

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska innehåller 250 mg telavancin (som hydroklorid).

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska innehåller 750 mg telavancin (som hydroklorid).

1 ml innehåller 15 mg telavancin efter beredning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till svagt rosa hel eller fragmenterad pulverkaka

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VIBATIV är indicerat för behandling av vuxna med nosokomial pneumoni (NP), inklusive respiratorassocierad pneumoni, orsakad av, eller som misstänkt vara orsakad av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA).

VIBATIV bör endast användas i situationer där man vet eller misstänker att andra alternativ inte är tillämpliga (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 10 mg/kg, 1 gång var 24:e timme under 7-21 dygn.

Särskilda behandlingsgrupper

Äldre patienter

Äldre patienter bör ges en telavancindos i enlighet med deras kroppsvikt och njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion bör ges en initial dos som baseras på beräknat eller uppmätt kreatininclearance enligt tabellen nedan. Hos patienter med kliniskt relevanta förändringar av njurfunktionen bör doseringen justeras efter beräknat eller uppmätt kreatininclearance enligt tabellen.

Kreatininclearance* (ml/min)	Doseringsregim
>50	10 mg/kg var 24:e timme
30-50	7,5 mg/kg var 24:e timme

*Beräknat enligt Cockcroft-Gault-formeln.

Användning till patienter med akut njursvikt eller kreatininclearance <30 ml/min, inklusive patienter som genomgår hemodialys är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 5.2) resulterade inte i någon relevant förändring i telavancins farmakokinetik. Därför är dosjustering inte nödvändig vid administrering av telavancin till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) finns inga data tillgängliga. Därför bör försiktighet iaktas om telavancin ges till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Överviktiga patienter

Överviktiga patienter (definieras som patienter med en BMI >30 kg/m²) bör få telavancin vid den reducerade dosen 7,5 mg/kg en gång per dygn (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för VIBATIV för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intravenös användning.

VIBATIV måste beredas och ska därefter pådas ytterligare innan det administreras som intravenös infusion via en egen infart eller genom en Y-koppling under 60 minuter. Bolusinjektioner får inte ges. För instruktioner angående beredning och spädning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med grovt nedsatt njurfunktion, d.v.s. kreatininclearance <30 ml/min, inklusive patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.4).

Akut njursvikt (se avsnitt 4.4).

Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

I kliniska studier hos patienter med akut njursvikt hade patienter som fick telavancin en ökad risk för mortalitet. Total mortalitet hos patienterna var 32/73 (44%) i telavancingruppen och 16/64 (25%) i vankomycingruppen. Mortaliteten hos patienter utan akut njursvikt vid baseline var 118/678 (17%) respektive 124/688 (18%). Därför är användning av telavancin kontraindicerat vid behandling av patienter med akut njursvikt och hos patienter med grovt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Renala biverkningar

I de samlade kliniska studierna (NP och komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI)) rapporterades renala biverkningar oftare hos patienter som fick telavancin jämfört med vankomycin (3,8% respektive 2,2%). Njurfunktionen (serumkreatinin och urinmängd för oliguri/anuri) bör övervakas dagligen under minst de första 3 till 5 dagarna av behandlingen och därefter var 48:e till 72:e timme, för alla patienter som behandlas med telavancin. Insättning av initial dos och dosjustering under behandlingen bör göras utifrån beräknat eller uppmätt kreatininclearance enligt doseringsregimen i avsnitt 4.2. Om njurfunktionen påtagligt minskar under behandlingen, bör nyttan av fortsatt telavancin-behandling utvärderas.

Andra faktorer som kan öka risken för nefrotoxicitet

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av VIBATIV till patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel, till patienter med befintlig njursjukdom eller med samtidig sjukdom som kan predisponera till nedsättning av njurfunktionen (t.ex. diabetes mellitus, hjärtsvikt, högt blodtryck).

Infusionsrelaterade reaktioner

Snabb intravenös infusion av antimikrobiella medel av typen glykopeptidantibiotika har associerats med pseudoallergiska reaktioner ("Red Man Syndrome"), inklusive rodnad på överkroppen, urtikaria, klåda eller utslag (se avsnitt 4.8). Om infusionen avbryts eller ges långsammare kan dessa reaktioner upphöra. Infusionsrelaterade reaktioner kan begränsas om dygnsdosen infunderas över 1 timmes tid.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, som kan vara livshotande, har rapporterats med telavancin. Om en allergisk reaktion mot telavancin skulle inträffa: sätt ut behandlingen och påbörja lämplig behandling.

Korsallergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats hos patienter med vankomycinallergi i anamnesen. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av telavancin till patienter som tidigare haft överkänslighetsreaktion mot vankomycin. Om en allergisk reaktion mot telavancin skulle inträffa: sätt ut behandlingen och påbörja lämplig behandling.

QTc-förlängning

En klinisk QTc-studie med telavancindoser på 7,5 och 15 mg/kg jämfört med vehikel och en aktiv komparator (400 mg moxifloxacin) visade att dosering en gång dagligen i 3 dagar resulterade i en genomsnittlig vehikelkorrigerad ökning i QTcF med 4,1 respektive 4,5 millisekunder jämfört med en 9,2 millisekunders ökning för jämförelseprodukten.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av telavancin till patienter som tar läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervall. Försiktighet är dessutom motiverad när telavancin förskrivs för behandling av patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, känd förlängning av QTc-intervall, okompenserad hjärtsvikt eller svår vänsterkammarmhypertrofi. Patienter med dessa tillstånd ingick inte i de kliniska prövningarna med telavancin.

