrarea de tratament suportiv cu menținerea filtrării glomerulare și monitorizarea atentă a funcției renale. În urma administrării unei doze unice de telavancin 7,5 mg/kg la subiecții cu boală renală în stadiu terminal, aproximativ 5,9% din doza administrată de telavancin a fost recuperată în dializat în urma unei hemodialize cu durată de 4 ore. Cu toate acestea, nu sunt disponibile informații privind utilizarea hemodializei în tratamentul supradozajului.

Clearance-ul telavancinului prin hemofiltrare venovenoză continuă (CHVV) a fost evaluat într-un studiu *in vitro*. Telavancin a fost eliminat prin CHVV, iar clearance-ul telavancinului a crescut o dată cu mărirea ratei de ultrafiltrare. Cu toate acestea, clearance-ul telavancinului prin CHVV nu a fost evaluat într-un studiu clinic; astfel, nu se cunoaște semnificația clinică a acestei concentrații și a utilizării CHVV pentru tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacterieni pentru uz sistemic, antibacterieni glicopeptidici, cod ATC: J01XA03

Mecanism de acțiune

Telavancin exercită o activitate bactericidă dependentă de concentrație împotriva bacteriilor Gram-pozitive susceptibile. Telavancin inhibă biosinteza pereților celulari legându-se de precursorii târzii ai peptidoglicanului, incluzând lipiciul II, care previne polimerizarea precursorului în peptidoglican și evenimentele ulterioare de legare încrucișată. Telavancin se leagă, de asemenea, de membranele bacteriene și cauzează depolarizarea potențialului membranar, precum și o creștere a permeabilității membranare, care duce la inhibarea sintezei proteinelor, ARN-ului și lipidelor.

Mecanism de rezistență bacteriană

Bacteriile *S. aureus* care prezintă rezistență de nivel ridicat la agenți antibacterieni glicopeptidici (GRSA) nu sunt susceptibile la telavancin. Nu se cunosc cazuri de rezistență încrucișată între telavancin și alte clase de antibiotice non-glicopeptidice.

Praguri de absorbție

Pragurile de absorbție a concentrației inhibitoare minime (CIM) sunt următoarele:

Patogen	CIM (μg/ml)
<i>S. aureus</i> (inclusiv tulpini rezistente la metilicilină)	≤0,12

Sensibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în spațiu și timp la anumite specii și sunt necesare informații locale referitoare la rezistență, în special atunci când se tratează infecții severe. În funcție de caz, trebuie solicitate recomandările experților atunci când prevalența locală a rezistenței bacteriene este atât de mare încât utilitatea agentului, în unele tipuri de infecții, este discutabilă.

Eficacitate și siguranță clinică

Telvancin și-a demonstrat eficacitatea împotriva MSSA și MRSA în două studii controlate randomizate la pacienți cu pneumonie nozocomială, inclusiv pneumonie asociată aparatelor de respirație asistată, la care au participat 751 de pacienți tratați cu telvancin. În pofida susceptibilității *in vitro*, nu există date clinice suficiente pentru a evalua potențialul de eficacitate al telvancinului în infecții asociate cu hGISA/GISA.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu telvancin la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în pneumonia nozocomială. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Telvancin a prezentat o farmacocinetică liniară la doze de până la 15 mg/kg administrate sub formă de perfuzii intravenoase zilnice cu durata de 60 de minute timp de 7 zile la voluntari sănătoși. Concentrația maximă medie (SD) de telvancin (C_{max}) se ridică la 108 (26) $\mu\text{g/ml}$ în starea de echilibru la o doză zilnică unică de 10 mg/kg administrată prin perfuzie cu durată de 1 h (t_{max}) și apoi scade la o valoare minimă de 8,55 (2,84) $\mu\text{g/ml}$ (C_{24h}). ASC_{0-24} medie (SD) se ridică la 780 (125) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Telvancin are un volum de distribuție mic. La o doză de 10 mg/kg, V_{ss} medie (SD) a fost, în medie, 133 (SD 24) ml/kg în urma administrării de doze multiple, corespunzând unei valori de aproximativ 10 l pentru o persoană de 75 kg. Aceste date indică faptul că telvancin are un volum mare de distribuție. Telvancin este o substanță activă cu clearance scăzut, cu o valoare CL medie (SD) de 13,1 (2,0) ml/h/kg la subiecții cu funcție renală normală, corespunzând unei valori CL totale de aproximativ 1 l/h la un subiect de 75 kg. În combinație cu volumul V_{ss} redus, rezultatul este un $t_{1/2}$ de aproximativ 8 h.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al telvancinului în starea de echilibru la subiecții adulți sănătoși a fost de aproximativ 133 ml/kg.

