

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 250 mg de telavancina (como hidrocloreuro).

VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 750 mg de telavancina (como hidrocloreuro).

Tras la reconstitución, cada ml contiene 15 mg de telavancina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Polvo compacto o fragmentado de color blanco a rosa pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VIBATIV está indicado para el tratamiento de adultos con neumonía nosocomial (NN), incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica, que se sabe o se sospecha que está causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

VIBATIV sólo se debe usar en aquellas situaciones en las que se sabe o se sospecha que no son adecuadas otras alternativas (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Se deben considerar las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La pauta posológica recomendada es 10 mg/kg, una vez cada 24 horas, durante 7 a 21 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis de telavancina según su peso corporal y función renal (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir una dosis inicial de acuerdo con el aclaramiento de creatinina calculado o medido según se presenta en la siguiente tabla. Durante el tratamiento las dosis se ajustarán según la tabla, en función del aclaramiento de creatinina calculado o medido en pacientes con alteraciones clínicamente relevantes de la función renal.

Aclaramiento de creatinina* (ml/min)	Régimen de administración
>50	10 mg/kg cada 24 horas
30-50	7,5 mg/kg cada 24 horas

*Según lo calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault.

El uso en pacientes con insuficiencia renal aguda o aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/minuto, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis, está contraindicado (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Los grados de leves a moderados de insuficiencia hepática (clase B de la clasificación de Child-Pugh) (ver sección 5.2) no dieron lugar a un cambio destacable en la farmacocinética de telavancina. Por tanto, no es necesario el ajuste de dosis cuando se administra telavancina a sujetos con grados de leves a moderados de insuficiencia hepática. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh). Por tanto, se debe tener precaución si se administra telavancina a sujetos con insuficiencia hepática grave.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos (definidos como aquellos con un IMC ≥ 30 kg/m²) deben recibir telavancina a una dosis reducida de 7,5 mg/kg una vez cada 24 horas (ver sección 5.2).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VIBATIV en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía intravenosa.

VIBATIV se debe reconstituir y además, a continuación, diluirse antes de su administración por perfusión intravenosa a través de una vía específica o de una vía en Y durante un periodo de 60 minutos. No se debe administrar en forma de bolus. Para instrucciones sobre la reconstitución y dilución, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia renal grave, es decir, aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4)

Embarazo (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, el riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal aguda preexistente que recibieron telavancina. La mortalidad por cualquier causa fue de 32/73 (44%) en el grupo de telavancina y de 16/64 (25%) en el grupo tratado con vancomicina, mientras que en los pacientes sin insuficiencia renal aguda basal fue de 118/678 (17%) y de 124/688 (18%), respectivamente. Por lo tanto, está contraindicado el uso de telavancina en pacientes con insuficiencia renal aguda preexistente y en pacientes con disfunción renal grave (ver sección 4.3).

Reacciones adversas renales

En los ensayos clínicos agrupados (NN e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (PTI 3c)) se notificaron reacciones adversas renales con mayor frecuencia en los pacientes tratados con telavancina que en los tratados con vancomicina (3.8% en comparación con el 2.2%, respectivamente). Se debe controlar la función renal diariamente (creatinina sérica y diuresis por la posibilidad de oliguria/anuria) al menos durante los 3 ó 5 primeros días de tratamiento y en lo sucesivo cada 48 a 72 horas en todos los pacientes que reciben tratamiento con telavancina. La dosis inicial y los ajustes posológicos durante el tratamiento se deben basar en el aclaramiento de creatinina calculado o medido, según la pauta posológica de la sección 4.2. Si la función renal disminuye considerablemente durante el tratamiento, se debe evaluar el beneficio de continuar con telavancina.

Otros factores que pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad

Se debe tener precaución cuando se prescriba VIBATIV a pacientes que están recibiendo medicamentos nefrotóxicos concomitantes, a los pacientes con nefropatía preexistente o con enfermedades concomitantes que se sabe que predisponen a la disfunción renal (p. ej., diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las perfusiones intravenosas rápidas de agentes antimicrobianos de la clase de los glucopéptidos se han asociado con reacciones similares al síndrome del hombre rojo, como enrojecimiento de la parte superior del cuerpo, urticaria, prurito o exantema (ver sección 4.8). La interrupción o ralentización de la perfusión pueden dar lugar al cese de estas reacciones. Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden limitarse si la dosis diaria se perfunde durante un periodo de 1 hora.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, con telavancina, pudiendo ser mortales. Si ocurre una reacción alérgica a telavancina, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad cruzada, incluyendo anafilaxia, en pacientes con antecedentes de alergia a vancomicina. Se debe tener precaución cuando se prescriba telavancina a pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a vancomicina. Si ocurre una reacción alérgica a telavancina, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Prolongación del intervalo QTc

Un ensayo clínico sobre QTc con dosis de telavancina de 7,5 y 15 mg/kg frente al vehículo y un comparador activo (400 mg de moxifloxacina) mostró que su administración una vez al día durante 3 días daba lugar a un aumento medio corregido con el vehículo en el intervalo QTcF de 4,1 y 4,5 milisegundos, respectivamente, en comparación con un aumento de 9,2 milisegundo observado con el comparador.

Se debe extremar la precaución a la hora de usar telavancina para tratar a pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Además, se debe extremar la precaución a la hora de usar telavancina para tratar a pacientes con síndrome de QT largo congénito, prolongación conocida del intervalo QTc, insuficiencia cardiaca descompensada o hipertrofia ventricular izquierda grave. En los ensayos clínicos de telavancina no se incluyeron pacientes con estas enfermedades.

