

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 250 mg telavancina (v obliki klorida).

VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 750 mg telavancina (v obliki klorida).

Po rekonstituciji en ml vsebuje 15 mg telavancina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bela do blede roza pogača, cela ali zdrobljena

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VIBATIV je indicirano za zdravljenje odraslih oseb z bolnišnično pljučnico, vključno z ventilatorsko pljučnico, za katero je znano oz. za katero se sumi, da jo je povzročil na meticilin odporen sev *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Zdravilo VIBATIV se lahko uporablja le v primerih, ko je znano oz. ko se sumi, da druge možnosti niso ustrezne (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Razmisliti je treba o uradnih priporočilih glede ustrezne uporabe antibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni režim odmerjanja je 10 mg/kg, na vsakih 24 ur, 7 do 21 dni.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Starejši bolniki prejmejo odmerek telavancina glede na njihovo telesno maso in ledvično funkcijo (glejte poglavja 4.3 in 5.2).

Ledvična okvara

Bolniki z ledvično okvaro prejmejo začetni odmerek glede na ocenjen ali izmerjen očistek kreatinina, kot je opisano v spodnji preglednici. Med zdravljenjem je potrebno prilagajati odmerek glede na preglednico, ki temelji na ocenjenem ali izmerjenem očistku kreatinina pri bolnikih s klinično pomembnimi spremembami ledvične funkcije.

Očistek kreatinina* (ml/min)	Režim odmerjanja
>50	10 mg/kg vsakih 24 ur
30-50	7,5 mg/kg vsakih 24 ur

*Kot je bilo izračunano z uporabo formule Cockcroft-Gault.

Uporaba pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo ali z očistkom kreatinina (CrCl) <30 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Blage do zmerno stopnje okvare jeter (Child–Pugh razred B) (glejte poglavje 5.2) niso pomembno spremenile farmakokinetike telavancina. Zato pri dajanju telavancina bolnikom z blagi ali zmernimi stopnjami jetrne insuficience ni potrebno prilagajati odmerka. Podatki o bolnikih s hudo okvaro jeter (Child–Pugh razred C) niso na voljo. Zato je potrebna previdnost, kadar se telavancin daje bolnikom s hudo okvaro jeter.

Debeli bolniki

Debeli bolniki (opredeljeni kot tisti z ITM > 30 kg/m²) prejmejo telavancin v zmanjšanem odmerku 7,5 mg/kg enkrat na 24 ur (glejte poglavje 5.2).

Otroci

Varnost in učinkovitost zdravila VIBATIV pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Pred intravenskim infundiranjem je potrebno zdravilo VIBATIV rekonstituirati in nato nadalje razredčiti; infundiranje poteka po posebni cevki ali skozi Y-podaljšek v obdobju 60 minut. Bolusni odmerki se ne smejo injicirati. Za navodila v zvezi z rekonstitucijo in raztapljanjem zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo ledvično okvaro, npr. z očistkom kreatinina (CrCl) <30 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi (glejte poglavje 4.4).

Akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara ledvic

V kliničnih študijah so imeli bolniki s predhodno akutno odpovedjo ledvic, ki so prejeli telavancin, povečano tveganje smrtnosti. Skupna smrtnost je znašala 32/73 (44%) pri skupini z zdravilom telavancin in 16/64 (25%) pri skupini z vankomicinom, medtem ko je bila pri bolnikih brez akutne odpovedi ledvic v izhodišču 118/678 (17%) in 124/688 (18%). Zato je uporaba telavancina pri bolnikih s predhodno akutno odpovedjo ledvic ter pri bolnikih s hudo ledvično okvaro kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Neželeni učinki na ledvicah

V združenih kliničnih študijah (bolnišnična pljučnica in zapletene okužbe kože in mehkega tkiva (cSSTI)) so pogosteje poročali o neželenih učinkih na ledvicah pri bolnikih, ki so prejeli telavancin, kot pri bolnikih, ki so prejeli vankomicin (3,8 % proti 2,2 %). Ledvično funkcijo (kreatinin v serumu in izločanje z urinom za oligourijo/anurijo) je potrebno vsakodnevno spremljati pri vseh bolnikih, ki prejema telavancin, vsaj prve 3 do 5 dni zdravljenja, zatem pa na vsakih 48 do 72 ur. Začetni odmerek in prilagoditve odmerka med zdravljenjem je potrebno določiti glede na ocenjeni ali izmerjeni očistek kreatinina v skladu z režimom odmerjanja v poglavju 4.2. Če se med zdravljenjem ledvična funkcija izrazito zmanjša, je treba oceniti korist v primeru nadaljevanja zdravljenja s telavancinom.

Drugi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost

Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila VIBATIV bolnikom, ki sočasno prejema nefrotoksična zdravila ter pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo ali s komorbidnostjo, za katero je znano, da povzroča ledvično disfunkcijo (npr. diabetes mellitus, kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija).

Reakcije, povezane z infundiranjem

Hitre intravenske infuzije protimikrobnih sredstev iz razreda glikopeptidov so bile povezane z reakcijami podobnimi eritrodermi, vključno z rdečico na zgornjem delu telesa, urtikarijo, pruritustom ali izpuščaji (glejte poglavje 4.8). Zauzavitev ali upočasnitev infundiranja lahko ustavi te reakcije. Reakcije, povezane z infundiranjem, je mogoče omejiti, če je dnevni odmerek infundiran v času 1 ure.

Preobčutljivost

Pri uporabi telavancina so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, ki so lahko življenjsko nevarne. Če se pojavi alergijska reakcija na telavancin, je treba ukiniti zdravilo in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo na vankomicin, so poročali o navzkrižnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Pri predpisovanju telavancina bolnikom, ki so v preteklosti imeli preobčutljivostno reakcijo na vankomicin, je potrebna previdnost. Če se pojavi alergijska reakcija na telavancin, je treba ukiniti zdravilo in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Podaljšanje QTc

Klinična študija QTc z odmerkoma telavancina 7,5 in 15 mg/kg v primerjavi z vehiklom in aktivnem komparatorju (400 mg moksifloksacina) je pokazala, da je en dnevni odmerek za 3 dni povzročil srednje povišanje QTcF s popravkom medija za 4,1 in 4,5 milisekund v primerjavi z 9,2 milisekundnim povišanjem, ki je bilo opaženo pri komparatorju.