Proporția de legare de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 90%, în principal în raport cu albumina serică.

La o doză de 10 mg/kg administrată timp de 3 zile consecutive voluntarilor sănătoși supuși lavajului bronhoalveolar, raportul concentrației în lichidul epitelial pulmonar/plasmă a variat între 0,050 și 0,121 într-o perioadă de 4 până la 24 ore de la inițierea perfuziei. Concentrații mai mari au fost observate în macrofaele alveolare cu raporturi variind între 0,360 (la 4 ore) și 6,67 (la 24 de ore). Studiile *in vitro* au demonstrat că telvancin își păstrează întreaga activitate în prezența surfactantului pulmonar.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 și 4F12 pot metaboliza telvancinul, conducând la hidroxilare în poziția 7, 8 și 9 a catenei laterale 2-(deci amino) etilice a telvancinului.

Într-un studiu al echilibrului masei la subiecți de sex masculin care au utilizat telvancin radiomarcant, au fost identificați 3 metaboliți hidroxilați, metabolitul predominant (THR-651540) reprezentând < 10% din radioactivitate în urină și < 2% din radioactivitate în plasmă.

La adulții tineri sănătoși, au fost identificați trei metaboliți hidroxilați după administrarea perfuziei cu telvancin. ASC a metabolitului predominant a reprezentat aproximativ 2-3% din ASC a telvancinului.

Eliminare

Excreția renală reprezintă calea principală de eliminare a telavancinului la om. La adulții tineri sănătoși, după administrarea perfuziei cu telavancin radiomarcant, aproximativ 76% din doză administrată a fost recuperată din urină și mai puțin de 1% din doză a fost recuperată din fecale (colectate timp de până la 9 zile), pe baza radioactivității totale. Telavancin se excretă în principal nemodificat, reprezentând aproximativ 82% din cantitatea totală recuperată în decurs de 48 de ore în urină. Timpul de înjumătățire prin eliminare la subiecții cu funcție renală normală este de aproximativ 8 ore.

Deoarece excreția renală reprezintă calea principală de eliminare, ajustarea dozei este necesară la pacienții cu un clearance al creatininei de 30-50 ml/min (vezi pct. 4.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe clinic semnificative în farmacocinetica telavancinului între subiecții tineri sănătoși și subiecții vârstnici sănătoși. Analiza datelor farmacocinetice de la populațiile de pacienți nu a indicat un efect relevant al vârstei asupra farmacocineticii. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu excepția celor cu un clearance al creatininei de 30-50 ml/min (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica telavancinului la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu au fost observate diferențe clinic semnificative între sexe în farmacocinetica telavancinului. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici (media (SD)) în urma administrării în doză unică a 7,5 mg/kg de telavancin la voluntari cu diferite grade ale funcției renale sunt prezentați mai jos.

	Grad de insuficiență renală				ESRD ^a
	Normală	Ușoară	Moderată	Severă	
CrCL (ml/min) ^b	93,8 (16,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	Nu este cazul
C _{max} (μg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
ASC _{inf} (μg·h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/h/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD = Boală renală în stadiu terminal menținută sub hemodializă

^b Clearance mediu al creatininei la nivelul inițial calculat pe baza ecuației Cockcroft-Gault

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii telavancinului a fost evaluat în 2 studii de farmacologie clinică la subiecți sănătoși cu funcție renală normală și la subiecți cu insuficiență renală ușoară până la severă. Ambele studii au demonstrat că aria de sub curba concentrației (ASC) a telavancinului, dar nu și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) crește odată cu scăderea funcției renale. Modificările ASC devin clinic relevante doar la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă. Prin urmare, se poate utiliza aceeași doză de 10 mg/kg și pe 24 h la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară. Pentru a asigura o expunere comparabilă la pacienții cu insuficiență renală moderată, doza trebuie scăzută la 7,5 mg/kg și pe 24 h.