Ototoxicitet

I likhet med andra glykopeptider har ototoxicitet (dövhet och tinnitus) rapporterats hos patienter som behandlats med telavancin (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar tecken och symtom på nedsatt hörsel eller sjukdomar i innerörat under behandling med telavancin bör noga utvärderas och följas upp (se avsnitt 4.8). Patienter som får telavancin tillsammans med eller direkt före eller efter andra läkemedel med känd ototoxisk potential bör övervakas noga och nyttan av telavancinbehandlingen bör utvärderas om hörseln försämras.

Superinfektioner

Användning av antibiotika kan stimulera överväxt av ej känsliga bakterier. Om superinfektion uppträder under behandling ska lämpliga åtgärder vidtagas.

Antibiotika-associerad kolit och pseudomembranös kolit

Antibiotika-associerad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibakteriella medel, inklusive telavancin (se avsnitt 4.8) och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter med diarré under eller strax efter behandling.

Samtidig antibiotikabehandling

Telavancin är verksamt endast mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1 för information om antimikrobiellt spektrum). Vid blandinfektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks, ska VIBATIV administreras samtidigt med andra lämpliga antibakteriella medel.

Särskilda patientgrupper

Studierna i samband med nosokomial pneumoni exkluderade känd eller misstänkt lungsjukdom såsom granulomatösa sjukdomar, lungcancer eller andra maligniteter som metastaterar till lungorna, cystisk fibros eller aktiv tuberkulos, pneumoni orsakad av *Legionella pneumophila*, meningit, endokardit eller osteomyelit; refraktär chock definierad som systoliskt blodtryck (liggande) < 90 mmHg i > 2 timmar med evidens på hypoperfusion eller behov av höga doser sympatomimetiska medel. Även patienter som vid baseline hade QTc > 500 msec, medfött långt QT-syndrom, okompenserad hjärtsvikt eller onormala K⁺- eller Mg²⁺-nivåer i blodet som inte kunde korrigeras, svår neutropeni (absolut neutrofilantal < 500/mm³) eller som förväntades utveckla svår neutropeni på grund av tidigare eller planerad kemoterapi eller som hade HIV med CD4-tal < 100/mm³ under de senaste 6 månaderna exkluderades.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I studier på friska frivilliga ändrades inte telavancins farmakokinetik signifikant vid samtidig administrering av aztreonam eller piperacillin-tazobaktam. Farmakokinetiken för aztreonam eller piperacillin-tazobaktam förändrades inte heller av telavancin. Baserat på deras farmakokinetiska egenskaper, förväntas inga interaktioner med andra betalaktamer, klindamycin, metronidazol, eller fluorokinoloner.

I en klinisk studie med intravenöst givet midazolam påvisades att upprepade doser av telavancin inte hade någon effekt på farmakokinetiken för midazolam, som är ett känsligt CYP3A4-substrat. *In vitro*-försök visar att telavancin inte kommer att påverka clearance för läkemedel som metaboliseras av CYP-isoformerna 1A2, 2C9, 2C19 och 2D6. Eftersom telavancin huvudsakligen utsöndras renalt i oförändrad form och flera CYP-enzym kan metabolisera telavancin, förväntas inga relevanta interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP450-systemet.

Även om telavancin inte har någon inverkan på koagulation, påverkade det vissa tester som används för att övervaka koagulation (se nedan), när testerna genomfördes med hjälp av prover som togs mellan 0 och 18 timmar efter administrering av telavancin till patienter som behandlas en gång var 24:e timme. Bedömning för koagulationstester bör tas så nära som möjligt innan patientens nästa telavancindos. Alternativt kan ett test som inte påverkas av telavancin övervägas.

Koagulationstester som påverkas av telavancin	Koagulationstester som inte påverkas av telavancin
Internationellt normaliserat ratio	Helblods- (Lee-White) koagulationstid
Aktiverad partiell tromboplastintid	<i>Ex vivo</i> trombocytaggregation
Aktiverad koagulationstid	Kromogen faktor Xa-test
Koagulationsbaserade faktor Xa-tester	Funktionell faktor X-test
	Blödningstid
	D-dimer
	Fibrinbrytningsprodukter

Inga tecken på ökad blödningsrisk har observerats i kliniska prövningar med telavancin. Telavancin har ingen effekt på trombocytaggregationen. Dessutom har inga belägg för hyperkoagulabilitet setts,

eftersom friska frivilliga som fick telavancin har normala nivåer av D-dimer och fibrinolytiska produkter.

Telavancin interagerar med såväl teststickor för kvalitativ bestämning av protein i urin, som med kvantitativa färgningsmetoder (t.ex. pyrogallolröd-molybdat). Mikroalbuminanalyser baserade på immunoassay, som utnyttjar nefelometrisk (turbidometrisk) detektion, påverkas dock inte och kan därför användas för att övervaka proteinnivåerna i urinen under telavancinbehandling. För rutinmässig övervakning av njurfunktionen rekommenderas att använda serumkreatinin eller uppskattat kreatininclearance.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling med VIBATIV under graviditet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Det finns ingen erfarenhet från gravida kvinnor med telavancin. Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Graviditetsstatus ska fastställas för kvinnor i fertil ålder före behandling med telavancin. Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under telavancinbehandling.

Amning

Det är inte känt om telavancin utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen av telavancin i mjölk har inte studerats hos djur. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller fortsätta/avbryta behandlingen med telavancin bör göras med hänsyn tagen till nyttan av amningen för barnet respektive nyttan av telavancinbehandling för kvinnan.