Previdnost je potrebna pri uporabi telavancina pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT. Poleg tega je previdnost potrebna pri uporabi telavancina za zdravljenje

bolnikov s kongenitalnim sindromom dolgega intervala QT, znanim podaljšanjem intervala QTc, nekompenzirano odpovedjo srca ali hudo hipertrofijo levega prekata. Bolniki s temi obolenji niso bili vključeni v klinična preskušanja telavancina.

Ototoksičnost

Kot pri ostalih glikopeptidih so tudi tukaj poročali o ototoksičnosti (gluhost in tinitus), pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s telavancinom (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki med zdravljenjem s telavancinom razvijejo znake in simptome okvare sluha ali bolezní notranjega ušesa, je treba pozorno oceniti in nadzorovati (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki prejemajo telavancin v povezavi z drugimi zdravili oz. po drugih zdravilih z znanim ototoksičnim potencialom, je potrebno skrbno spremljati, korist telavancina pa oceniti, če se sluh poslabša.

Superokužba

Uporaba antibiotikov lahko spodbudi prekomerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Če se superokužba pojavi med zdravljenjem, je treba uvesti ustrezne ukrepe.

Kolitis, povezan z antibiotiki, in psevdomembranski kolitis

O kolitisu, povezanem z antibiotiki, in psevdomembranskem kolitisu so poročali pri skoraj vseh antibakterijskih sredstvih, vključno s telavancinom (glejte poglavje 4.8), ki lahko sega od blagega do takšnega, ki ogroža življenje. Zato je treba razmisliti o tej diagnozi pri bolnikih, ki imajo diarejo med zdravljenjem ali tik po njem.

Sočasno antibiotično kritje

Telavancin deluje izključno proti grampozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1 za podatke o antibakterijskem spektru). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na gramnegativne in/ali določene vrste anaerobnih bakterij, je treba poleg zdravil s VIRATIV dajati tudi druga primerna antibakterijska sredstva.

Posebne skupine bolnikov

Iz študij bolnišnične pljučnice so bile izključene znane pljučne bolezni in sumi nanje, kot so granulomatozne bolezni, pljučni rak ali druge maligne metastaze pljuč; cistična fibroza ali aktivna tuberkuloza, pljučnica *Legionella pneumophila*; meningitis, endokarditis ali osteomielitis; refraktorni šok, opredeljen kot počasi enkratni krvni pritisk <90 mm Hg za >2 uri z dokazano hipoperfuzijo ali potrebo po visokemu odmerku simpatomimetikov. Izključeni so bili tudi bolniki s QTc izhodiščem >500 ms, kongenitalnim sindromom dolgega QT, nekompenzirano odpovedjo srca ali neobičajnimi vrednostmi K⁺ ali Mg²⁺ v krvi, ki jih ni bilo mogoče popraviti, hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev <500/mm³) ali pri katerih se pričakuje, da bodo razvili hudo nevtropenijo zaradi predhodne ali načrtovane kemoterapije in tisti, ki so imeli HIV s številom CD4 <100/mm³ v zadnjih 6 mesecih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri študijah z zdravimi ljudmi se farmakokinetika telavancina ni bistveno spremenila pri istočasnem jemanju aztreonama ali piperacilin-tazobaktama. Telavancin pa tudi ni spremenil farmakokinetike aztreonama ali piperacilin tazobaktama. Na osnovi njihovih farmakokinetičnih značilnosti ni pričakovati interakcije z ostalimi betalaktami, klindamicinom, metronidazolom ali fluorokinoloni.

Klinična študija z intravenoznim midazolamom je pokazala, da telavancin v več odmerkih ni imel vpliva na farmakokinetiko midazolama, ki je občutljiv substrat za CYP3A4. *In vitro* poskusi kažejo, da telavancin ne bo vplival na očistek zdravil, ki jih presnavljajo izoforme CYP 1A2, 2C9, 2C19 in 2D6. Ker se telavancin izloča predvsem nespremenjen z ledvičnim očistkom in več encimov CYP lahko presnavlja telavancin, ni pričakovati pomembnih interakcij z inhibitorji ali induktorji sistema CYP450.

Čeprav telavancin ne ovira koagulacije, je oviral določene teste, ki se uporabljajo za nadzorovanje koagulacije (glejte spodaj), ko se testi izvajajo s pomočjo vzorcev, vzetih med 0 in 18 ur po dajanju telavancina bolnikom, ki prejmejo odmere vsakih 24 ur. Krvni vzorci za teste koagulacije naj bodo odvzeti tik pred bolnikovim naslednjim odmerkom telavancina, v nasprotnem primeru pa je potrebno razmisliti o uporabi testa, na katerega telavancin ne vpliva.

Telavancin vpliva na teste koagulacije	Telavancin ne vpliva na teste koagulacije
Mednarodno umerjeno razmerje	Čas strjevanja polne krvi (Lee–White)
Aktiviran parcialni tromboplastinski čas	Ex vivo agregacija trombocitov
Aktiviran čas strjevanja	Analiza kromogenega faktorja Xa
Koagulacija na osnovi testov faktorja Xa	Analiza funkcionalnega (kromogenega) faktorja Xa
	Čas krvavenja
	D-dimer
	Produkti razgradnje fibrina

V kliničnih preskušanjih telavancina niso našli dokaza za povečanje tveganja krvavitve. Telavancin ne vpliva na agregacijo trombocitov. Poleg tega ni dokaza za zmožnost hiperkoagulacije, saj so imele zdrave osebe, ki so prejemale telavancin običajne ravni D-dimera in produktov razgradnje fibrina.

Telavancin ovira kvalitativno analizo proteinov s testnimi lističi za urin in kvantitativnimi metodami obarvanja (npr. pirogalol rdeč molibdat). Ni vpliva na analize mikroalbumina na osnovi imunološkega preskusa s pomočjo nefelometrične (turbidimetrične) meritve zato se lahko uporabijo za nadzor izločanja proteinov v urinu med zdravljenjem s telavancinom. Za rutinski nadzor ledvične funkcije je priporočljiva uporaba koncentracije kreatinina v serumu ali ocenjenega očistka kreatinina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila VIBATIV je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V zvezi s telavancinom ni nobenih izkušenj pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Pred dajanjem telavancina je treba preveriti, ali je ženska v rodni dobi noseča. Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali se telavancin pri ljudeh izloča v materino mleko. Izločanje telavancina v mleku pri živalih ni preučeno. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s telavancinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Telavancin dokazano vpliva na število in kakovost spermijev pri podganah (glejte poglavje 5.3), čeprav niso poročali o učinku na plodnost, parjenje ali zgodnjo embriogenezo. Potencialno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pojavijo se lahko omotica, somnolenca, zmedenost in zamegljen vid in zdravilo VIBATIV lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih 3. faze, ki so vključevala 1680 bolnikov (751 z bolnišnično pljučnico in 929 s cSSTI), ki so prejeli telavancin v dnevnem odmerku 10 mg/kg, so poročali o neželenih učinkih pri 47,3 % bolnikov. Zdravljenje je bilo prekinjeno zaradi neželenih učinkov pri 5,0 % oseb, ko so prejemale telavancin.