Recomandări privind ajustarea dozei sunt disponibile la pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

În urma administrării unei doze unice de 10 mg/kg de telavancin, farmacocinetica telavancinului la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) a fost similară cu cea observată la subiecții cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu grade ușoare până la moderate de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica telavancinului nu a fost evaluată în insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Pacienți obezi

În analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți de vârstă adultă (fără infecții), s-a remarcat că indicele de masă corporală (IMC), la nivelul valorii de referință, influențează farmacocinetica substanței active telavancin. Expunerea la telavancin crește odată cu creșterea IMC; pentru fiecare creștere de 10 unități a IMC, se estimează că expunerea plasmatică va crește cu până la 25%. În cazul pacienților cu IMC > 30 kg/m², doza trebuie să fie modificată corespunzător (conșultați secțiunea 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Medicamentul telavancin, care conține excipientul hidroxipropilbetadex (HP-β-CD), a cauzat reacții adverse în studiile la animale în concentrații plasmatice care se situau în același interval ca nivelurile de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică.

Ficatul, rinichii, macrofagele și testiculele au fost identificate drept organe țintă ale toxicității la animale.

În ficat, tratamentul pe o perioadă de 13 săptămâni sau mai mare a determinat degenerarea/necroza reversibilă a hepatocitelor, însoțită de creșteri ale valorilor serice de AST și ALT la șobolani și câini.

Efectele asupra rinichilor s-au produs după minim 4 săptămâni de administrare și au fost o combinație de leziune tubulară renală și vacuolizare epitelială tubulară. Leziunea tubulară s-a caracterizat prin degenerarea și necroza celulelor tubulare proximale și a fost asociată cu creșteri ale BUN și creatininei care ating valori de maxim 2 ori mai mari decât valorile de control la cele mai mari doze. Leziunea tubulară a fost reversibilă, dar nu toate animalele înregistraseră o recuperare completă la 4 săptămâni după oprirea tratamentului.

Vacuolizarea epiteliului tubular a fost o observație frecventă la animalele tratate cu medicamentul telavancin și cu substanța vehicul (HP-β-CD). La doze mai mari sau în cazul unor durate mai mari de tratament, s-a produs vacuolizarea uroteliului din vezica urinară. Vacuolizarea nu a fost asociată cu insuficiență renală, dar nu a fost reversibilă după 4 săptămâni de însănătoșire. Se consideră că vacuolizarea reprezintă un eveniment citoprotector și se preconizează că va fi reversibilă în același timp de înjumătățire ca timpul de turnover al celulelor tubulare proximale. Prezența excipientului hidroxipropilbetadexului în proporție de 1:10 reduce incidența și severitatea modificărilor asociate cu telavancinul și atenuează toxicitatea similară glicopeptidelor a telavancinului.

Hipertrofii și hiperplazii ale macrofagelor sistemice s-au produs la șobolani și la câini, la nivelul sistemelor și organelor care conțin, în mod normal, macrofage. S-a demonstrat că macrofagele conțin telavancin și HP-β-CD.

Genotoxicitatea a fost studiată cu o serie de teste standard *in vitro* și *in vivo*. Studiile nu au prezentat dovezi privind un potențial genotoxic al telavancinului.

După 13 săptămâni de tratament, s-a observat degenerarea tubulară seminiferă reversibilă în testiculele șobolanilor. În studiile de fertilitate la șobolani masculi, au fost demonstrate scăderi ale motilității spermatozoizilor și ale numărului de celule spermatice epididimale, precum și o creștere a frecvenței spermei anormale după 10 săptămâni de administrare intravenoasă a telavancinului. Fertilitatea masculină nu a fost afectată. Într-un al doilea studiu, administrarea pe o perioadă de 6 săptămâni a fost

asociată cu desprinderea celulelor germinative sexuale testiculare în epididim, ceea ce indică leziuni testiculare, și s-au observat efecte asupra calității și cantității spermei. Ambele efecte au fost reversibile în urma unei perioade de însănătoșire de 8 săptămâni. Nu se cunoaște riscul potențial pentru om (vezi pct. 4.6).

La șobolani și la câini, a fost observată, de asemenea, vacuolizarea celulelor epiteliale tubulare epididimale, iar acest rezultat nu a demonstrat reversibilitate după o perioadă de însănătoșire de 4 săptămâni. Vacuolizarea este considerată un eveniment citoprotector care nu este asociat cu deteriorarea funcțională.