Ototoxicidad

Al igual que con otros glucopéptidos, se ha notificado ototoxicidad (sordera y acúfenos) en pacientes tratados con telavancina (ver sección 4.8). Los pacientes que desarrollan signos y síntomas de deficiencia auditiva o trastornos del oído interno durante el tratamiento con telavancina se deben evaluar y vigilar cuidadosamente (ver sección 4.8). Los pacientes que reciben telavancina de forma simultánea o consecutiva con otros medicamentos con potencial de ototoxicidad conocida deben ser estrechamente vigilados y el beneficio de continuar el tratamiento con telavancina se debe evaluar si se detecta un deterioro auditivo.

Sobreinfección

El uso de antibióticos puede estimular el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento se deben tomar las medidas oportunas.

Colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa

Se ha notificado colitis asociada a antibióticos y pseudomembranosa con prácticamente todos los fármacos antibacterianos, incluso con telavancina (ver sección 4.8) y pueden oscilar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante el tratamiento o inmediatamente después.

Cobertura antibiótica concurrencia

Telavancina sólo es activa contra bacterias grampositivas (consultar en la sección 5.1 la información relativa al espectro antimicrobiano). En infecciones mixtas en las que se sospecha la existencia de bacterias gramnegativas y/o determinados tipos de bacterias anaerobias, VIBATIV se debe administrar junto con los fármacos antimicrobianos adecuados.

Grupos específicos de pacientes

En los estudios sobre neumonía nosocomial (NN) se excluyeron presuntas enfermedades pulmonares o enfermedades pulmonares conocidas como enfermedades granulomatosas, cáncer de pulmón u otras neoplasias malignas que metastatizan en los pulmones, fibrosis quística o tuberculosis activa; neumonía por *Legionella pneumophila*, meningitis, endocarditis u osteomielitis; shock refractario definido por una presión arterial sistólica en decúbito supino <90 mmHg durante >2 horas con indicios de hipoperfusión o que necesitan altas dosis de fármacos simpaticomiméticos. También se excluyó a pacientes con un intervalo QTc inicial >500 ms, síndrome de intervalo QT largo congénito, insuficiencia cardiaca descompensada o niveles en sangre de K⁺ o Mg²⁺ anómalos que no se pueden corregir, gravemente neutropénicos (recuento de neutrófilos absoluto <500/mm³) o anticipados al desarrollo de neutropenia grave debido a una quimioterapia previa o programada o que presentan VIH con un recuento de CD4 <100/mm³ durante los últimos 6 meses.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios realizados en sujetos sanos, la farmacocinética de telavancina no se alteraba significativamente por la administración simultánea de aztreonam o piperacilina-tazobactam. Además, la farmacocinética de aztreonam o piperacilina-tazobactam no se alteraba por la administración de telavancina. En función de sus propiedades farmacocinéticas, no se espera interacción con otras beta lactamas, clindamicina, metronidazol o fluoroquinolonas.

Se demostró en un estudio clínico con midazolam intravenoso que dosis múltiples de telavancina no tenían efecto sobre la farmacocinética de midazolam, que es un sustrato sensible de CYP3A4. Los experimentos *in vitro* indican que el tratamiento con telavancina no afectará al aclaramiento de los medicamentos metabolizados por las isoformas 1A2, 2C9, 2C19 y 2D6 de CYP. Puesto que la telavancina se excreta principalmente sin metabolizar mediante aclaramiento renal y múltiples enzimas CYP son capaces de metabolizar la telavancina, no se esperan interacciones importantes con inhibidores o inductores del sistema CYP450.

Aunque telavancina no interfiere con la coagulación, sí lo hace con determinadas pruebas utilizadas para el control de la coagulación (ver a continuación), cuando las pruebas se realizan a pacientes tratados una vez cada 24 horas usando muestras obtenidas entre 0 y 18 horas después de la administración de telavancina. Las muestras de sangre para las pruebas de coagulación se deben recoger tan próximo como sea posible a la siguiente dosis de telavancina del paciente o considerar la posibilidad de realizar otra prueba a la que no le afecte telavancina.

Pruebas de coagulación afectadas por telavancina	Pruebas de coagulación no afectadas por telavancina
Cociente internacional normalizado	Tiempo de coagulación en sangre completa (Lee-White)
Tiempo de tromboplastina parcial activada	Agregación de plaquetas <i>ex vivo</i>
Tiempo de coagulación activada	Prueba del factor cromogénico Xa
Pruebas de coagulación basadas en el factor Xa	Prueba funcional del factor (cromogénico) X
	Tiempo de hemorragia
	Dímero D
	Productos de degradación de la fibrina

En ensayos clínicos con telavancina no se han observado evidencias sobre el aumento del riesgo de hemorragia. Telavancina no tiene efecto sobre la agregación de plaquetas. Adicionalmente, no se han observado indicios de hipercoagulabilidad, ya que los sujetos sanos que recibieron telavancina presentaron niveles normales de dímero D y de productos de degradación de la fibrina.

Telavancina interfiere con la prueba cualitativa de determinación de proteínas en orina por medio de tira reactiva así como métodos cuantitativos con colorantes (p. ej., rojo de pirogalol molibdato). Los ensayos de microalbúmina basados en inmunoensayos que utilizan detección nefelométrica (turbidez) no se ven afectados y pueden usarse para controlar la excreción de proteínas en orina durante el tratamiento con telavancina. Para el seguimiento rutinario de la función renal se recomienda el uso de la concentración de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina estimado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Está contraindicado el uso de VIBATIV durante el embarazo (ver sección 4.3)

No hay experiencia con telavancina en humanos. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

En las mujeres en edad fértil se debe determinar si están embarazadas antes de administrar telavancina. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si telavancina se excreta en la leche materna humana. La excreción de telavancina en la leche no ha sido estudiada en animales. Para decidir si es necesario continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con telavancina se debe considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con telavancina para la madre.