Fertilitet

Telavancin har visats påverka spermiekvantiteten och -kvaliteten hos hanråttor (se avsnitt 5.3). Ingen effekt på fertilitet, parning, eller tidig embryogenes har dock rapporterats. Risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel, somnolens, förvirring och dimsyn kan uppträda och VIBATIV kan påverka förmågan att framföra fordon och att använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I fas-3-studierna inkluderades 1680 patienter (751 med NP och 929 med cSSTI) som behandlades med telavancin i dygnsdoser om 10 mg/kg. Biverkningar rapporterades hos 47,3%. Behandlingen fick avbrytas p.g.a. biverkningar hos 5,0% av de patienter som fick telavancin.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (som uppträdde hos >1% av patienterna) var svampinfektion, sömnlöshet, dysgeusi, huvudvärk, yrsel, illamående, förstoppning, diarré, kräkningar, förhöjt alaninaminotransferas och/eller aspartataminotransferas, pruritus, hudutslag, akut njursvikt, förhöjt kreatinin i blodet, onormal urin (skummande urin), trötthet och frossa.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Vanliga: svampinfektion

Mindre vanliga: clostridiumkolit, urinvägsinfektioner

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: anemi, leukopeni, trombocytemi, trombocytopeni, ökat antal eosinofiler, ökat antal neutrofiler

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighet

Ingen känd anafylaxi

frekvens*:

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: minskad aptit, hyperglykemi, hyperkalemi, hypoglykemi, hypokalemi, hypomagnesemi

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet

Mindre vanliga: agitation, ångest, förvirringstillstånd, depression

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: dysgeusi

Vanliga: huvudvärk, yrsel

Mindre vanliga: ageusi, migrän, parestesi, parosmi, somnolens, tremor

Ögon

Mindre vanliga: ögonirritation, dimsyn

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus

Sällsynta: dövhet

Hjärtat

Mindre vanliga: angina pectoris, förmaksflimmer, bradykardi, kronisk hjärtsvikt, korrigerat förlängt QT-intervall, palpitationer, sinustakykardi, supraventrikulära extrasystolier, ventrikulära extrasystolier

Blodkärl

Mindre vanliga: rodnad, hypertension, hypotension, flebit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: dyspné, hicka, nästäppa, svalgsmärta

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: förstoppning, diarré, kräkningar

Mindre vanliga: magsmärta, muntorrhet, dyspepsi, väderspänning, oral hypoestesi

Lever och gallvägar

Vanliga: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas

Mindre vanliga: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pruritus, hudutslag

Mindre vanliga: erytem, ansiktsödem, hyperhidros, urtikaria

Muskeloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: artralgi, ryggsmärta, muskelkramper, myalgi

Njurar och urinvägar

Vanliga: akut njursvikt, förhöjt serumkreatinin, skummande urin (lower level term)
Mindre vanliga: förhöjt S-urea, dysuri, hematuri, mikroalbuminuri, oliguri, pollakuri, nedsatt njurfunktion, onormal urinlukt

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet, frossa
Mindre vanliga: asteni, reaktioner på infusionsstället, sjukdomskänsla, bröstsmärta utan kardiell orsak, perifert ödem, smärta, feber, "Red Man"-syndrom

Undersökningar

Mindre vanliga: ökat internationellt normaliserat ratio

* Baserat på rapporter efter marknadsintroduktionen. Eftersom dessa reaktioner rapporterats spontant från en population av obestämdd storlek, är det inte möjligt att tillförlitligt bestämma frekvensen. Den kategoriseras därför som inte känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Hos friska frivilliga som fick en dos om 15 mg/kg sågs en högre incidens av biverkningar förknippade med telavancin, såsom: dysgeusi, illamående, kräkningar, erytem på injektionsstället, huvudvärk, fläckvisa utslag och Red Man-syndrom.

Vid överdosering bör telavancinbehandlingen avbrytas och understödande behandling, med upprätthållande av glomerulusfiltrationen och noggrann övervakning av njurfunktionen, rekommenderas. Efter administrering av en engångsdos telavancin, 7,5 mg/kg, till patienter med terminal njursjukdom, återfanns cirka 5,9% av den administrerade telavancindosen i dialysatet efter 4 timmars hemodialys. Det finns dock ingen information tillgänglig om användning av hemodialys för att behandla överdosering.

Elimination av telavancin genom kontinuerlig venovenös hemofiltration (CVVH) utvärderades i en *in vitro*-studie. Telavancin eliminerades av CVVH och eliminationen ökade med ökad ultrafiltreringshastighet. Elimination av telavancin genom CVVH har dock inte utvärderats i någon klinisk studie och den kliniska betydelsen av denna observation, samt användning av CVVH för att behandla överdosering, är okänd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, antibakteriella glykopeptider, ATC-kod: J01XA03

Verkningsmekanism

Telavancin utövar en koncentrationsberoende, baktericid effekt mot känsliga grampositiva bakterier. Telavancin hämmar cellväggssyntesen genom att binda till peptidoglykanprekursorer i sen fas, inklusive lipid II, vilket hindrar både polymerisering av prekursorerna till peptidoglykan och efterföljande korslänkning. Telavancin binder också till bakteriemembran och orsakar depolarisering av membranpotentialen och ökning av membranpermeabiliteten, vilket leder till hämning av protein-, RNA- och lipidsynteserna.

Resistensmekanism

S. aureus, som visar hög resistens mot antibakteriella glykopeptidmedel (GRSA), är inte känslig för telavancin. Det finns ingen känd korsresistens mellan telavancin och andra icke glykopeptid-antibiotikagrupper.

Brytpunkter

MIC-brytpunkter (minsta hämmande koncentration) är som följer:

Patogen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> (inklusive meticillinresistenta stammar)	$\leq 0,12$

Mikrobiologisk känslighet

Utbredningen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och tidsmässigt för vissa arter och det är önskvärt att ha lokal information till hands, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertis rådfrågas om den lokala resistensprevalensen är sådan att medlets nytta är ifrågasatt för vissa infektionstyper.