În studiile de dezvoltare embriofetală, au fost observate malformații ale degetelor și membrilor la șobolani, iepuri și porci de talie mică. În studiul de dezvoltare embriofetală la șobolani, s-a observat dilatarea ventriculilor laterali ai creierului în grupul cu doză ridicată. În aceste studii pre- și postnatale a fost observată o creștere a numărului de pui născuți morți (vezi pct. 4.3).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxipropilbetadex; raportul de telavancin la hidroxipropilbetadex este de 1:10 (masă/masă)
Manitol (E 421)

Hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului) (E 524)

Acid clorhidric (pentru reglarea pH-ului) (E 507)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie asociat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a pulberii așa cum a fost ambalată pentru vânzare: 4 ani

Perioada de valabilitate a concentratului reconstituit: Concentratul reconstituit trebuie diluat imediat după preparare.

Perioada de valabilitate a produsului diluat: Stabilitatea chimică și fizică pentru utilizare a soluției reconstituite și a soluției diluate în punga de perfuzie a fost demonstrată a fi de 24 de ore în cazul păstrării la frigider (2-8°C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, utilizatorul este responsabil pentru timpul de păstrare care nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulberea, așa cum a fost ambalată pentru vânzare

A se păstra la frigider (2-8°C). Păstrați flaconul în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit sau diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de sticlă transparentă de tip I cu dopuri de cauciuc și capac detașabil din aluminiu/plastic.

Dimensiunile ambalajului:

VIBATIV 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon de 30 ml cu 250 mg telavancin

VIBATIV 750 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon de 50 ml cu 750 mg telavancin

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea trebuie reconstituită, iar concentratul rezultat trebuie apoi diluat imediat înainte de utilizare.

Pentru o singură administrare.

Prepararea concentratului reconstituit

VIBATIV 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conținutul flaconului de 250 mg de telavancin trebuie reconstituit fie cu 45 ml de soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%), fie cu apă pentru preparate injectabile, fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o concentrație de aproximativ 15 mg/ml (volum total de aproximativ 17 ml).

VIBATIV 750 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conținutul flaconului de 750 mg de telavancin trebuie reconstituit fie cu 45 ml de soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%), fie cu apă pentru preparate injectabile, fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o concentrație de aproximativ 15 mg/ml (volum total de aproximativ 50 ml).

Aruncați flaconul dacă vidul nu atrage dizolvantul în flacon.

Trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea VIBATIV. După adăugarea soluției injectabile de dextroză 50 mg/ml (5%) sau a apei pentru preparate injectabile sau a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), conținutul flaconului se amestecă învârtindu-l ușor pentru a facilita reconstituirea.

Timpul de reconstituire nu este mai mare de 5 minute pentru flaconul de 250 mg și de 10 minute pentru flaconul de 750 mg.

Amestecarea se continuă până când conținutul flaconului este complet dizolvat și nu prezintă pulberi în suspensie la examinarea vizuală.

Aspectul concentratului reconstituit

Concentratul reconstituit de VIBATIV este o soluție limpede, incoloră spre roz deschis. Se poate produce spumă în timpul reconstituirii, dar aceasta se va disipa când soluția este ținută în poziție verticală.

Prepararea soluției perfuzabile diluate finale

Concentratul reconstituit trebuie diluat înainte de administrare.

Următoarea formulă poate fi utilizată pentru a calcula volumul concentratului de VIBATIV reconstituit necesar pentru prepararea unei doze:

Doză de telavancin (mg) = 10 mg/kg (sau 7,5 mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (în kg)

Volumul concentratului reconstituit (ml) = doza de telavancin (mg)/15 (mg/ml)

Pentru doze de 150 până la 800 mg, volumul adecvat de concentrat reconstituit trebuie diluat în 100-250 ml înainte de perfuzare. Dozele mai mici de 150 mg sau mai mari de 800 mg trebuie diluate într-un volum generând o soluție finală de 0,6-8 mg/ml. Soluțiile adecvate de perfuzie includ: soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%), soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă Ringer lactat. Diluarea se va efectua în condiții aseptice.

Soluția trebuie verificată vizual pentru a detecta eventualele pulberi în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare. Soluție trebuie utilizată doar dacă este limpede și nu prezintă particule.