Najbolj pogosto so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pojavijo se pri >1 % bolnikov): glivične okužbe, nespečnost, sprememba okusa, glavobol, omotica, slabost, zaprtost, diareja, bruhanje, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze, pruritus, izpuščaj, akutna ledvična odpoved, povišan kreatinin v krvi, nenormalen urin (penast urin), utrujenost in mrzlica.

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: glivične okužbe
Občasni: klostridijski kolitis, okužba urinskega trakta

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija, levkopenija, trombocitemija, trombocitopenija, zvečano število evzinofilcev, zvečano število nevtrofilcev

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivost
Neznana*: anafilaksija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: zmanjšan apetit, hiperglikemija, hiperkaliemija, hipoglikemija, hipokaliemija, hipomagneziemija

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost
Občasni: vznemirjenost, anksioznost, zmedenost, depresija

Bolezni žilčev

Zelo pogosti: sprememba okusa
Pogosti: glavobol, omotica
Občasni: agevzija, migrena, parestezija, parozmija, somnolenca, tresavica

Očesne bolezni

Občasni: draženje oči, zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus
Redki: naglušnost

Srčne bolezni

Občasni: angina pectoris, atrijska fibrilacija, bradikardija, kongestivna srčna odpoved, podaljšanje popravljenega intervala QT na elektrokardiogramu, palpitacije, sinusna tahikardija, supraventrikularna ekstrasistola, ventrikularna ekstrasistola

Žilne bolezni

Občasni: vročinski oblivi, hipertenzija, hipotenzija, flebitis

Respiratorne, torakalne in mediastinalne bolezni:

Občasni: dispneja, kolcanje, nazalna kongestija, faringolaringealne bolečine

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:

navzea (siljenje na bruhanje)

Pogosti:

zaprtje, diareja, bruhanje

Občasni:

bolečina v predelu trebuha, suha usta, dispepsija, flatulenca, oralna hipoestezija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti:

zvečana vrednost alanin-aminotransferaze, zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze

Občasni:

hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:

pruritus, izpuščaj

Občasni:

eritem, obrazni edem, hiperhidroza, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni:

artralgija, bolečina v hrbtu, mišični krči, mialgija

Bolezni sečil

Pogosti:

akutna ledvična odpoved, zvišan kreatinin v krvi, penast urin

Občasni:

zvišana urea v krvi, disurija, hematurija, mikroalbuminurija, oligurija, polakiurija, ledvična okvara, nenormalen vonj urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti:

utrujenost, mrzlica

Občasni:

astenija, reakcije na mestu infuzije, splošno slabo počutje, bolečina v prsih nesrčnega porekla, periferni edem, bolečina, zvišana telesna temperatura, eritroderm

Preiskave

Občasni:

zvišano mednarodno umerjeno razmerje (INR)

* Na podlagi poročil po prihodu zdravila na trg. Ker se poročila o teh reakcijah poročajo prostovoljno in velikost te populacije ni znana, ne moremo realno oceniti njihove pogostnosti, zato smo jih razvrstili kot neznano.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli odmerek 15 mg/kg, so opazili višjo pojavnost neželenih učinkov telavancina: sprememba okusa, slabost, bruhanje, eritem na mestu injiciranja, glavobol, makularni izpuščaj in eritroderm.

V primeru prekomernega odmerjanja je treba prekiniti zdravljenje s telavancinom; priporočena je podpora nega z vzdrževanjem glomerularne filtracije in pozornim nadzorom ledvične funkcije. Po dajanju enega odmerka telavancina 7,5 mg/kg bolnikom z ledvično boleznijo v zadnjem stadiju je bilo v dializatu približno 5,9 % danega odmerka telavancina v 4 urah po hemodializi. Vendar pa podatki o uporabi hemodialize za zdravljenje prekomernega odmerjanja niso na voljo.

Očistek telavancina s kontinuirano venovensko hemofiltracijo (CVVH) je bil ocenjen z in vitro študijo. Telavancin se je očistil z venovensko hemofiltracijo (CVVH), očistek telavancina pa se je povečal s povišanjem hitrosti ultrafiltracije. Vendar pa očistek telavancina z venovensko hemofiltracijo (CVVH) ni bil ocenjen v klinični študiji; zato klinični pomen te ugotovitve in uporabe venovenske hemofiltracije (CVVH) za zdravljenje prekomernega odmerjanja ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druge protimikrobne učinkovine, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA03

Mehanizem delovanja

Telavancin kaže baktericidno dejavnost proti občutljivim grampozitivnim bakterijam, odvisno od koncentracije. Telavancin zavira biosintezo celične stene z vezavo na prekursorje peptidoglikana pozne faze, vključno z lipidom II, ki preprečuje polimerizacijo prekursorja v peptidoglikan in poznejše povezovalne dogodke. Telavancin se prav tako veže na bakterijske membrane in povzroča depolarizacijo potenciala membrane in povečanje prepustnosti membrane, kar zavira protein, RNK in sintezo lipidov.

Mehanizem odpornosti

S. aureus, ki kaže visoko raven odpornosti na glikopeptidne antibiotike (GRSA), ni občutljiv na telavancin. Ni znane navzkrižne odpornosti med telavancinom in drugimi neglikopeptidnimi razredi antibiotikov.

Prekinitvene točke

Prekinitvene točke minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) so naslednje:

Patogen	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (vključno s proti meticilinu odpornim sevom)	≤0,12

Mikrobiološka občutljivost

Prevladovanje pridobljene odpornosti lahko za izbrane vrste geografsko in sčasoma variira; zaželeni so lokalni podatki o odpornosti, še posebej pri zdravljenju hujših okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, ko je lokalno prevladovanje odpornosti tolikšno, da je delovanje učinkovine vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljivo.