Fertilidad

Se ha demostrado que telavancina afecta a la cantidad y la calidad del espermatozoides de ratas macho (ver sección 5.3), aunque no se han notificado efectos sobre la fertilidad, apareamiento o embriogénesis inicial. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden producirse mareos, somnolencia, confusión y visión borrosa y VIBATIV puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos de fase 3 en los que participaron 1680 pacientes (751 y 929, con NN e IPTBc, respectivamente) que recibieron telavancina a una dosis diaria de 10 mg/kg, se notificaron reacciones adversas en el 47.3% de los pacientes. El tratamiento se interrumpió a causa de las reacciones adversas en el 5.0% de los pacientes que recibieron telavancina.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco notificadas con mayor frecuencia (que aparecieron en >1% de los pacientes) fueron: infección fúngica, insomnio, disgeusia, cefalea, mareo, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, prurito, exantema, insuficiencia renal aguda, aumento de creatinina sanguínea, alteraciones urinarias (orina espumosa), fatiga y escalofríos.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infección fúngica
Poco frecuentes: colitis por *Clostridium*, infección de la vías urinarias

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia, leucopenia, trombocitemia, trombocitopenia, aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de neutrófilos

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad
Frecuencia no conocida*: anafilaxia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: disminución del apetito, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipoglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio

Poco frecuentes: agitación, ansiedad, estado confusional, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: disgeusia,

Frecuentes: cefalea, mareo

Poco frecuentes: ageusia, migrañas, parestesia, parosmia, somnolencia, temblores

Trastornos oculares

Poco frecuentes: irritación de ojos, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acúfenos

Raros: sordera

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: angina de pecho, fibrilación auricular, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT corregido del electrocardiograma, palpitaciones, taquicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: enrojecimiento, hipertensión, hipotensión, flebitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea, hipo, congestión nasal, dolor faringolaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: estreñimiento, diarrea, vómitos

Poco frecuentes: dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia, flatulencias, hipoestesia oral

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa

Poco frecuentes: hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito, exantema

Poco frecuentes: eritema, edema facial, hiperhidrosis, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes:	insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina en sangre, orina espumosa (término de bajo nivel)
Poco frecuentes:	aumento de urea en sangre, disuria, hematuria, microalbuminemia, oliguria, polaquiuria, insuficiencia renal, olor anómalo de la orina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:	fatiga, escalofríos
Poco frecuentes:	astenia, reacciones en el lugar de la perfusión, malestar, dolor torácico no cardiaco, edema periférico, dolor, pirexia, síndrome del hombre rojo

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes:	aumento del cociente internacional normalizado
------------------	--

* Basado en informes postcomercialización. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto se categoriza como no conocida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

En voluntarios sanos que recibieron una dosis de 15 mg/kg, se observó una incidencia mayor de reacciones adversas a telavancina: dispepsia, náuseas, vómitos, eritema en el lugar de inyección, cefalea, exantema maculoso y síndrome del hombre rojo.

En el caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con telavancina y se aconseja tratamiento de apoyo con mantenimiento de la filtración glomerular y control cuidadoso de la función renal. Tras la administración de una única dosis de 7,5 mg/kg de telavancina a sujetos con enfermedad renal en estado terminal, aproximadamente el 5,9% de la dosis de telavancina administrada se recuperó en el dializado tras 4 horas de hemodiálisis. Sin embargo, no se dispone de información sobre el uso de la hemodiálisis para tratar la sobredosis.

El aclaramiento de telavancina mediante hemofiltración venovenosa continua (HVVC) se evaluó en un estudio *in vitro*. Telavancina se aclaró mediante HVVC y el aclaramiento de telavancina aumentó con el aumento de la velocidad de ultrafiltración. Sin embargo, el aclaramiento de telavancina mediante HVVC no se ha evaluado en ensayos clínicos; por tanto, se desconoce la importancia clínica de este resultado y el uso de HVVC para el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, glucopéptidos antibacterianos, código ATC:
J01XA03

Mecanismo de acción

Telavancina ejerce una actividad bactericida dependiente de la concentración frente a bacterias grampositivas sensibles. Telavancina inhibe la biosíntesis de la pared celular mediante la unión a precursores tardíos de peptidoglucano, como el lípido II, lo que previene la polimerización del precursor en peptidoglucano y los posteriores procesos de entrecruzamiento. Telavancina también se une a las membranas bacterianas, provocando la despolarización del potencial de membrana y un aumento de la permeabilidad de la misma que da lugar a la inhibición de la síntesis de proteínas, ARN y lípidos.

Mecanismo de resistencia

Los *S. aureus* que muestran un alto grado de resistencia a los agentes antibacterianos glucopéptidos (GRSA) no son sensibles a telavancina. No se conocen resistencias cruzadas entre telavancina y otras clases de antibióticos no glucopéptidos.

Puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) son los siguientes:

Patógeno	CMI (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (incluyendo cepas resistentes a meticilina)	≤0,12

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y en función del tiempo para la especie seleccionada, por lo que es deseable conocer la información local sobre resistencia, especialmente cuando se traten infecciones graves. Si es necesario, se debe solicitar consejo de un especialista cuando la prevalencia de resistencia local sea tal que la utilidad del fármaco, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Eficacia y seguridad clínica