Eliminarea reziduurilor

Aruncați orice soluție neutilizată.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIBATIV 250 mg, pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg, pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/11/705/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 septembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACIA MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să convină asupra formatului și conținutului Ghidului profesioniștilor din domeniul sănătății împreună cu autoritatea națională competentă înainte de lansarea pe teritoriul statului membru.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că toți medicii care urmează să prescrie sau să utilizeze Vibativ primesc un pachet educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății care conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Broșura de informare a pacientului
- Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății

Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Faptul că Vibativ prezintă un risc de nefrotoxicitate, inclusiv un risc crescut de mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență renală acută preexistentă, și, prin urmare, este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală acută preexistentă și la pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min, incluzând pacienții hemodializați. Vibativ trebuie utilizat cu prudență în asociere cu alte medicamente nefrotoxice.
- Faptul că raportul risc/beneficiu pentru indicația „infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi” a fost evaluat și considerat negativ de către Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) și, prin urmare, Vibativ nu trebuie utilizat în această indicație sau în alte indicații neaprobate.
- Faptul că funcția renală a pacienților trebuie evaluată și monitorizată, iar doza inițială și ajustările dozei trebuie calculate în funcție de clearance-ul creatininei.
- Faptul că există un potențial risc teratogen și că Vibativ este contraindicat în timpul sarcinii. Înaintea administrării de telavancin, trebuie să se stabilească dacă femeile aflate la viața sa fertilă sunt sau nu gravide, iar femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului.
- Rolul și utilizarea etichetei autocolante incluse în ambalajul produsului cu lista de control a medicului care prescrie medicamentul pentru documentarea existenței constatării sarcinii înainte de administrare.
- Existența și aplicabilitatea registrului de sarcini și detalii ale modului de înscriere a pacienților în acesta.
- Există un risc de prelungire a intervalului QTc, iar Vibativ trebuie utilizat cu prudență la pacienții care iau medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT.
- Faptul că există un risc de reacții asociate perfuziei, inclusiv reacții asemănătoare eritemului generalizat.
- Faptul că există un risc identificat de ototoxicitate, iar pacienții care dezvoltă semne sau simptome de ototoxicitate sau pacienții cărora li se administrează alte medicamente cu potențial ototoxic trebuie evaluați și monitorizați cu atenție.
- Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de faptul că Vibativ poate interacționa cu unele analize de laborator de coagulare și cu unele analize calitative și cantitative de determinare a proteinuriei.
- Necesitatea de consiliere a pacienților cu privire la riscurile importante asociate terapiei cu Vibativ și măsurile corespunzătoare de precauție la utilizarea medicamentului.

DAPP trebuie să se asigure că în momentul lansării Vibativ toți medicii care urmează să prescrie sau să utilizeze Vibativ primesc o scrisoare de comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, al cărei text este anexat la raportul de evaluare al CHMP. DAPP trebuie să convină asupra planului de comunicare privind scrisoarea DHPC împreună cu autoritatea națională competentă din statele membre în care va fi distribuită scrisoarea.

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Un studiu retrospectiv de siguranță după autorizare (SSPA) pe bază de grafice urmează să se desfășoare, având drept obiectiv caracterizarea suplimentară a profilului de reacții adverse la medicament al telavancinului atunci când se utilizează într-un cadru clinic. Informațiile care vor fi colectate trebuie să includă date despre insuficiența renală, efectele fatale (evaluate din punct de vedere al cauzalității), tulburările cardiace, tulburările hepatice și hepatobiliare, acufenele și pierderea auzului, respectarea RCP-ului și utilizarea pentru indicații neaprobate. Protocolul final pentru SSPA trebuie pus la dispoziția CHMP până la 30 aprilie 2014. Progresele înregistrate în privința înscrierii de pacienți vor fi trimise în același timp cu RPAS-urile. Rezultatele analizei intermediare trebuie prezentate începând din mai 2015. Rezultatele finale ale	Rezultate finale ale studiului până la 31 decembrie 2017

studiului și ale reevaluării raportului risc/beneficiu pentru Vibativ trebuie puse la dispoziția CHMP cel mai târziu la 31 decembrie 2017.	
DAPP trebuie să continue monitorizarea activității telavancinului și a rezistenței microbiologice în comparație cu alți agenți, prin intermediul programului de supraveghere a rezistenței longitudinale. Cel puțin 10 000 de izolați Gram-pozitivi pe an trebuie incluși în studiu din cadrul rețelelor de supraveghere din Europa, SUA, America Latină și Asia-Pacific. Rezultatele trebuie raportate anual la CHMP, iar raportul final trebuie trimis cel mai târziu la 31 mai 2017.	Rezultate finale ale studiului până la 31 mai 2017