Klinična učinkovitost in varnost

Telavancin je dokazal učinkovitost proti MSSA in MRSA v dveh randomiziranih kontroliranih študijah pri bolnikih z bolnišnično pljučnico, vključno z ventilatorsko pljučnico, ki sta vključevali 751 bolnikov, ki so prejeli telavancin. Kljub občutljivosti *in vitro* klinični podatki niso zadostni za ocenitev potenciala za učinkovitost telavancina pri okužbah zaradi hGISA/GISA.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij s telavancinom za vse skupine pediatrične populacije z bolnišnično pljučnico. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Telavancin je pokazal linearno farmakokinetiko pri odmerkih do 15 mg/kg čarili kot dnevna 60-minutna intravenska infuzija zdravim prostovoljcem v 7-dnevnem obdobju. Povprečna (SD) najvišja koncentracija telavancina (C_{max}) znaša 108 (26) $\mu\text{g/ml}$ v stanju dinamičnega ravnovesja pri dnevnom odmerku 10 mg/kg infundiranem v času 1 ure (t_{max}), nato pa pada do nižje vrednosti 8,55 (2,84) $\mu\text{g/ml}$ (C_{24h}). Povprečna (SD) AUC_{0-24} znaša 780 (125) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Telavancin ima majhen volumen distribucije. Pri odmerku 10 mg/kg je bila povprečna vrednost V_{ss} 133 (SD 24) ml/kg po več odmerkih, kar ustreza vrednosti približno 10 l za osebo, ki tehta 75 kg. Ti podatki nakazujejo, da telavancin nima široke distribucije. Telavancin je zdravilna učinkovina z nizkim očistkom, s povprečnim (SD) CL 13,1 (2,0) ml/hr/kg pri osebah z normalnim delovanjem jeter, kar ustreza celokupnemu CL v vrednosti približno 1 l za osebo, ki tehta 75 kg. V kombinaciji z majhnim V_{ss} se to kaže v razpolovnem času ($t_{1/2}$) približno 8 ur.

Porazdelitev

Navidezen volumen porazdelitve telavancina v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih odraslih osebah je približno 133 ml/kg.

Vezava na humane plazemske proteine je približno 90 %, predvsem na serumski albumin.

Pri odmerku 10 mg/kg v 3 zaporednih dneh zdravim prostovoljcem, pri katerih so delali bronhoalveolarno izpiranje, je bilo razmerje koncentracije med tekočino v pljučnem epitelnem sloju in plazmo od 0,050 do 0,121 v času od 4 do 24 ur po začetku infundiranja. Višje koncentracije so bile opažene pri alveolarnih makrofagih z variirajočimi razmerji med 0,360 (po 4 urah) in 6,67 (po 24 urah). *In vitro* študije so pokazale, da je telavancin zadržal polno aktivnost v prisotnosti pljučnega surfaktanta.

Biotransformacija

In vitro študije so pokazale, da so CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 in 4F12 zmožni presnavljati telavancin, kar vodi do hidroksilacije na 7., 8. in 9. mestu 2-(decikloamino) etilne stranske verige telavancina.

V študiji masnega ravnotežja na moških z uporabo radioaktivno označenega telavancina, so bili s prevladujočim metabolitom (THR-651540) identificirani 3 hidroksilni metaboliti, kar je znašalo <10 % radioaktivnosti v urinu in <2 % radioaktivnosti v plazmi.

Pri zdravih mladih odraslih osebah so bili po infuziji telavancina identificirani trihidroksilirane metabolite. AUC prevladujočega metabolita je znašal približno 2–3 % AUC-ja telavancina.

Izločanje

Izločanje preko ledvic je glavni način izločanja telavancina pri ljudeh. Pri zdravih mladih odraslih osebah se je po infuziji radioaktivno označenega telavancina približno 76 % danega odmerka izločilo z urinom in manj kot 1 % odmerka z blatom (zbranih v do 9 dneh), glede na celotno radioaktivnost. Telavancin se v glavnem izloča nespremenjen v približno 82 % od celokupne količine, ki se v 48 urah izloči z urinom. Razpolovna doba izločanja pri osebah z običajno ledvično funkcijo je približno 8 ur.

Ker je izločanje preko ledvic primarna pot izločanja, je potrebna prilagoditev odmerka pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30-50 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Posebne populacije

Starejši

Med zdravimi starejšimi in zdravimi mladimi osebami ni bilo opaženih nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki telavancina. Analiza farmakokinetičnih podatkov populacije bolnikov ni pokazala znatnega učinka starosti na farmakokinetiko. Iz tega razloga prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna, razen pri tistih, ki imajo očistek kreatinina od 30-50 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Otroci

Farmakokinetika telavancina pri bolnikih, mlajših od 18 let, še ni bila proučena (glejte poglavje 4.2).

Spol

V farmakokinetiki telavancina ni bilo opaženih nobenih klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom. Prilagoditev odmerka glede na spol zato ni potrebna.

Ledvična insuficienca

Farmakokinetični parametri (povprečni (SD)) po enkratnem danem odmerku 7,5 mg/kg telavancina pri prostovoljcih z variirajočimi stopnjami ledvične funkcije so navedeni spodaj.

	Stopnja okvare ledvične funkcije				ESRD ^a
	Običajno	Zmerno	Srednje	Huje	
CrCL (ml/min) ^b	93,8 (19,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C _{max} (µg/ml)	70,6 (11,2)	65,9 (2,7)	65,8 (12,1)	71,8 (7,1)	52,1 (10,1)
AUC _{inf} (µg·h/ml)	560 (93)	633 (101)	721 (200)	1220 (120)	1010 (341)
t _{1/2} (h)	6,90 (0,60)	9,6 (2,9)	10,6 (2,4)	14,5 (1,3)	11,8 (2,8)
CL (ml/min/kg)	13,7 (2,1)	12,1 (1,9)	11,1 (3,3)	6,18 (0,63)	8,18 (2,65)

^a ESRD = ledvična bolezen v zadnjem stadiju, zdravljena s hemodializo

^b Teorijska vrednost za srednji očistek kreatinina, izračunano po enačbi Cockcroft–Gault

Vpliv ledvične okvare na farmakokinetiko telavancina je bil ocenjen v 2 kliničnih farmakoloških študijah na zdravih osebah z normalno ledvično funkcijo ter osebah z blago do hujšo ledvično okvaro. Obe študiji sta pokazali, da območje pod krivuljo (AUC) telavancina, ne pa tudi maksimalna koncentracija v plazmi (C_{max}), narašča z upadanjem ledvične funkcije. Spremembe v AUC postanejo klinično pomembne le pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro. Zato je mogoče uporabiti enak odmerek 10 mg/kg/24 ur pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali z blago ledvično okvaro. Za zagotovitev primerljive izpostavljenosti pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro je potrebno odmerek znižati na 7,5 mg/kg/24 ur.