Telavancina demostró su eficacia frente a SASM y SARM en dos estudios controlados aleatorizados en pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica, en los que participaron 751 pacientes que recibieron telavancina. A pesar de la sensibilidad *in vitro* no hay suficientes datos clínicos para evaluar la posible eficacia de telavancina en infecciones debidas a hGISA/GISA.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos con telavancina en uno o más grupos de la población pediátrica en neumonía nosocomial. Ver 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Telavancina mostró farmacocinética lineal a dosis de hasta 15 mg/kg administrados como perfusión intravenosa diaria de 60 minutos durante 7 días en voluntarios sanos. La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) media (DE) de telavancina asciende a 108 (26) µg/ml en estado de equilibrio estacionario con una dosis diaria de 10 mg/kg perfundida durante un periodo de 1 hora ($t_{\text{máx}}$) y luego desciende hasta un valor valle de 8,55 (2,84) µg/ml ($C_{24\text{h}}$). El AUC_{0-24} media (DE) asciende a 780 (125) µg·h/ml. El volumen de distribución de telavancina es pequeño. A dosis de 10 mg/kg, el V_{ec} medio fue de 133 (DE 24) ml/kg tras la administración múltiple, lo que corresponde a un valor de unos 10 l para una persona de 75 kg. Estos datos indican que telavancina no se distribuye ampliamente. Telavancina es un principio activo con un aclaramiento bajo, siendo el CL medio (DE) de 13,1 l (2,0) ml/h/kg en

sujetos con función renal normal, lo que corresponde a un CL total de aproximadamente 1 l/h en un sujeto de 75 kg. Esto junto con el pequeño V_{ee} , da lugar a un $t_{1/2}$ de unas 8 horas.

Distribución

El volumen de distribución aparente de telavancina en equilibrio estacionario en sujetos adultos sanos era de aproximadamente 133 ml/kg.

La unión a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 90%, principalmente a albúmina sérica.

A dosis de 10 mg/kg durante 3 días consecutivos administrados a voluntarios sanos sometidos a lavado broncoalveolar, el cociente de la concentración entre el fluido que recubre el epitelio pulmonar y el plasma oscilaba entre 0,050 y 0,121 durante un periodo de 4 a 24 horas tras iniciar la perfusión. Se observaron concentraciones más elevadas en macrófagos alveolares con cocientes que variaban entre 0,360 (a las 4 h) y 6,67 (a las 24 h). Los estudios *in vitro* mostraron que telavancina mantenía su actividad completa en presencia de tensioactivos pulmonares.

Biotransformación

Estudios *in vitro* han mostrado que las isoenzimas CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 y 4F12 son capaces de metabolizar la telavancina, dando lugar a la hidroxilación en las posiciones 7, 8 y 9 de la cadena lateral 2-(decilamino)etilo de telavancina.

En un estudio de balance de masa en sujetos varones usando telavancina marcada radiactivamente, se identificaron metabolitos 3-hidroxilados, representando el metabolito predominante (THR-651540) <10% de la radiactividad en orina y <2% de la radiactividad en plasma.

En adultos jóvenes sanos, se identificaron tres metabolitos hidroxilados tras la perfusión de telavancina.

El AUC del metabolito predominante representa aproximadamente el 2-3% del AUC de telavancina.

Eliminación

La excreción renal es la vía de eliminación principal de telavancina en humanos. En adultos jóvenes sanos, tras la perfusión de telavancina marcada radiactivamente, aproximadamente el 76% de la dosis administrada se recuperó en la orina y menos del 1% se recuperó en las heces (recogidas durante un periodo de hasta 9 días), en función de la radiactividad total. Telavancina se excreta principalmente sin metabolizar, representando aproximadamente el 82% de la cantidad total recuperada durante 48 horas en la orina. La semivida de eliminación en sujetos con función renal normal es aproximadamente de 8 horas.

Debido a que la excreción renal es la principal vía de eliminación, es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min (ver sección 4.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de telavancina entre pacientes de edad avanzada sanos y sujetos jóvenes sanos. El análisis de los datos farmacocinéticos de la población de pacientes no mostró un efecto relevante de la edad sobre la farmacocinética. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, excepto en aquellos con un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min (ver secciones 4.2 y 4.3).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de telavancina en pacientes menores de 18 años de edad (ver sección 4.2).

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente significativas relacionadas con el sexo en la farmacocinética de telavancina.

Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Insuficiencia renal

A continuación se proporcionan los parámetros farmacocinéticos (media (DE)) tras la administración de una dosis única de 7,5 mg/kg de telavancina en voluntarios con grados variables de función renal.

	Grado de insuficiencia renal				ERFT ^a
	Normal	Leve	Moderado	Grave	
CrCL (ml/min) ^b	93,8 (10,8)	64,1 (9,7)	40,3 (7,0)	21,0 (6,3)	NA
C _{máx} (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)	1.220 (120)	1.010 (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)

^aERFT = enfermedad renal en fase terminal mantenida por hemodiálisis.

^b Aclaramiento medio inicial de creatinina calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de telavancina se ha evaluado en 2 estudios de farmacología clínica en sujetos sanos con función renal normal y en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave. Ambos estudios mostraron de forma coherente que el área bajo la curva (AUC) de telavancina aumenta al disminuir la función renal, aunque no la concentración plasmática máxima (C_{máx}). Las modificaciones del AUC solo son clínicamente relevantes en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Por lo tanto, en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve se puede usar la misma dosis de 10 mg/kg/24 h. En pacientes con insuficiencia renal moderada, para garantizar una exposición comparable debería reducirse la dosis a 7,5 mg/kg/24 h.

En la sección 4.2 pueden encontrarse recomendaciones sobre el ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una única dosis de 10 mg/kg de telavancina, la farmacocinética del fármaco en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de la clasificación de Child-Pugh) era similar a la observada en sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con grado de leve a moderado de insuficiencia hepática (ver sección 4.2). No se ha evaluado la farmacocinética de telavancina en casos de insuficiencia hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh).

Pacientes obesos

Se encontró que el índice de masa corporal (IMC) al inicio influía en la farmacocinética de la telavancina en el análisis de farmacocinética de la población en adultos sanos (sin infección). La exposición a telavancina aumenta con el incremento en el IMC; para cada 10 unidades de aumento en IMC, se estima que la exposición plasmática se incrementará en hasta el 25%. Se debe realizar un ajuste de dosis en pacientes obesos con IMC >30 kg/m² (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El medicamento telavancina, que contiene el excipiente hidroxipropilbetadex (HP- β -CD), indujo efectos adversos en estudios animales a concentraciones plasmáticas que estaban en el mismo intervalo que los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para su uso clínico.