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE DE CARTON ȘI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIBATIV 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
telavancin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

250 mg telavancin (sub formă de clorhidrat) per flacon

În urma reconstituirii, fiecare ml conține 15 mg telavancin.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hidroxiopropilbetadex
Manitol (E 421)
Hidroxid de sodiu (E 524)
Acid clorhidric (E 507)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
250 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați flaconul în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/705/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE DE CARTON ȘI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIBATIV 750 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
telavancin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

750 mg telavancin (sub formă de clorhidrat) per flacon
În urma reconstituirii, fiecare ml conține 15 mg telavancin.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Hidroxipropilbetadex
Manitol (E 421)
Hidroxid de sodiu (E 524)
Acid clorhidric (E 507)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
750 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. Păstrați flaconul în ambalajul secundar de carton pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/705/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

VIBATIV 250 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă VIBATIV 750 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă telavancin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de administrarea acestui medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect :

1. Ce este VIBATIV și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați VIBATIV
3. Cum să utilizați VIBATIV
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VIBATIV
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este VIBATIV și pentru ce se utilizează

VIBATIV conține substanța activă telavancin, care este un antibiotic din grupa glicopeptidelor. VIBATIV este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu infecții pulmonare care au apărut în spital, inclusiv al pacienților ventilați cu aparate de respirație artificială, atunci când aceste infecții sunt cunoscute sau suspectate a fi cauzate de bacterii numite *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA).

Medicamentul se utilizează doar atunci când bacteriile care cauzează aceste infecții pot fi distruse cu telavancin. VIBATIV poate fi utilizat doar atunci când nu sunt indicate alte antibiotice.

Dacă aveți și alte bacterii care vă cauzează infecția, medicul dumneavoastră poate prescrie alte antibiotice în afara de VIBATIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați VIBATIV

NU utilizați VIBATIV

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la telavancin sau la oricare dintre celelalte componente ale VIBATIV (enumerare la pct. 6).
- dacă suferiți de probleme renale severe sau faceți hemodializă.
- dacă sunteți însărcinată.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați VIBATIV, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

- dacă aveți probleme renale. Medicul dumneavoastră poate decide reducerea dozei de VIBATIV și monitorizarea dumneavoastră mai atentă în timpul tratamentului. Alternativ, medicul dumneavoastră poate decide că acest medicament nu este potrivit pentru dumneavoastră.
- dacă prezentați un risc sporit de dezvoltare a tulburărilor renale. Medicul dumneavoastră vă va informa în acest caz și poate decide să vă monitorizeze mai atent în timpul tratamentului.

- dacă aveți reacții cutanate la acest produs. Medicul dumneavoastră poate decide ajustarea vitezei de perfuzare.
- dacă sunteți alergic la antibiotice cum este vancomicina. În acest caz, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.
- dacă suferiți de probleme cu inima. În acest caz, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.
- dacă observați o modificare a auzului. În acest caz, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza auzul în timpul tratamentului. Țiuitul în urechi și surditatea sunt reacții adverse posibile.
- Deși antibioticele, între care și VIBATIV combat anumite bacterii, alte bacterii și ciuperci pot continua să se dezvolte. Aceasta se numește hiperproliferație. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista potențiale infecții și a vă trata, dacă este necesar.
- dacă vă apare diaree în timpul sau la scurt timp după tratament, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră. Nu luați medicamente împotriva diareei fără a vă consulta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de mai multe infecții. Medicul dumneavoastră vă va trata după necesități.

Copii și adolescenți

Telavancin nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

VIBATIV împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați utilizați, ați luat utilizat recent sau s-ar putea să luați utilizați orice alte medicamente.

Telavancin poate afecta unele analize de laborator care măsoară cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră. Rezultatele analizelor pot sugera o coagulare nesatisfăcătoare a sângelui când, de fapt, nu există nicio problemă. Spuneți-i medicului dumneavoastră că vi se administrează VIBATIV.

Telavancin poate afecta unele analize de laborator care măsoară valorile proteinelor din urină. Spuneți medicului dumneavoastră că vi se administrează VIBATIV.