Priporočila glede prilagoditev odmerka se nahajajo v poglavju 4.2.

Okvara jeter

Pri dajanju enojnega 10 mg/kg odmerka telavancina, je bila farmakokinetika telavancina pri osebah z zmerno jetrno okvaro (Child–Pugh razred B) podobna tisti, ugotovljeni pri osebah z običajno jetrno funkcijo. Za bolnike z blagimi do zmernimi stopnjami jetrne okvare prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika telavancina ni bila ocenjena pri hujši jetrni okvari (Child–Pugh razred C).

Debeli bolniki

V populacijski farmakokinetični analizi zdravih odraslih preiskovancev (brez okužbe) so ugotovili, da indeks telesne mase (ITM) ob izhodišču vpliva na farmakokinetiko telavancina. Izpostavljenost telavancinu se z naraščanjem ITM povečuje. Ocenjujejo, da povečanje za 10 enot ITM poveča plazemsko izpostavljenost za do 25 %. Pri debelih bolnikih z ITM > 30 kg/m² je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo telavancin, ki vsebuje pomožno snov hidroksipropilbetadeks (HP–β–CD), je sprožilo neželene učinke v študijah na živalih v plazemskih koncentracijah, ki so enake terapevtskim, zato lahko ima vpliv pri klinični uporabi.

Jetra, ledvice, makrofagi in moda so bili identificirani kot ciljni organi zasrčitve pri živalih. V jetrih je zdravljenje, dolgo 13 tednov ali dlje, vodilo do reverzibilne degeneracije/nekroze hepatocitov, skupaj s povišanjem seruma AST in ALT pri podganah in psih.

Učinki na ledvice so se pojavili po najmanj 4 tednih dajanja odmerka in so bili kombinacija ledvične tubularne poškodbe in tubularne epitelialne vakuolizacije. Značilnost tubularne poškodbe je degeneracija in nekroza proksimalnih tubularnih celic in je bila povezana s povišanjem BUN-ja in kreatinina, ki je dosegel dvakratni maksimum kontrolnih vrednosti najvišjega odmerka. Tubularna poškodba je bila reverzibilna vendar pa niso vsi živali dosegli popolnega okrevanja v 4 tednih po koncu zdravljenja.

Vakuolizacija tubularnega epitelija je bila običajno opazovana pri živalih, zdravljenih z zdravilom telavancin in z nosilcem (HP–β–CD). Pri višjem odmerku in daljšem zdravljenju, se je prav tako pojavila vakuolizacija urotelija v mehurju. Vakuolizacija ni bila povezana z okvaro ledvične funkcije, vendar ni bila odpravljena po 4 tednih okrevanja. Vakuolizacija naj bi predstavljala dogodek celične zaščite in naj bi bila odpravljena z enako razpolovno dobo kot je čas nadomestitve proksimalnih tubularnih celic. Prisotnost hidroksipropilbetadeksa v pripravku v razmerju 1:10 zmanjša pojavnost in resnost sprememb zaradi telavancina in zmanjša glikopeptidom podobno toksičnost telavancina.

Hipertrofija in hiperplazija sistemskih makrofagov se je pri podganah in psih pojavila v številnih organskih sistemih, ki običajno vsebujejo makrofage. Makrofagi so vsebovali telavancin in HP–β–CD.

Genotoksičnost so ugotavljali z običajno *in vitro* in *in vivo* testno baterijo. Študije niso ponudile kakršnihkoli dokazov o genotoksičnem potencialu telavancina.

Po 13 tednih zdravljenja, so v modih podgan ugotovili reverzibilno seminiferno tubularno degeneracijo. Pri študijah fertilnosti samcev podgan, se je po 10 tednih intravenskega odmerjanja telavancina pojavilo povečanje gibanja spermijev in števila spermijev v obmodku kakor tudi povečanje v pogostosti abnormalnih spermijev. Fertilnost samcev ni bila prizadeta. V drugi študiji je bilo 6-tedensko dajanje odmerka povezano z odmrlimi bakterijskimi celicami v obmodku, kar je kazalo na testikularno poškodbo in ugotovljeni so bili učinki na kakovost in količino spermijev. Oba učinka sta bila odpravljiva po 8-tedenskem obdobju okrevanja. Potencialno tveganje za človeka ni znano (glejte poglavje 4.6).

Pri podganah in psih pa je bila prav tako opazna vakuolizacija celic tubularnega epitelija obmodka, ki pa ni bila odpravljiva po 4-tedenskem okrevanju. Vakuolizacijo se razume kot citoprotektiven učinek, ki ni povezan s funkcionalnim poslabšanjem.

V študijah embrio-fetalnega razvoja je bila pri podganah, zajcih in morskih prašičkih ugotovljena spačenost prstov in udov. V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je bila v skupinah z visokim odmerkom ugotovljena dilatacija stranskih prekatov možganov. V teh prenatalnih in postnatalnih študijah je bilo ugotovljeno povečanje števila mrtvorojenih mladičev (glejte poglavje 4.3).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilbetadeks; razmerje telavancina in hidroksipropilbetadeksa je 1:10 (v/v)
manitol (E421)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili, z izjemo zdravil, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti praška v viali: 4 leta

Rok uporabnosti rekonstituiranega koncentrata: Rekonstituiran koncentrat je potrebno razredčiti takoj po pripravi.

Rok uporabnosti razredčene raztopine: Kemijska in fizikalna obstojnost rekonstituirane raztopine in razredčene raztopine v infuzijski vrečki ni bila dokazana za obdobje (čas) 24 ur v hladilniku (2-8°C). Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če ga ne porabite takoj, je za čas shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik, čas shranjevanja pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2-8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek v viali

Shranjujte v hladilniku (2-8 °C). Viala naj bo v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega ali razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vsesta ovojnine in vsebina

Viale iz prozornega stekla tipa I z gumijastimi zamaški in aluminijasto/plastično zaporko.

Velikost pakiranja:

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala 30 ml z 250 mg telavancina

VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala 50 ml s 750 mg telavancina

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek je potrebno rekonstituirati, dobljeni koncentrat pa je potrebno pred nadaljnjo uporabo takoj razredčiti.