El hígado, riñón, macrófagos y testículos se identificaron como órganos diana de la toxicidad en animales.

En el hígado, el tratamiento durante 13 semanas o más, daba lugar a una degeneración/necrosis reversible de los hepatocitos acompañada de elevaciones séricas de los niveles de AST y ALT en ratas y perros.

Los efectos sobre los riñones se producían tras un mínimo de 4 semanas de administración y era una combinación de lesión tubular renal y vacuolización del epitelio tubular. La lesión tubular se caracterizaba por la degeneración y necrosis de las células del tubo proximal y se asociaba con un aumento en el BUN y creatinina que alcanzaba un máximo de 2 veces los valores control (Las dosis más altas. La lesión tubular era reversible pero no todos los animales habían logrado recuperarse por completo 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

La vacuolización del epitelio tubular se observaba frecuentemente en los animales tratados con el medicamento telavancina y con el vehículo (HP- β -CD). A dosis más altas o tratamientos de mayor duración, también se observó vacuolización del urotelio en la vejiga. La vacuolización no se asoció con insuficiencia renal, aunque no fue reversible tras 4 semanas de recuperación. Se considera que la vacuolización es un acontecimiento citoprotector y se prevé que revierta con la misma semivida que el tiempo de recambio de las células tubulares proximales. La presencia de hidroxipropilbetadex en la formulación en una proporción de 1:10, reduce la incidencia y la gravedad de los cambios debidos a telavancina y atenúa la toxicidad ligada a glucopéptidos de telavancina.

En ratas y perros se observó hipertrofia e hiperplasia de macrófagos sistémicos en muchos sistemas orgánicos que normalmente contienen macrófagos. Se demostró que los macrófagos contenían telavancina y HP- β -CD.

La genotoxicidad se abordó con una batería de pruebas estándar *in vitro* e *in vivo*. Los estudios no proporcionaron ninguna evidencia de genotoxicidad de telavancina.

Después de 13 semanas de tratamiento, se observó una degeneración tubular seminífera reversible en los testículos de las ratas. En estudios de fertilidad en ratas macho, se demostró la disminución de la movilidad de los espermatozoides y en sus recuentos en el epidídimo, así como un aumento en la frecuencia de espermatozoides anómalos tras 10 semanas de administración intravenosa de telavancina. La fertilidad masculina no se veía afectada. En un segundo estudio, una posología de 6 semanas se asoció con la aparición de células germinales testiculares desprendidas en el epidídimo, lo que indicaba una lesión testicular, y se observaron efectos sobre la calidad y cantidad de espermatozoides. Ambos efectos eran reversibles tras un periodo de recuperación de 8 semanas. Se descarta el riesgo potencial para los humanos (ver sección 4.6).

También se observó vacuolización de las células del epitelio tubular del epidídimo en ratas y perros, y este resultado no mostró reversibilidad tras un periodo de recuperación de 4 semanas. La vacuolización se considera un acontecimiento citoprotector, que no se asocia con alteración funcional.

En estudios sobre desarrollo embrionario, se observaron malformaciones en dedos y exterminadas en ratas, conejos y cerdos enanos minipig. En el estudio de desarrollo embrionario de ratas, se observó la dilatación de los ventrículos laterales del cerebro en el grupo de dosis alta. En estos estudios pre y postnatales se observó un aumento del número de crías nacidas muertas (ver sección 4.3).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxiopropilbetadex; la proporción de telavancina con respecto a hidroxiopropilbetadex es 1:10 (p/p)

Manitol (E421)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH) (E524)

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH) (E507)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del polvo envasado para su venta: 4 años.

Periodo de validez del concentrado reconstituido: El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente después de su preparación.

Periodo de validez del producto diluido: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida, y de la solución diluida en la bolsa de perfusión, durante 24 horas refrigerada (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación de los viales abiertos son responsabilidad del usuario y, no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo envasado para su venta

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) Mantener el vial en su embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente de tipo I con tapones de goma y tapa de tipo “flip-off” de aluminio/plástico.

Tamños de envases:

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial de 30 ml con 250 mg de telavancina

VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial de 50 ml con 750 mg de telavancina

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo se debe reconstituir y, a continuación, el concentrado que se obtiene, se debe diluir adicionalmente de forma inmediata antes de su uso.

Para un único uso.

Preparación del concentrado reconstituido

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

El contenido del vial con 250 mg de telavancina se debe reconstituir con 15 ml de solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), o agua para preparaciones inyectables o solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración de aproximadamente 15 mg/ml (volumen total de aproximadamente 17 ml).

VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

El contenido del vial con 750 mg de telavancina se debe reconstituir con 45 ml de solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), o agua para preparaciones inyectables o solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración de aproximadamente 15 mg/ml (volumen total de aproximadamente 50 ml).

Desechar el vial si el vacío no succiona el diluyente dentro del vial.

Se debe usar una técnica aséptica para reconstituir VIBATIV. Tras la adición de la solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), agua para preparaciones inyectables o solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%), el contenido del vial se mezcla mediante agitación suave para facilitar la reconstitución.

El tiempo de reconstitución no es superior a los 5 minutos para el vial de 250 mg y no más de 10 minutos para el vial de 750 mg.

La agitación se continúa hasta que el contenido del vial se ha disuelto por completo y no presenta partículas a simple vista.

Aspecto del concentrado reconstituido

El concentrado reconstituido de VIBATIV es una solución transparente de incolora a color rosa pálido. Puede que se forme espuma durante la reconstitución, pero ésta se disipará cuando se deje de agitar.

Preparación de la solución diluida final para perfusión

Además, el concentrado reconstituido se debe diluir antes de su administración.