Sarcina și alăptarea

Telavancin nu trebuie administrat femeilor însărcinate. Informați-vă medicul dacă sunteți însărcinată, credeți că sunteți însărcinată sau încercați să rămâneți însărcinată. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu VIBATIV.

Nu se știe dacă telavancin se excretă în laptele matern la om. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a alăpta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

VIBATIV poate provoca reacții adverse, cum ar fi amețeală, somnolență, confuzie sau vedere încețoșată, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale VIBATIV

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon, adică, în esență, „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați VIBATIV

VIBATIV vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă.

Doza administrată va depinde de greutatea dumneavoastră. Doza pentru adulți (minim 18 ani) este de 10 miligrame (mg) pentru fiecare kilogram (kg) de greutate corporală, administrată o dată pe zi.

Această doză este administrată sub formă de perfuzie (perfuzare într-o venă) pe o perioadă de timp de aproximativ 60 de minute.

Dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează bine sau dacă sunteți supraponderal, doza poate fi redusă.

Un ciclu de tratament durează de obicei 7 până la 21 zile. Medicul dumneavoastră va decide durata tratamentului dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult VIBATIV decât trebuie

Dacă vi se administrează mai mult VIBATIV decât trebuie, probabilitatea apariției următoarelor reacții adverse crește: tulburări de gust, greață (senzație de rău), vărsături, reacții la locul punerii, dureri de cap, erupții tranzitorii pe piele, înroșirea pielii în partea superioară a corpului. În acest caz, perfuzia cu telavancin va fi întreruptă, iar medicul va verifica funcționarea rinichilor dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, VIBATIV poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

VIBATIV poate provoca următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- tulburări de gust
- greață (senzație de rău)

Frecvente: pot afecta 1 persoană din 10

- infecții fungice
- insomnie
- dureri de cap; amețea
- constipație, diaree, vărsături
- valori crescute ale enzimelor hepatice din sânge
- mâncărime, erupții trecătoare pe piele
- tulburări renale, teste anormale ale funcției renale; urină cu spumă
- oboseală, frisoane

Mădușin frecvente: pot afecta 1 persoană din 100

- infecții bacteriene intestinale; infecție a căilor urinare
- anemie, modificări ale numărului de globule albe din sânge; modificări ale numărului de plachete din sânge
- reacții alergice
- scăderea poftei de mâncare; modificări ale concentrației de glucoză din sânge; modificări ale concentrației de potasiu și magneziu din sânge
- agitație; anxietate; confuzie; depresie
- pierderea simțului gustului, migrenă, senzație de atingere anormală, tulburări de miros, somnolență, tremurături.
- iritație a ochilor; vedere încețoșată
- țiuit în urechi

- durere în piept; insuficiență cardiacă; ritm cardiac anormal sau bătăi anormale ale inimii
- înroșirea feței; tensiune arterială ridicată și scăzută; inflamația unei vene
- dificultăți de respirație, sughit, congestie nazală, dureri în gât
- durere abdominală; uscăciune a gurii; indigestie, balonare; amorțeală la nivelul gurii
- inflamația ficatului
- înroșirea pielii; umflarea feței; transpirație; urticarie
- dureri de articulații; dureri de spate; crampe musculare; dureri musculare
- durere la urinare; prezența sângelui în urină; scăderea diurezei, urinare frecventă; miros anormal al urinei
- lipsă de energie; iritație la locul perfuziei; stare de rău; disconfort toracic; acumularea de lichid în gambe; durere; febră; înroșirea pielii în partea superioară a corpului
- analize anormale de coagulare a sângelui

Rare: pot afecta 1 persoană din 1.000

- surditate

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- reacții alergice severe (anafilaxie). Primele semne ale unei reacții alergice severe pot include umflarea pielii, feței și/sau a gâtului și/sau dificultăți de respirație. Dacă aceste simptome apar, trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă prezentați vreuna dintre reacțiile adverse, consultați medicul. Acestea includ orice reacții adverse posibile care nu au fost enumerate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse prin intermediul sistemului național de raportare prezentat în Anexa V. Prin raportarea reacțiilor adverse puteți contribui la furnizarea informațiilor cu privire la siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează VIBATIV

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați VIBATIV după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutia de carton după EXP:. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Păstrați flaconul în ambalajul secundar de carton pentru a proteja produsul de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și informații suplimentare

Ce conține VIBATIV

Fiecare flacon conține 250 mg sau 750 mg telavancin (sub formă de clorhidrat). În urma reconstituirii, fiecare ml conține 15 mg telavancin.

Celelalte componente sunt hidroxipropilbetadex, manitol (E 421), hidroxid de sodiu (E 524) (pentru reglarea pH-ului) și acid clorhidric (E 507) (pentru reglarea pH-ului).

Cum arată VIBATIV și conținutul ambalajului

VIBATIV pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacon de sticlă transparentă de 30 ml sau 50 ml cu dop de cauciuc și un dispozitiv de închidere din aluminiu cu capac detașabil de plastic. Flaconul conține o pulbere de culoare albă până la roz deschis.

Dimensiunile ambalajului:

1 flacon de 30 ml cu 250 mg telavancin

1 flacon de 50 ml cu 750 mg telavancin

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Mod de administrare

VIBATIV trebuie reconstituit și apoi diluat înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă printr-o linie de perfuzie dedicată sau printr-o linie existentă cu conector în Y în decurs de 60 de minute. Nu trebuie administrate injecții în bolus.

Următoarea formulă poate fi utilizată pentru a calcula volumul concentratului de VIBATIV reconstituit necesar pentru prepararea unei doze:

Doză de telavancin (mg) = 10 mg/kg (sau 7,5 mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (în kg)

Volumul concentratului reconstituit (ml) = doză de telavancin (mg)/15 (mg/ml)

Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a concentratului reconstituit: Concentratul reconstituit trebuie diluat imediat după preparare.

Perioada de valabilitate a produsului diluat: Stabilitatea chimică și fizică de utilizare a soluției reconstituite și a soluției diluate în punga de perfuzie a fost demonstrată pentru 24 de ore în cazul păstrării la frigider (2-8°C). Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul de păstrare din timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea trebuie reconstituită, iar concentratul rezultat trebuie apoi diluat imediat înainte de utilizare.

Prepararea concentratului reconstituit (flacon de VIBATIV de 250 mg)

Conținutul flaconului de 250 mg de telavancin trebuie reconstituit fie cu 15 ml de soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%), fie cu apă pentru preparate injectabile, fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o concentrație de aproximativ 15 mg/ml (volum total de aproximativ 17 ml).

Prepararea concentratului reconstituit (flacon de VIBATIV de 750 mg)

Conținutul flaconului de 750 mg de telavancin trebuie reconstituit fie cu 45 ml de soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%), fie cu apă pentru preparate injectabile, fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a obține o concentrație de aproximativ 15 mg/ml (volum total de aproximativ 50 ml).

Aruncați flaconul dacă vidul nu atrage dizolvantul în flacon.

Trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea VIBATIV. După adăugarea soluției injectabile de dextroză 50 mg/ml (5%) sau a apei pentru preparate injectabile sau a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), conținutul flaconului se amestecă învârtindu-l ușor pentru a facilita reconstituirea.

Timpul de reconstituire nu este mai mare de 5 minute pentru flaconul de 250 mg.

Timpul de reconstituire nu este mai mare de 10 minute pentru flaconul de 750 mg.

Amestecarea se continuă până când conținutul flaconului este complet dizolvat și nu prezintă pulberi în suspensie la examinarea vizuală.

Aspectul concentratului reconstituit

Concentratul reconstituit de VIBATIV este o soluție limpede, incoloră spre roz deschis. Se poate produce spumă în timpul reconstituirii, dar aceasta se va disipa când soluția este ținută în poziție verticală.

Prepararea soluției perfuzabile diluate finale

Concentratul reconstituit trebuie diluat înainte de administrare.

Pentru doze de 150 până la 800 mg, volumul adecvat al concentratului reconstituit trebuie diluat în 100 - 250 ml înainte de perfuzare. Dozele mai mici de 150 mg sau mai mari de 800 mg trebuie diluate într-un volum generând o soluție finală de 0,6 – 8 mg/ml. Soluțiile adecvate de perfuzie includ: soluție injectabilă de dextroză 50 mg/ml (5%), soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă Ringer lactat. Diluarea se va efectua în condiții aseptice.

Soluția trebuie verificată vizual pentru a detecta eventualele pulberi în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare.

Soluția trebuie utilizată doar dacă este limpede și nu prezintă particule.

Eliminare

Pentru o singură administrare. Aruncați orice soluție neutilizată.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.