Samo za enkratno uporabo.

Priprava rekonstituiranega koncentrata

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebino viala z 250 mg telavancina morate rekonstituirati s 15 ml raztopine dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da dobite koncentracijo približno 15 mg/ml (skupen volumen približno 17 ml).

VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebino viala s 750 mg telavancina morate rekonstituirati s 45 ml raztopine dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da dobite koncentracijo približno 15 mg/ml (skupen volumen približno 50 ml).

Če vakum ne povleče raztopine v vialo, jo zavrzite.

Za rekonstituiranje zdravila VIBATIV uporabljajte aseptično tehniko. Po dodajanju raztopine dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje premešajte vsebino viala z nežnim sukanjem viala, da se pospeši rekonstitucija.

Rekonstitucija traja največ 5 minut za vialo z 250 mg vsebine in največ 10 minut za vialo s 750 mg vsebine.

Mešanje poteka tako dolgo, dokler se vsebina viala popolnoma ne raztopi in pri pregledu s prostim očesom ne vsebuje trdnih delcev.

Izgled rekonstituiranega koncentrata

Rekonstituirani koncentrat zdravila VIBATIV je čista, brezbarvna do svetlo roza raztopina. Med rekonstitucijo se lahko pojavi penjenje, vendar se bo po mirovanju razpršilo.

Priprava končne razredčene raztopine za infuzijo

Rekonstituirani koncentrat je potrebno nadalje razredčiti pred uporabo.

Volumen rekonstituiranega koncentrata zdravila VIBATIV, potreben za pripravo odmerka, se izračuna z naslednjo formulo:

Odmerek telavancina (mg) = 10 mg/kg (ali 7,5 mg/kg) x masa bolnika (v kg)

Volumen rekonstituiranega koncentrata (ml) = odmerek telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Za odmerke od 150 do 800 mg je potrebno ustrezno količino rekonstituiranega koncentrata pred infuzijo dodatno razredčiti v 100 do 250 ml. Odmerke, manjše od 150 mg ali večje od 800 mg je treba dodatno razredčiti tako, da dobimo končno raztopino, ki vsebuje od 0,6 do 8 mg/ml. Primerne raztopine za infundiranje so med drugim: raztopina dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje, raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje. Redčenje je treba opraviti v aseptičnih razmerah.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati s prostim očesom glede vsebnosti trdnih delcev in obarvanosti. Raztopina se lahko uporabi le, če je bistra in ne vsebuje delcev.

Odstranjevanje

Neuporabljeno raztopino odvrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/11/705/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 2. september 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE SLEDNE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNOSTNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se dogovori o obliki in vsebini Priročnika za zdravstvene delavce s pristojnim nacionalnim organom v državi članici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vsem zdravnikom, za katere pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Vibativ, zagotovi izobraževalni paket za zdravstvene delavce, ki vsebuje naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- Navodilo za uporabo,
- Priročnik za zdravstvene delavce.

Priročnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Pri zdravilu Vibativ obstaja tveganje za nefrotoksičnost, vključno s povečanim tveganjem smrtnosti pri bolnikih s predobstoječo akutno ledvično odpovedjo in je zato kontraindicirano pri bolnikih s predhodno akutno ledvično odpovedjo ter pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min, vključno z bolniki na hemodializi. Zdravilo Vibativ je treba uporabljati previdno, če uporabljate druga nefrotoksična zdravila.
- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je ocenil razmerje med koristmi in tveganji za indikacijo zapletenih okužb kože in mehkega tkiva kot negativno, zato se zdravilo Vibativ ne sme uporabljati za to in za druge neodobrene indikacije.
- Oceniti in spremljati je treba delovanje ledvic, začetni odmerek in prilagoditve odmerka pa je treba izračunati na podlagi očistka kreatinina.
- Obstaja možno tveganje za teratogenost, zato je zdravilo Vibativ v času nosečnosti kontraindicirano. Pred uvedbo zdravljenja s telavancinom je treba preveriti, ali je bolnica v rodni dobi noseča, in bolnice v rodni dobi morajo v času zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Vlogo in uporabo kontrolnega seznama za predpisovalce zdravila, ki je vključen v pakiranje za evidentiranje ugotovljene nosečnosti pred dajanjem zdravila.
- Obstoj in obseg registra nosečnosti ter podatki, kako vključiti bolnice vanj.
- Obstaja tveganje za podaljšanje intervala QTc, zato je treba zdravilo Vibativ uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc.
- Obstaja tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem, vključno z reakcijami, ki so podobne eritrodermiji.
- Obstaja ugotovljeno tveganje za ototoksičnost ter da je treba bolnike, pri katerih se razvijejo znaki ali simptomi ototoksičnosti, oz. bolnike, ki prejemajo druga zdravila z ototoksičnim potencialom, skrbno oceniti in spremljati.
- Zdravstveni delavci se morajo zavedati, da lahko uporaba zdravila Vibativ vpliva na nekatere teste koagulacije ter kakovostne in količinske analize beljakovin v urinu.
- Bolnike je treba poučiti o pomembnih tveganjih, ki so povezana z zdravljenjem z zdravilom Vibativ, ter o ustreznih varnostnih ukrepih ob uporabi zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora poskrbeti, da bodo ob začetku trženja zdravila Vibativ vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Vibativ, imeli na voljo Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC), ki je priloženo poročilu Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) o oceni zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se o načinu posredovanja obvestila DHPC dogovori s pristojnim nacionalnim organom v državah članicah, v katerih bo obvestilo razdeljeno.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Izveden bo naknadna študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) z namenom nadaljnje opredelitve profila o neželenih učinkih zdravila telavancin ob uporabi v kliničnem okolju. Informacije, ki bodo zbrane, bodo vključevale podatke o ledvičnih okvarah, smrtnih izidih (ocenjenih glede na vzročno zvezo), srčnih boleznih, boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov, tinitusu in izgubi sluha, upoštevanju Povzetka glavnih značilnosti zdravila ter nenamenski uporabi zdravila. Končni protokol za študijo PASS mora biti predložen CHMP do 30. aprila 2014. Podatki o vključevanju bolnikov bodo predloženi v času Rednem posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR). Rezultate vmesne analize je treba zagotavljati od maja 2015 naprej. Končni rezultati študije in ponovna ocenitev razmerja med koristmi in tveganji za zdravilo Vibativ morajo biti predloženi CHMP najpozneje 31. decembra 2017.	Končni rezultati študije do 31. decembra 2017