Klinisk effekt och säkerhet

Telavancin visade effekt mot MSSA och MRSA i två randomiserade kontrollerade studier på patienter med nosokomial pneumoni, inklusive respirator-associerad pneumoni, där 751 patienter fick telavancin. Trots *in vitro*-känslighet är kliniska data otillräckliga för bedömning av telavancins potential för effekt på infektioner orsakade av hGISA / GISA.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för telavancin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för nosokomial pneumoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Telavancin uppvisar linjär farmakokinetik vid doser upp till 15 mg/kg, givet som en daglig 60 minuters intravenös infusion under 7 dagar hos friska frivilliga. Vid en daglig dos på 10 mg/kg som infunderas under en 1 timme ($t_{\max}$) och sedan sjönk till ett dalvärde på 8,55 (2,84) mikrogram/ml (C_{24h}) uppnåddes medel steady-state-koncentrationer för telavancin ($C_{\max}$) på 108 (26) mikrogram/ml vid steady state. Medelvärde (SD) AUC_{0-24} uppgår till 780 (125) mikrogram timme/ml. Telavancin har en liten distributionsvolym. Vid en dos på 10 mg/kg, uppgick medel V_{ss} till 133 (SD 24) ml/kg, efter upprepade dosering, vilket motsvarar ett värde om c:a 10 l för en person på 75 kg. Dessa uppgifter tyder på att telavancin inte distribueras i någon större omfattning. Telavancin är en aktiv substans med lågt clearance, med en genomsnittlig (SD) Cl på 13,1 (2,0) ml/tim/kg hos patienter med normal njurfunktion, vilket motsvarar ett totalt Cl på ungefär 1 l/timme hos en person på 75 kg. I kombination med den lilla V_{ss} , resulterar detta i en $t_{1/2}$ på c:a 8 timmar.

Distribution

Den slämbara distributionsvolymen för telavancin vid steady-state hos friska vuxna var c:a 133 ml/kg.

Plasmaproteinbindningsgraden hos människa är c:a 90%, huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Vid en dos på 10 mg/kg under 3 på varandra följande dagar till friska frivilliga som genomgick bronkoalveolär sköljning var koncentrationsförhållandet lungepitelvätska/plasma mellan 0,050 och 0,121 under en period om 4 till 24 timmar efter påbörjad infusion. Högre koncentrationer observerades i alveolära makrofager med koncentrationsförhållanden som varierade mellan 0,360 (vid 4 h) och 6,67 (vid 24 h). *In vitro*-studier har visat att telavancin behåller full aktivitet i närvaro av lungsurfaktant.

Metabolism

In vitro-studier har visat att CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 och 4F12 metaboliserar telavancin, genom att hydroxylera i 7-, 8-, och 9-positionen hos 2-(decylamino)-etyl-sidokedjan hos telavancin.

I en massbalansstudie hos män, med hjälp av radioaktivt märkt telavancin, identifierades tre hydroxylerade metaboliter, där den dominerande metaboliten (THRX-651.540) stod för <10% av radioaktiviteten i urin och <2% av radioaktiviteten i plasma.

Hos friska unga vuxna identifierades tre hydroxylerade metaboliter efter infusion av telavancin. AUC för huvudmetaboliten utgjorde c:a 2-3% av telavancins AUC.

Eliminering

Renal utsöndring är den huvudsakliga eliminationsvägen för telavancin hos människa. Efter infusion av radioaktivt märkt telavancin återfanns c:a 76% av den administrerade dosen i urinen hos friska unga vuxna och mindre än 1% av dosen återfanns i feces (uppsamlat under 9 dagar), baserat på total radioaktivitet. Telavancin utsöndras huvudsakligen oförändrat, vilket står för c:a 82% av totalmängden i urin under 48 timmar. Eliminationshalveringstiden hos individer med normal njurfunktion är c:a 8 timmar.

Eftersom renal utsöndring är den huvudsakliga elimineringsvägen är dosjustering nödvändig hos patienter med ett kreatininclearance på 30-50 ml/min (se avsnitt 4.2).

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för telavancin sågs mellan äldre friska och unga friska individer. Analys av farmakokinetiska data i patientpopulationen visade inte heller några relevanta ålderseffekter på farmakokinetiken. Dosjustering är därför inte nödvändig för äldre patienter utom hos de som har ett kreatininclearance på 30-50 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Pediatrika patienter

Telavancins farmakokinetik har inte fastställts hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.2).

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader har setts för telavancins farmakokinetik. Dosjustering är därför inte nödvändig baserat på kön.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska parametrar (medel (SD)) efter en engångsdos om 7,5 mg/kg telavancin till frivilliga med varierande grad av njurfunktion ges i tabellen nedan.

	Grad av njurfunktionsnedsättning				
	Normal	Lätt	Måttlig	Svår	ESRD ^a
CrCl (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	Inte tillgängligt
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 ₀₋₂₄ (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 = End-stage renal disease maintained on haemodialysis (njursvikt i terminal fas med hemodialys)

^b Kreatininclearance, medelvärde vid baseline, uträknat genom Cockcroft-Gault-ekvationen.

Effekten av nedsatt njurfunktion på telavancins farmakokinetik har utvärderats i 2 kliniska farmakologiska studier på friska frivilliga med normal njurfunktion och patienter med lätt till gravt

nedsatt njurfunktion. Båda studierna visade genomgående att systemexponeringen (AUC) för telavancin, men inte maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) ökade med minskande njurfunktion. Förändringar i AUC blir bara kliniskt relevant för patienter med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. Därför kan samma dos på 10 mg/kg/24 timmar användas hos patienter med normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion. För att säkerställa en jämförbar exponering hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosen sänkas till 7,5 mg/kg/24 timmar.