Puede utilizarse la fórmula siguiente para calcular el volumen del concentrado de VIBATIV reconstituido necesario para preparar una dosis:

Dosis de telavancina (mg) = 10 mg/kg (o 7,5 mg/kg) x peso corporal del paciente (en kg)

Volumen de concentrado reconstituido (ml) = dosis de telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Para dosis de 150 a 800 mg, el volumen adecuado de concentrado reconstituido se debe diluir adicionalmente en 100 a 250 ml antes de la perfusión. Las dosis menores de 150 mg o superiores a 800 mg se deben diluir adicionalmente en un volumen que permita obtener una solución final de 0,6 a 8 mg/ml. Entre las soluciones de perfusión apropiadas se incluyen: solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de lactato de Ringer. La dilución se debe realizar en condiciones asépticas.

Antes de la administración, la solución se debe inspeccionar visualmente ante la posibilidad de material en partículas y cambio de color. La solución se debe usar solo si es transparente y no presenta partículas.

Eliminación

Desechar cualquier solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
EU/1/11/705/001

VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
EU/1/11/705/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 de Septiembre de 2011
Fecha de la última renovación: 26 de mayo de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea del Medicamento; <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos actualizados de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medidas adicionales de minimización de riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización acordará con la Autoridad Nacional Competente del Estado Miembro el formato y contenido de la Guía para Profesionales Sanitarios.

El Titular de la Autorización de Comercialización se asegurará de que todos los médicos que se prevé que prescriban o usen Vibativ reciban un paquete de formación para profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- Resumen de las Características del Producto
- Prospecto de Información al Paciente
- Guía para Profesionales Sanitarios.

La Guía para Profesionales Sanitarios debe contener los siguientes mensajes claves:

- Que el uso de Vibativ implica un riesgo de nefrotoxicidad que incluye un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal aguda preexistente y, por lo tanto, está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal aguda preexistente y en aquellos con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, incluidos los pacientes que se someten a hemodiálisis. Vibativ se debe usar con precaución con otros medicamentos nefrotóxicos.
- Que el balance beneficio/ riesgo para la indicación de Infecciones Complicadas de Piel y de Tejidos Blandos se evaluó como negativo por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), por lo tanto no se debe usar Vibativ en ésta ni en otras indicaciones no autorizadas.
- Que se debe evaluar y vigilar la función renal de los pacientes y calcular la dosis inicial y los ajustes de la dosis en función del aclaramiento de creatinina.
- Que existe un riesgo potencial de teratogenicidad y que Vibativ está contraindicado durante el embarazo. Antes de administrar telavancina a mujeres en edad fértil se les debe realizar una prueba de embarazo y deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.
- La función y el uso de la etiqueta adhesiva de la Lista de Comprobación para la prescripción incluida en el envase del producto para documentar si la paciente está o no embarazada antes de la administración.
- La existencia y el alcance del registro de embarazadas y los detalles de cómo incluir pacientes en dicho registro.
- Existe riesgo de prolongación del intervalo QTc, por lo que Vibativ se debe utilizar con precaución en pacientes que tomen medicamentos con un efecto conocido de prolongación del intervalo QT.
- Que existe riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, incluidas las reacciones similares al síndrome del hombre rojo.
- Que existe un riesgo conocido de ototoxicidad, y que los pacientes que desarrollen signos o síntomas de ototoxicidad o los que estén recibiendo el tratamiento con otros medicamentos potencialmente ototóxicos deben ser evaluados y vigilados cuidadosamente.
- Los profesionales sanitarios deben saber que la administración de Vibativ puede interferir con algunas pruebas analíticas de coagulación y con los análisis cualitativos y cuantitativos de proteínas en orina.
- La necesidad de aconsejar a los pacientes sobre los importantes riesgos asociados al tratamiento con Vibativ y las precauciones apropiadas al usar el medicamento.

El TAC deberá garantizar que, en el momento del lanzamiento de Vibativ, todos los médicos que se prevé que prescriban o utilicen Vibativ recibirán una Comunicación de Seguridad a Profesionales Sanitarios cuyo texto se adjunta a la evaluación del CHMP. El TAC acordará el plan de comunicación para dicha carta con la Autoridad Nacional competente de los Estados Miembros en los que se distribuirá la carta.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC completará en el plazo indicado, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha debida
Se realizará un estudio posautorización de seguridad (EPA de Seguridad) retrospectivo de revisión de datos a fin de caracterizar mejor el perfil de reacciones adversas medicamentosas de telavancina cuando se utiliza en el contexto clínico. La información recopilada deberá incluir datos sobre insuficiencia renal, desenlaces mortales (evaluados por relación causal), trastornos cardiacos, trastornos hepáticos y hepatobiliares, acúfenos y pérdida de audición, adherencia a la ficha técnica y uso en otras indicaciones no autorizadas. Se debe facilitar al CHMP el protocolo final del EPA de Seguridad el 30 de abril de 2014. Se presentará una actualización del progreso del reclutamiento con los	Resultados finales del estudio el 31 de diciembre de 2017

<p>informes actualizados periódicos de seguridad. Se deben aportar los resultados de los análisis intermedios empezando en mayo 2015. Se deben facilitar al CHMP los resultados finales del estudio y una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo de Vibativ antes del 31 de diciembre de 2017</p>	
<p>El TAC seguirá monitorizando la actividad de telavancina y la resistencia microbiológica en comparación con otros agentes mediante el estudio longitudinal de vigilancia de la resistencia. Se incluirán en el estudio como mínimo 10.000 cepas aisladas grampositivas al año procedentes de las redes de vigilancia de Europa, EE. UU., Latinoamérica y región Asia-Pacífico. Los resultados se notificarán al CHMP con periodicidad anual, debiendo presentarse el informe final antes del 31 de mayo de 2017.</p>	<p>Resultados finales del estudio el 31 de mayo de 2017</p>