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo še naprej spremljal delovanje telavancina in mikrobiološko odpornost v primerjavi z drugimi učinkovinami prek programa namenskega spremljanja odpornosti. V študijo bo vključenih vsaj 10.000 grampozitivnih izolatov letno iz mrež namenskega spremljanja v Evropi, ZDA, Latinski Ameriki in Aziji s Tihim oceanom. O rezultatih je treba letno poročati CHMP in končno poročilo je treba predložiti najpozneje do 31. maja 2017.	Končni rezultati študije do 31. maja 2017
--	---

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OVOJNINA IN VIALA****1. IME ZDRAVILA**

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
telavancin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

250 mg telavancina (v obliki klorida) na vialo
Po rekonstituciji en ml vsebuje 15 mg telavancina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

hidroksipropilbetadeks
manitol (E421)
natrijev hidroksid (E524)
klorovodikova kislina (E507)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
250 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navedilo.
intravensko infundiranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/705/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OVOJNINA IN VIALA****1. IME ZDRAVILA**

VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
telavancin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

750 mg telavancina (v obliki klorida) na vialo
Po rekonstituciji en ml vsebuje 15 mg telavancina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

hidroksipropilbetadeks
manitol (E421)
natrijev hidroksid (E524)
klorovodikova kislina (E507)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
750 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navedilo.
intravensko infundiranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/705/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

VIBATIV 250 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje VIBATIV 750 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje telavancin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo VIBATIV in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VIBATIV
3. Kako uporabljati zdravilo VIBATIV
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VIBATIV
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo VIBATIV in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo VIBATIV vsebuje telavancin kot učinkovino, ki je antibiotik iz skupine glikopeptidov. Zdravilo VIBATIV se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z okužbami pljuč, ki so se razvile v bolnišnici, vključno z bolniki na umetnem predehavanju, kadar je znano oz. kadar sumimo, da njihovo okužbo povzroča na meticilin odporna bakterija *Staphylococcus aureus* (MRSA). Uporablja se samo v primeru, ko je bakterije, ki so povzročile okužbo, možno uničiti s telavancinom. Zdravilo VIBATIV lahko uporabljamo le, kadar drugi antibiotiki niso primerni.

Če vaša okužbo povzročajo tudi druge bakterije, vam lahko zdravnik poleg zdravila VIBATIV predpiše druge antibiotike.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VIBATIV

Ne uporabljajte zdravila VIBATIV

- če ste alergični (preobčutljivi) na telavancin ali katerokoli sestavino zdravila VIBATIV (navedeno so v poglavju 6)
- če imate hude težave z ledvicami ali če ste na hemodializi
- če ste noseči

Opozorila in previdnostni ukrepi Preden prejmete to zdravilo VIBATIV se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- Če imate težave z ledvicami. Vaš zdravnik se bo morda odločil za zmanjšanje odmerka zdravila VIBATIV in vas bo med zdravljenjem podrobneje opazoval. Namesto tega se lahko vaš zdravnik odloči, da to zdravilo za vas ni primerno.
- Če je verjetnost okvare ledvic pri vas večja. Vaš zdravnik vas bo o tem obvestil in se lahko odloči, da vas bo med zdravljenjem podrobneje opazoval.

- Če imate kožne reakcije na zdravilo. Vaš zdravnik bo morda prilagodil hitrost infuzije.
- Če ste alergični na antibiotike, kot je vankomicin. V tem primeru nemudoma obvestite svojega zdravnika.
- Če trpite zaradi okvar srca. V tem primeru nemudoma obvestite zdravnika.
- Če zaznate spremembo v sluhu. To takoj povejte svojemu zdravniku. Vaš zdravnik se lahko odloči, da bo med zdravljenjem spremljal vaš sluh. Zvonjenje v ušesih in gluhost sta možna neželena učinka.
- Medtem ko antibiotiki, vključno z zdravilom VIBATIV, uničujejo določene bakterije, lahko druge bakterije in glivice rastejo dalje. To se imenuje prekomerna rast. Vaš zdravnik vas bo opazoval glede možnih okužb in vas po potrebi zdravil.
- Če med zdravljenjem ali kmalu po zdravljenju dobite drisko, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Ne vzemite zdravil proti driski, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.
- Če trpite zaradi več kot ene okužbe. Vaš zdravnik vas bo zdravil, kot je potrebno.

Otroci in mladostniki

Telavancina ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo VIBATIV

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Telavancin lahko ovira nekatere laboratorijske teste, ki merijo strjevanje vaše krvi. Testi lahko prikažejo slabo strjevanje krvi, čeprav težav sploh ni. Povejte zdravniku, da prejimate zdravilo VIBATIV.

Telavancin lahko ovira nekatere laboratorijske teste, ki merijo beljakovine v urinu. Povejte zdravniku, da prejimate zdravilo VIBATIV.

Nosečnost in dojenje

Telavancina nosečnice ne smejo dobivati. Povejte zdravniku, če ste noseči, sumite, da ste noseči ali poskušate zanositi. Med zdravljenjem z zdravilom VIBATIV morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali se telavancin izloča v materino mleko. Pred dojenjem se posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo VIBATIV lahko povzroči neželene učinke, kot so omotica, zaspanost, zmedenost ali zamegljen vid, ki imajo lahko vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila VIBATIV

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo VIBATIV

Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bo odmeril(-a) zdravilo VIBATIV.

Odmerek je odvisen od vaše telesne mase. Odmerek za odrasle (18 let ali starejši) znaša 10 miligramov (mg) na vsak kilogram (kg) telesne mase, enkrat na dan. Odmerek raztopine za infundiranje se injicira neposredno v krvni obtok (kapalna infuzija v veno) v obdobju 60 minut.

Če vaše ledvice ne delujejo dobro ali če imate prekomerno telesno maso, je odmerek lahko znižan.

Zdravljenje običajno traja od 7 do 21 dni. Vaš zdravnik se bo odločil, koliko časa bo trajalo zdravljenje.

Uporaba pri otrocih

Telavancin se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila VIBATIV, kot bi smeli

Če prejmete več zdravila VIBATIV, kot bi ga smeli prejeti, se poveča verjetnost za pojav naslednjih neželenih učinkov: spremembe okusa, navzeja (občutek slabosti), bruhanje, reakcije na mestu infuzije, glavobol, izpuščaj, sindrom rdečeličneža. Če se to zgodi, bo potrebno prekiniti infuzije telavancina, zdravnik pa bo preveril delovanje vaših ledvic.

Če imate še kakšna dodatna vprašanja v zvezi z uporabo tega izdelka, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo VIBATIV neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo VIBATIV lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- sprememba okusa
- navzeja (siljenje na bruhanje)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glivične okužbe
- nespečnost
- glavobol, omotica
- zaprtje, diareja, bruhanje
- zvišanje koncentracije jetrnih encimov v krvi
- pruritus (srbenje), izpuščaj
- bolezni ledvic, nenormalni testi ledvične funkcije, penast urin
- utrujenost, mrzlica

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- črevesna bakterijska okužba, okužba sečil
- anemija, spremembe v številu belih krvničk, spremembe v številu trombocitov
- alergične reakcije
- zmanjšan apetit, spremenjene ravni krvnega sladkorja, spremenjene ravni kalija in magnezija v krvi
- vznemirjenost, anksioznost, zmedenost, depresija
- izguba okusa, migrena, nenormalna občutljivost dotika, motnje voha, zaspanost, tresavica
- draženje oči, zamegljen vid
- zvonjenje v ušesih
- bolečine v prsnem košu, odpoved srca, nenormalen srčni ritem ali srčni utrip
- vročinski oblivi, visok ali nizek krvni pritisk, vnetje vene
- zasoplost, kolcanje, nazalna kongestija, boleče grlo
- bolečine v predelu trebuha, suha usta, slaba prebava, napenjanje, odrevenelost ust
- vnetje jeter,
- rdečica kože, otekanje obraza, znojenje, koprivnica
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v mišicah,

- boleče uriniranje, kri v urinu, zmanjšano izločanje urina, pogosto uriniranje, nenormalen vonj urina,
- pomanjkanje energije, draženje na mestu infuzije, slabo počutje, neprijeten občutek v prsnem košu, nabiranje tekočine v spodnjem predelu nog, bolečine, vročina, pordelost kože v zgornjem predelu telesa
- nenormalni rezultati testov koagulacije krvi

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- naglušnost.

Neznano (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- hude alergijske reakcije (anafilaksija). Prvi znaki hude alergijske reakcije so lahko otekanje kože, obraza in/ali grla in/ali težko dihanje. Če se ti simptomi pojavijo, takoj obvestite svojega zdravnika ali medicinsko osebje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila VIBATIV

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila VIBATIV ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP:. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo VIBATIV

Ena viala vsebuje 250 mg ali 750 mg telavancina (v obliki klorida). Po rekonstituciji vsak ml koncentrirane raztopine vsebuje 15 mg telavancina.

Druge sestavine so hidroksipropilbetadeks, manitol (E421), natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH) in klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila VIBATIV in vsebina pakiranja

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje VIBATIV je pakiran v 30 ml ali 50 ml vialo iz prozornega stekla z gumijastim zamaškom z aluminijasto zaporko in plastično zaporko. Viala vsebuje bel do svetlo roza prašek.

Velikost pakiranja:

1 viala 30 ml z 250 mg telavancina

1 viala 50 ml s 750 mg telavancina

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Način uporabe

Pred intravenskim infundiranjem je potrebno zdravilo VIBATIV rekonstituirati in nato nadalje razredčiti; infundiranje poteka po posebni cevki ali skozi Y-podaljšek v obdobju 60 minut. Bolusni odmerki se ne smejo injicirati. Volumen rekonstituiranega koncentrata zdravila VIBATIV, potreben za pripravo odmerka, se izračuna z naslednjo formulo:

Odmerek telavancina (mg) = 10 mg/kg (ali 7,5 mg/kg) x masa bolnika (v kg)

Volumen rekonstituiranega koncentrata (ml), = odmerek telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

Rok uporabnosti

Rok uporabnosti rekonstituiranega koncentrata: Rekonstituiran koncentrat je potrebno razredčiti takoj po pripravi.

Rok uporabnosti razredčene raztopine: Kemijska in fizikalna obstojnost rekonstituirane raztopine in razredčene raztopine v infuzijski vrečki je bila dokazana za obdobje 24 ur v hladilniku (2-8°C). Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če ga ne porabite takoj, je za čas shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik, čas shranjevanja pa ne bi smel biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2-8 °C.

Posebni previdnostni ukrepi za odstranjevanje in drugo rokovanje

Prašek je potrebno rekonstituirati, dobljeni koncentrat pa je potrebno pred nadaljnjo uporabo takoj razredčiti.

Priprava rekonstituiranega koncentrata (VIBATIV 250 mg viala)

Vsebino viala z 250 mg telavancina morate rekonstituirati s 15 ml raztopine dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali vode za injicije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da pridobite koncentracijo približno 15 mg/ml (skupen volumen približno 17 ml).

Če vakum ne povleče raztopine v vialo, jo zavržite.

Za rekonstituiranje zdravila VIBATIV uporabljajte aseptično tehniko. Po dodajanju raztopine dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje ali vode za injicije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje premešajte vsebino viala z nežnim sukanjem viala, da se pospeši rekonstitucija.

Rekonstitucija traja največ 5 minut za vialo z 250 mg vsebino.

Mešanje poteka tako dolgo, dokler se vsebina viala popolnoma ne raztopi in pri pregledu s prostim očesom ne vsebuje trdnih delcev.

Izgled rekonstituiranega koncentrata

Rekonstituirani koncentrat zdravila VIBATIV je čista, brezbarvna do svetlo roza raztopina. Med rekonstitucijo se lahko pojavi penjenje, vendar se bo po mirovanju razpršilo.

Priprava končne razredčene raztopine za infuzijo

Rekonstituirani koncentrat je potrebno nadalje razredčiti pred uporabo.

Za odmerke od 150 do 800 mg je potrebno ustrezno količino rekonstituiranega koncentrata pred infuzijo dodatno razredčiti v 100 do 250 ml. Odmerke, manjše od 150 mg ali večje od 800 mg je treba dodatno razredčiti tako, da dobimo končno raztopino, ki vsebuje od 0,6 do 8 mg/ml. Primerne raztopine za infundiranje so med drugim: raztopina dekstroze 50 mg/ml (5 %) za injiciranje, raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Redčenje je treba opraviti v aseptičnih razmerah.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati s prostim očesom glede vsebnosti trdnih delcev in obarvanosti. Raztopina se lahko uporabi le, če je bistra in ne vsebuje delcev.

Odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino odvrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.