Rekommendationer för dosjustering finns i avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en engångsdos om 10 mg/kg telavancin till individer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B) liknade farmakokinetiken den som setts hos individer med normal leverfunktion. Dosjustering är därför inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Telavancins farmakokinetik har inte studerats vid svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Överviktiga patienter

Det har visats att BMI (body mass index) vid baslinjen påverkar farmakokinetiken för telavancin i den populationsfarmakokinetiska analysen på friska (utan infektion) vuxna försökspersoner. Exponering för telavancin ökar med stigande BMI; för varje ökning med 10 enheter i BMI, beräknas att plasmaexponeringen ökar med upp till 25 %. En dosjustering bör göras för överviktiga patienter med BMI >30 kg/m² (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Telavancinläkemedlet, som innehåller hjälpämnet hydroxypropylbetadex (HP- β -CD), inducerade negativa effekter i djurstudier vid plasmakoncentrationer som var i samma intervall som kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning.

Lever, njurar, makrofager och testis identifierades som målorgan för toxicitet hos djur. I levern hos råttor och hundar observerades reversibel degenerering/nekros av hepatocyter, tillsammans med förhöjda serumnivåer av AST och ALAT efter behandling i 13 veckor eller mer.

Effekter på njurarna inträffade efter en minst 4 veckors behandling och var en kombination av renal tubulär skada samt vakuolisering av de tubulära epitelcellerna. Den tubulära skadan karaktäriserades av degenerering och nekros av proximala tubulära celler, och var förknippad med ökat BUN och kreatinin som vid de högsta doserna uppgick till 2 gånger kontrollvärdena. Den tubulära skadan var reversibel efter 4 veckors återhämtning.

Vakuolisering av tubulärepitelet var en vanlig iakttagelse hos djur som behandlats med telavancinläkemedel som innehöll hjälpämnet (HP- β -CD). Vid högre doser eller längre behandlingstider vakuoliserades även urinvägsepitelet i urinblåsan. Vakuoliseringen var inte förbunden med nedsatt njurfunktion, men den var inte reversibel efter en 4 veckors återhämtningsperiod. Vakuoliseringen anses ske av cellskyddande orsaker, och förväntas reversera med samma halveringstid som omsättningstiden för cellerna i proximala tubuli. Hydroxypropylbetadex finns i formuleringen i förhållandet 1:10 och minskar incidens och allvarlighetsgrad av förändringar orsakade av telavancin och dämpar den glykopeptidliknande toxiciteten hos telavancin.

Systemisk makrofaghypertrofi och -hyperplasi inträffade hos råttor och hundar, i många organsystem som normalt innehåller makrofager. Makrofagerna visade sig innehålla telavancin och HP- β -CD.

Genotoxicitet undersöktes med standard *in vitro*- och *in vivo*-tester. Studierna visade inga evidens för genotoxisk potential hos telavancin.

Efter 13 veckors behandling sågs reversibel degeneration av sädesledare i testis hos råttor. I fertilitetsstudier på hanråttor, sågs minskad spermimotoilitet och minskat antal spermier i epididymis samt ökad förekomst av onormala spermier, efter 10 veckors intravenös administrering av telavancin.

Manlig fertilitet var opåverkad. I en annan studie sattes 6 veckors dosering i samband med döda testikelkönscceller i epididymis, vilket indikerade testikelskada. Effekter på spermernas kvalitet och kvantitet observerades. Båda dessa effekter var reversibla efter en 8-veckors återhämtningsperiod. Den potentiella risken för människa är okänd (se avsnitt 4.6).

Hos råttor och hundar sågs också vakuolisering av epitelcellerna i epididymala tubuli. Detta fynd sågs inte vara reversibelt efter en återhämtningsperiod på 4 veckor. Vakuolisering anses ske av cellskyddande orsaker, och är inte associerat med någon funktionsnedsättning.

I embryo-fetalutvecklingsstudier har missbildningar av digitus och extremiteter observerats hos råttor, kanin och minigris. I embryo-fetalutvecklingsstudien på råttor sågs dilatation av de laterala ventrikulerna i hjärnan hos högdosgruppen. En ökning av antalet dödfödda ungar observerades i dessa pre-och postnatale studier (se avsnitt 4.3).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxietylpropylbetadex; förhållandet mellan telavancin och hydroxietylpropylbetadex är 1:10 (w/w).

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (för pH-justering) (E524)

Saltsyra (för pH-justering) (E507)

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom blandbarhetsstudier saknas, får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för pulver i obruten förpackning: 4 år.

Hållbarhet efter beredning av koncentratet: Koncentratet ska spädas direkt efter beredning.

Hållbarhet efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning hos det beredda koncentratet och hos den utspädda lösningen i infusionspåsar har visats under 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C - 8°C).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar, och bör inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver i obruten förpackning

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd eller utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor i klart typ I-glas med gummiproppar och aluminium/plastkapsyler av flip-off-typ.

Förpackningsstorlekar:

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 st 30 ml injektionsflaska med 250 mg telavancin

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 st 50 ml injektionsflaska med 750 mg telavancin

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste beredas och koncentratet ska därefter omedelbart spädas ytterligare före användning.

Endast för engångsbruk.

Beredning av koncentrat (VIBATIV 250 mg injektionsflaska)

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Innehållet i en injektionsflaska med 250 mg telavancin ska beredas med 15 ml antingen glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att erhålla en koncentration om c:a 15 mg/ml (total volym c:a 17 ml).