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA Y VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
telavancina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

250 mg de telavancina (como hidrocloreto) por vial
Tras la reconstitución, cada ml contiene 15 mg de telavancina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Hidroxipropilbetadex
Manitol (E421)
Hidróxido de sodio (E524)
Ácido clorhídrico (E507)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
250 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/705/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA Y VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
telavancina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

750 mg de telavancina (como hidrocloreto) por vial
Tras la reconstitución, cada ml contiene 15 mg de telavancina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Hidroxipropilbetadex
Manitol (E421)
Hidróxido de sodio (E524)
Ácido clorhídrico (E507)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
750 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/705/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

VIBATIV 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión VIBATIV 750 mg polvo para concentrado para solución para perfusión telavancina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es VIBATIV y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VIBATIV
3. Cómo usar VIBATIV
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VIBATIV
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es VIBATIV y para qué se utiliza

VIBATIV contiene telavancina como principio activo, que es un antibiótico del grupo de glucopéptidos. VIBATIV se utiliza para tratar pacientes adultos con infecciones de los pulmones que se han desarrollado en el hospital, incluyendo pacientes con ventilación artificial, cuando se sabe o se sospecha que estas infecciones son causadas por una bacteria llamada *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

Sólo se utiliza cuando las bacterias que causan estas infecciones se pueden eliminar con telavancina. VIBATIV sólo se puede usar cuando no son adecuados otros antibióticos.

Si también hay otra bacteria que provoca su infección, puede que su médico le prescriba otros antibióticos además de VIBATIV.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VIBATIV

No use VIBATIV

- si es alérgico (hipersensible) a telavancina o a cualquiera de los demás componentes de VIBATIV (incluidos en la sección 6)
- si padece problemas renales graves, o está en hemodiálisis
- si está embarazada

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermera antes de que se le administre VIBATIV

- si tiene problemas de riñón. Puede que su médico decida reducir la dosis de VIBATIV y vigilarle más de cerca durante el tratamiento. Como alternativa, puede que su médico decida que este medicamento no es adecuado para usted
- si presenta un riesgo mayor de padecer enfermedades renales. Su médico le dirá si este es el caso y puede que decida vigilarle más de cerca durante el tratamiento

- si experimenta reacciones cutáneas con el producto. Puede que su médico decida ajustar el rango de perfusión.
- si es alérgico a antibióticos tales como vancomicina. Informe a su médico inmediatamente si este es el caso.
- si padece trastornos cardiacos. Informe a su médico inmediatamente si este es el caso.
- si aprecia un cambio en su audición. Si este es el caso, informe a su médico inmediatamente. Su médico puede vigilar su audición durante el tratamiento. Los zumbidos en el oído y la sordera son posibles efectos secundarios.
- aunque los antibióticos como VIBATIV combaten determinadas bacterias, puede que continúen creciendo otras bacterias y hongos. Esto se denomina sobrecrecimiento. Su médico le vigilará ante cualquier posible infección y le tratará si es necesario.
- si desarrolla diarrea durante el tratamiento o inmediatamente después, informe a su médico inmediatamente. No tome ningún medicamento para la diarrea sin consultarlo antes con su médico.
- si padece más de una infección. Su médico le tratará según sea necesario.

Niños y adolescentes

Telavancina no se debe usar en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de VIBATIV con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos.

Telavancina puede interferir con algunas pruebas analíticas en las que se determina si su sangre coagula bien. Los resultados de las pruebas pueden sugerir una mala coagulación sanguínea cuando, de hecho, no haya ningún problema. Informe a su médico de que está recibiendo VIBATIV.

Telavancina puede interferir con algunas pruebas analíticas de determinación de proteínas en la orina. Informe a su médico de que está recibiendo VIBATIV.

Embarazo y lactancia

No se debe administrar telavancina a mujeres embarazadas. Informe a su médico si está embarazada, piensa que puede estarlo o está intentando quedarse embarazada. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VIBATIV.

No se sabe si telavancina pasa a la leche materna en humanos. Consulte a su médico antes de dar el pecho a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

VIBATIV puede causar efectos secundarios, como mareos, sensación de sueño, confusión o visión borrosa que puede influir sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de VIBATIV

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar VIBATIV

VIBATIV será administrado por un médico o un profesional de enfermería.

La dosis administrada dependerá de su peso. La dosis para adultos (18 años y mayores de 18 años) es de 10 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal, administrados una vez al día. Esta dosis se administra en forma de perfusión (goteo en una vena) durante un periodo de aproximadamente 60 minutos.

Si sus riñones no funcionan bien o si tiene sobrepeso, puede reducirse la dosis.

Un ciclo de tratamiento normalmente dura de 7 a 21 días. Su médico decidirá la duración de su tratamiento.

Si usa más VIBATIV del que debe

Si le administran más VIBATIV del que deba recibir, la posibilidad de sufrir los siguientes efectos secundarios aumenta: alteraciones del gusto, náuseas (ganas de vomitar), vómitos, reacciones en el lugar de la perfusión, dolor de cabeza, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel de la parte superior del cuerpo. Si sucede, se interrumpirá la perfusión de telavancina y el médico comprobará el funcionamiento de sus riñones.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, VIBATIV puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

VIBATIV puede causar los siguientes efectos adversos:

Muy Frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- trastorno del gusto
- náuseas (ganas de vomitar)

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones por hongos
- insomnio
- dolor de cabeza, mareo
- estreñimiento, diarrea; vómitos
- aumento de las concentraciones sanguíneas de las enzimas hepáticas
- picor, erupción cutánea
- trastorno renal, pruebas de función renal anómalas, orina espumosa
- cansancio, escalofríos