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Innehållet i en injektionsflaska med 750 mg telavancin ska beredas med 45 ml antingen glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att erhålla en koncentration om c:a 15 mg/ml (total volym c:a 50 ml).

Kassera injektionsflaskan om inte ett vakuum drar in lösningen i flaskan.

Aseptisk teknik ska användas vid beredning av VIBATIV. Efter tillsats av antingen glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning, blandas innehållet i injektionsflaskan genom att rotera den försiktigt för att underlätta upplösningen.

Upplösningstiden är mindre än 5 minuter för injektionsflaskan som innehåller 250 mg och mindre än 10 minuter för injektionsflaskan som innehåller 750 mg.

Fortsätt att blanda tills innehållet i injektionsflaskan är helt upplöst och fritt från partiklar vid visuell inspektion.

Koncentratets utseende

VIBATIV-koncentratet är en klar, färglös till svagt rosa lösning. Skumbildning kan uppstå vid beredning, men försvinner när flaskan får stå.

Slutlig spädning till lösning för infusion

Koncentratet måste spädas ytterligare innan administration.

Följande formel kan användas för att beräkna vilken volym VIBATIV-koncentrat som krävs för att bereda en dos.

Telavancindos (mg) = 10 mg/kg (eller 7,5 mg/kg) x patientens vikt (i kg)

Volymen koncentrat (ml) = telavancindosen (mg)/15 (mg/ml)

För doser om 150 till 800 mg, måste lämplig volym koncentrat spädas ytterligare med 100 till 250 ml före infusion. Doser lägre än 150 mg eller högre än 800 mg bör spädas ytterligare i en volym som ger en slutlig lösning om 0,6-8 mg/ml. Lämpliga infusionsvätskor är: glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning, natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning eller Ringerlaktat injektionsvätska, lösning. Spädningen ska göras under aseptiska förhållanden.

Lösningen ska inspekteras visuellt före administrering för att upptäcka partiklar och missfärgning. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Destruktion

Kassera oanvänd lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/11/705/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 september 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- Efterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) skall enas med den nationella läkemedelsmyndigheten om utseende och innehåll i en Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal innan lansering i medlemslandet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva eller använda Vibativ förses med ett utbildningspaket för sjukvårdspersonal, som innehåller följande:

- Produktresumé
- Bipacksedel
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal skall innehålla följande viktiga budskap:

- Att Vibativ innebär en ökad risk för nefrotoxicitet, inklusive ökad mortalitet hos patienter som har akut njursvikt, och därför är kontraindicerat hos patienter med akut njursvikt och patienter med kreatininclearance < 30 ml/min, inklusive patienter som genomgår hemodialys. Vibativ bör användas med försiktighet tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel.
- Att risk-nytta balansen för indikationen komplicerade hud och mjukdelsinfektioner bedömdes negativ av den Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) vetenskapliga kommitté (CHMP). Vibativ bör därför inte användas för denna indikation eller andra ej godkända indikationer.
- Att patientens njurfunktion bör utvärderas och kontrolleras och att startdos och dosering bör beräknas baserade på kreatininclearance.
- Att det finns en potentiell risk för teratogenicitet och Vibativ är kontraindicerat under graviditet. Graviditetsstatus måste fastställas för kvinnor i fertil ålder innan behandling med telavancin och kvinnor i fertil ålder skall använda effektiva preventivmedel underbehandlingen.
- Betydelsen och användningen av checklistan för förskrivare, som finns som klistermärke i förpackningen, för att dokumentera graviditetsstatus innan dosering.
- Att det finns ett graviditetsregister, omfattningen av detta och detaljer hur patienter tas med i detta.
- Att det föreligger en risk för QT-förlängning och att Vibativ bör användas med försiktighet hos patienter som tar läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet.
- Att det föreligger en risk för infusionsrelaterade reaktioner, inklusive "Red man syndrome"-lika reaktioner.
- Att det finns en identifierad risk för ototoxicitet och att patienter som får tecken eller symtom på ototoxicitet eller patienter som tar andra läkemedel med ototoxisk potential bör utvärderas och övervakas noggrant.
- Sjukvårdspersonal bör vara medveten om att administrering av Vibativ kan påverka vissa laborationstester för koagulering och kvalitativa och kvantitativa urinproteintester.
- Behovet av att informera patienter om väsentliga risker förknippade med Vibativbehandling och lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning av läkemedlet.

MAH skall säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva eller använda Vibativ, vid lanseringen har försetts med ett "Brev till hälso- och sjukvårdspersonal". Texten i detta är bifogad CHMPs bedömning. MAH skall komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om kommunikationsplanen för "Brevet till hälso- och sjukvårdspersonal" i medlemsstaten där detta kommer att distribueras.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
En retrospektiv, chart review, post authorisation safety study (PASS) skall genomföras med målet att ytterligare karakterisera telavancins biverkningsprofil när de används i klinisk praxis. Information som skall samlas in innefattar data över nedsatt njurfunktion, dödsfall (med kausalitetsbedömning), hjärtsjukdomar, lever- och gallsjukdomar, tinnitus och hörselnedsättning, SPC-följsamhet och förskrivning utanför indikationen. Slutligt protokoll för PASS skall vara inlämnat till CHMP den 30 april 2014. Information om rekryteringsstatus lämnas in tillsammans med de periodiska säkerhetsrapporterna. Intermediära analyser skall tillhandahållas med början i maj 2015. Slutliga resultat från studien och utvärdering av risk-nytta-balansen för Vibativ ska vara CHMP tillhanda senast 31 december 2017.	Slutliga studieresultat senast 31 december 2017
MAH skall fortsätta kontrollera telavancins aktivitet och den mikrobiologiska resistensen jämfört med andra preparat, i det longitudinella resistensövervakningsprogrammet. Minst 10 000 gram-positiva isolat per år, från övervakningsnät i Europa, USA, Latinamerika och Asien-Stilla havet ska	Slutliga studieresultat senast 31 maj 2017

inkluderas i studien. Resultaten ska rapporteras till CHMP på årlig basis och den slutliga rapporten skall lämnas in senast 31 maj 2017.	
--	--

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
telavancin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 250 mg telavancin (som hydroklorid)
1 ml innehåller 15 mg telavancin efter beredning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hydroxipropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyra (E507)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
250 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/705/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
telavancin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 750 mg telavancin (som hydroklorid)
1 ml innehåller 15 mg telavancin efter beredning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hydroxipropylbetadex
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyra (E507)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
750 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/705/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

VIBATIV 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

VIBATIV 750 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

telavancin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad VIBATIV är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder VIBATIV
3. Hur du använder VIBATIV
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VIBATIV ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad VIBATIV är och vad det används för

VIBATIV innehåller telavancin som aktiv substans. Det är ett antibiotikum av glykopeptidtyp. VIBATIV används för att behandla vuxna patienter med infektioner i lungorna som har utvecklats under sjukhusvistelse, inklusive patienter som behandlas i respirator, när man vet eller misstänker att infektionerna orsakas av bakterier som kallas meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA). Läkemedlet används bara när de bakterier som orsakar infektionerna kan dödas av telavancin. VIBATIV kan bara användas när andra läkemedel inte är tillämpliga.

Om du även har andra bakterier som orsakar din infektion, kan din läkare förskriva andra antibiotika samtidigt som du behandlas med VIBATIV.

2. Vad du behöver veta innan du använder VIBATIV

Använd inte VIBATIV

- om du är allergisk (överkänslig) mot telavancin eller något av övriga innehållsämnen i VIBATIV (anges i avsnitt 6)
- om du har allvariga problem med njurarna eller får hemodialys
- om du är gravid

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges VIBATIV

- om du har problem med njurarna. Din läkare kan då besluta att minska VIBATIV-dosen och kontrollera dig noggrannare under behandlingen. Alternativt kan din läkare besluta att detta läkemedel inte är lämpligt för dig.
- om du har ökad risk att få någon njursjukdom. Din läkare kommer att berätta om detta gäller dig och kan besluta att kontrollera dig noggrannare under behandlingen.

- om du får hudreaktioner av produkten. Din läkare kan då besluta att ändra infusionens doseringshastighet.
- om du är allergisk mot antibiotika, t.ex. vankomycin. Tala omedelbart med din läkare, om så är fallet.
- om du har någon hjärtsjukdom. Tala omedelbart med din läkare, om så är fallet.
- om du upptäcker hörselförändringar. Tala omedelbart med din läkare om så är fallet. Din läkare kan kontrollera din hörsel under behandlingen. Ringningar i öronen och dövhet är möjliga biverkningar.
- Då antibiotika, inklusive VIBATIV, bekämpar vissa bakterier, kan andra bakterier och svampar fortsätta att växa. Detta kallas överväxt. Din läkare kommer att kontrollera om du har några sådana infektioner och behandla dig om det behövs.
- om du får diarré under eller kort efter din behandling. Tala omedelbart med din läkare om detta inträffar. Tag inget läkemedel mot diarré utan att först ha kontrollerat med din läkare.
- om du har mer än en infektion. Din läkare kommer att behandla dig så som är nödvändigt.

Barn och ungdomar

Telavancin ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och VIBATIV

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Telavancin kan störa vissa laboratorietester som mäter hur bra ditt blod koagulerar. Testresultaten kan visa på dålig koagulationsförmåga när det i själva verket inte finns något problem. Tala om för din läkare att du får VIBATIV.

Telavancin kan störa vissa laboratorietester som mäter proteiner i urinen. Tala om för din läkare att du får VIBATIV.

Graviditet och amning

Telavancin ska inte ges till gravida kvinnor. Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid. Du måste använda effektiva preventivmedel under VIBATIV-behandlingen.

Det är inte känt om telavancin passerar över i modersmjölken. Rådfråga din läkare innan du ammar ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

VIBATIV kan ge biverkningar, såsom yrsel, trötthet, förvirring och dimsyn. Dessa kan påverka körförmågan och förmågan att använda maskiner.

Viktig information om något av innehållsämnen i VIBATIV

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. det är väsentligen natriumfritt.

3. Hur du använder VIBATIV

VIBATIV kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska.

Dosen beror på hur mycket du väger. Dosen för vuxna (18 år och äldre) är 10 milligram (mg) per kilo (kg) kroppsvikt, en gång dagligen. Denna dos ges som en infusion direkt i en ven under 60 minuter.

Om dina njurar inte fungerar bra eller om du är överviktig kan dosen sänkas.

En behandlingskur varar normalt 7 till 21 dagar. Din läkare kommer att besluta hur länge du ska behandlas.

Om du har givits för stor mängd av VIBATIV

Om du har givits mer VIBATIV än du borde, ökar risken att du får följande biverkningar: störd smakupplevelse, illamående, kräkningar, reaktioner på infusionsstället, huvudvärk, hudutslag, rodnad på överkroppen. Om detta inträffar kommer telavancininfusionen att avbrytas och läkare kommer att kontrollera din njurfunktion.

Om du har några ytterligare frågor om hur denna produkt ska användas, fråga läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan VIBATIV orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

VIBATIV kan orsaka följande biverkningar:

Mycket vanliga: (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- smakförändringar
- illamående

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- svampinfektioner
- sömnlöshet
- huvudvärk, yrsel
- förstoppning, diarré, kräkningar
- förhöjda nivåer av leverfunktionsenzym
- klåda, hudutslag
- njursjukdomar, onormala njurfunktionstester, skummande urin
- trötthet, frossa

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- bakterieinfektion i tarmarna, urinvägsinfektion
- anemi, ändrat antal vita blodkroppar, ändrat antal blodplättar
- allergiska reaktioner
- minskad aptit, ändrad mängd glukos i blodet, ändrad mängd kalium och magnesium i blodet
- rastlöshet, ångest, förvirring, depression
- förlorat smaksinne, migrän, onormala känsselförnimmelser, luktförändringar, sömnighet, darrningar
- ögonirritation, dimsyn
- öronringningar (tinnitus)
- bröstsmärta, hjärtsvikt, onormal hjärtrytm, onormala hjärtslag
- rodnad, högt eller lågt blodtryck, inflammation i en ven
- andnöd, hicka, nästäppa, halsont
- magsmärta, muntorrhet, matsmältningsbesvär, uppblåsthet, domningar i munnen
- leverinflammation
- hudrodnad, svullnad i ansiktet, svettningar, nässelutslag
- ledsmärta, ryggsmärta, muskelspasmer, muskelsmärta
- smärtsam vattenkastning, blod i urinen, låg urinmängd, frekvent vattenkastning, avvikande urinlukt
- energilöshet, irritation vid infusionsstället, sjukdomskänsla, obehagskänsla i bröstet, vätskeansamling i underbenen, smärta, feber, rodnad av överkroppen
- onormala blodtester

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- dövhet

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi). De första tecknen på en allvarlig allergisk reaktion kan vara svullnad av huden, ansiktet och/eller svalg och/eller andningssvårigheter. Om dessa symtom uppträder måste du informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur VIBATIV ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje injektionsflaska innehåller 250 mg eller 750 mg telavancin (som hydroklorid). Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 15 mg telavancin.
- Övriga innehållsämnen är hydroxipropylbetadex, mannitol (E421), natriumhydroxid (E524) (för pH-justering) och saltsyra (E507) (för pH-justering)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

VIBATIV pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls i 30 ml eller 50 ml klara injektionsflaskor av glas, med gummipropp och aluminium/plastkapsyl av flip-off-typ. Injektionsflaskan innehåller ett vitt till svagt rosa pulver.

Förpackningsstorlekar:

- 1 injektionsflaska 30 ml med 250 mg telavancin
- 1 injektionsflaska 50 ml med 750 mg telavancin

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Administreringssätt

VIBATIV måste beredas och ska därefter spädas ytterligare innan det administreras som intravenös infusion via en egen infart eller genom en Y-koppling under 60 minuter. Bolusinjektioner får inte ges.

Följande formel kan användas för att beräkna vilken volym VIBATIV-koncentrat som krävs för att förbereda en dos:

Telavancindos (mg) = 10 mg/kg (eller 7,5 mg/kg) x patientens vikt (i kg)

Volym koncentrat (ml) = telavancindos (mg) / 15 (mg/ml)

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet

Hållbarhet efter beredning av koncentrat: Koncentratet ska spädas direkt efter beredning.

Hållbarhet efter spädnig: Kemisk och fysikalisk stabilitet hos det beredda koncentratet och hos den utspädda lösningen i infusionspåsar har visats under 24 timmar i kylskåp (2°C - 8°C). Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar, och bör inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste beredas och koncentratet ska därefter omedelbart spädas ytterligare före användning.

Beredning av koncentrat (VIBATIV 250 mg injektionsflaska)

Innehållet i injektionsflaskan med 250 mg telavancin ska beredas med 15 ml antingen glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att erhålla en koncentration om c:a 15 mg/ml (total volym c:a 17 ml).

Beredning av koncentrat (VIBATIV 750 mg injektionsflaska)

Innehållet i injektionsflaskan med 750 mg telavancin ska beredas med 45 ml antingen glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att erhålla en koncentration om c:a 15 mg/ml (total volym c:a 50 ml).

Kassera injektionsflaskan om inte ett vakuum drar in lösningen i flaskan.

Aseptisk teknik ska användas vid beredning av VIBATIV. Efter tillsats av antingen glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning blandas innehållet i injektionsflaskan genom att rotera den försiktigt för att underlätta upplösningen.

Upplösningstiden är mindre än 5 minuter för injektionsflaskan som innehåller 250 mg.
Upplösningstiden är mindre än 10 minuter för injektionsflaskan som innehåller 750 mg.
Fortsätt att blanda tills innehållet i injektionsflaskan är helt upplöst och fritt från partiklar vid visuell inspektion.

Koncentratets utseende

VIBATIV-koncentrat är en klar, färglös till svagt rosa lösning. Skumbildning kan uppstå vid beredning, men försvinner när flaskan får stå.

Slutlig spädning till lösning för infusion

Koncentratet måste spädas ytterligare innan administration.

För doser om 150 till 800 mg, måste lämplig volym upplöst koncentrat spädas ytterligare med 100 till 250 ml före infusion. Doser lägre än 150 mg eller högre än 800 mg bör spädas ytterligare i en volym som ger en slutlig lösning om 0,6- 8 mg/ml. Lämpliga infusionsvätskor är: glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning, natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning eller Ringerlaktat injektionsvätska, lösning. Spädningen ska göras under aseptiska förhållanden.

Lösningen ska inspekteras visuellt före administration för att upptäcka eventuella partiklar och missfärgning. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Destruktion

Endast för engångsbruk. Kassera använd lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala föreskrifter.