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infección bacteriana intestinal; infección de las vías urinarias
- anemia, alteraciones en el recuento de glóbulos blancos; alteraciones en el recuento de plaquetas
- reacciones alérgicas
- disminución del apetito; alteraciones en los niveles de glucosa en sangre; alteraciones en los niveles de potasio y magnesio en sangre
- nerviosismo; ansiedad; confusión; depresión
- pérdida del gusto, migraña, sensación de tacto anómala, alteración del olfato, sensación de sueño, temblor
- irritación de los ojos; visión borrosa
- zumbido de oídos

- dolor en el pecho; insuficiencia cardiaca; ritmo cardiaco o latido cardiaco anormal
- enrojecimiento; presión arterial alta o baja; inflamación de la vena
- dificultad para respirar, hipo, congestión nasal, dolor de garganta
- dolor abdominal; sequedad de boca; indigestión, flatulencia; adormecimiento de la boca
- inflamación del hígado
- enrojecimiento de la piel; hinchazón de la cara; sudoración, urticaria
- dolor en las articulaciones; dolor de espalda; calambre muscular; dolor muscular
- dolor al orinar (micción dolorosa); sangre en orina; disminución de la cantidad de orina eliminada, necesidad de orinar más a menudo de lo normal (micción frecuente); olor de la orina anómalo
- falta de energía; irritación en el lugar de la perfusión; malestar general; molestias en el pecho; acumulación de líquido en las piernas; dolor; fiebre; enrojecimiento de la piel de la parte superior del cuerpo
- análisis de la coagulación de la sangre anómalos

Raros: (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- sordera

Frecuencia no conocida: (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas graves (anafilaxia). Los primeros signos de una reacción alérgica grave pueden incluir hinchazón de la piel, la cara y/o garganta y/o dificultad respiratoria. Si aparecen estos síntomas debe informar a su médico o enfermera inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de VIBATIV

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice VIBATIV después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Mantener el vial en el embalaje exterior para proteger el producto de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de VIBATIV

Cada vial contiene 250 mg o 750 mg de telavancina (como hidrocloreuro). Tras la reconstitución, cada ml de solución concentrada contiene 15 mg de telavancina.

Los demás componentes son hidroxipropilbetadex, manitol (E421), hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH) y ácido hidroclorehídrico (E507) (para ajustar el pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

VIBATIV polvo para concentrado para solución para perfusión se proporciona en viales de vidrio transparente de 30 ó 50 ml con tapón de goma y un cierre de aluminio con tapas de tipo "flip-off" de plástico. El vial contiene un polvo de color blanco a rosa pálido.

Tamaños de envases:

1 vial de 30 ml con 250 mg de telavancina

1 vial de 50 ml con 750 mg de telavancina

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu/>

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Forma de administración

VIBATIV se debe reconstituir y a continuación diluirse antes de su administración mediante perfusión intravenosa a través de una vía específica o vía en Y durante un periodo de 60 minutos. No se debe administrar en forma de bolus.

Se puede utilizar la fórmula siguiente para calcular el volumen del concentrado de VIBATIV reconstituido necesario para preparar una dosis:

Dosis de telavancina (mg) = 10 mg/kg (o 7,5 mg/kg) x peso del paciente (en kg)

Volumen de concentrado reconstituido (ml) = dosis de telavancina (mg)/15 (mg/ml)

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Periodo de validez

Periodo de validez del concentrado reconstituido: El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente después de su preparación.

Periodo de validez del producto diluido: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida, y de la solución diluida en la bolsa de perfusión, durante 24 horas refrigerada (2-8°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo se debe reconstituir y, a continuación, el concentrado resultante debe ser inmediatamente diluido de nuevo antes de su uso.

Preparación del concentrado reconstituido (VIBATIV vial de 250 mg)

El contenido del vial con 250 mg de telavancina se debe reconstituir con 15 ml de solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), o agua para preparaciones inyectables o solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración de aproximadamente 15 mg/ml (volumen total de aproximadamente 17 ml).

Preparación del concentrado reconstituido (VIBATIV vial de 750 mg)

El contenido del vial con 750 mg de telavancina se debe reconstituirse con 45 ml de solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), o agua para preparaciones inyectables o solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) para obtener una concentración de aproximadamente 15 mg/ml (volumen total de aproximadamente 50 ml).

Desechar el vial si el vacío no permite introducir el disolvente dentro del vial.

Se debe usar una técnica aseptica para reconstituir VIBATIV. Tras la adición de la solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%), o agua para preparaciones inyectables o solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%), el contenido del vial se mezcla mediante agitación suave para facilitar la reconstitución.

El tiempo de reconstitución no es superior a 5 minutos para el vial de 250 mg.

El tiempo de reconstitución no es superior a 10 minutos para el vial de 750 mg.

La agitación se continúa hasta que el contenido del vial se ha disuelto por completo y no presenta partículas a simple vista.

Aspecto del concentrado reconstituido

El concentrado reconstituido de VIBATIV es una solución transparente de incolora a color rosa pálido. Puede que se forme espuma durante al reconstitución, pero esta se disipará cuando se deje de agitar.

Preparación de la solución diluida final para perfusión

El concentrado reconstituido se debe diluir de nuevo antes de su administración.

Para dosis de 150 a 800 mg, el volumen adecuado de concentrado reconstituido se debe diluir adicionalmente en 100 a 250 ml antes de la perfusión. Las dosis menores de 150 mg o superiores a 800 mg deben diluirse adicionalmente en un volumen que permita obtener una solución final de 0,6 a 8 mg/ml. Entre las soluciones de perfusión apropiadas se incluyen: solución inyectable de dextrosa

50 mg/ml (5%), solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de lactato de Ringer. La dilución se debe realizar en condiciones asépticas.

Antes de las administración, la solución se debe inspeccionar visualmente ante la posibilidad de material en partículas y cambio de color. La solución se debe usar solo si es transparente y no presenta partículas.

Eliminación

Para un único uso. Desechar cualquier solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada