

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xydalba 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține hidroclorură de dalbavancină, echivalent cu dalbavancină 500 mg.

După reconstituire, 1 ml conține dalbavancină 20 mg.

Soluția perfuzabilă diluată trebuie să aibă o concentrație finală de dalbavancină de 1 mg/ml până la 5 mg/ml (vezi pct. 6.6).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la aproape albă și galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xydalba este indicat în tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și ale structurii epiteliale (IBAPSE) la pacienți adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 0 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza de dalbavancină recomandată este de 1 500 mg, administrată fie ca o perfuzie unică de 1 500 mg, fie ca o perfuzie de 1 000 mg urmată de administrarea unei perfuzii de 500 mg după o săptămână (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Doza de dalbavancină recomandată este o doză unică în funcție de vârsta și de greutatea pacientului.

Doza de dalbavancină la pacienții copii și adolescenți

Interval vârstă	Doză (administrare doză unică)
Între 0 luni și mai puțin de 6 ani	22,5 mg/kg (maximum 1 500 mg)
Între 6 ani și mai puțin de 18 ani	18 mg/kg (maximum 1 500 mg)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min până la 79 ml/min). Ajustarea dozelor nu este necesară la pacienții adulți care urmează o schemă de hemodializă programată în mod regulat (de 3 ori/săptămână), iar dalbavancina poate fi administrată independent de programarea în timp a hemodializei.

La pacienții adulți cu insuficiență renală cronică, care prezintă un clearance al creatininei < 30 ml/min și care nu urmează o schemă de hemodializă programată în mod regulat, doza de dalbavancină recomandată este redusă fie la 1 000 mg, administrată ca o perfuzie unică, fie la 750 mg, urmată de administrarea unei doze de 375 mg după o săptămână (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile informații suficiente pentru a recomanda ajustarea dozei pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani care prezintă un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min/1,73 m² și pentru pacienți cu vârsta < 3 luni cu insuficiență renală definită prin valori ale creatininei serice ≥ 2 ori limita normală superioară sau printr-un debit urinar $< 0,5$ ml/kg/oră sau prin necesitatea dializării. Informațiile disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozelor de dalbavancină la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Prescrierea dalbavancinei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B și C) trebuie efectuată cu atenție întrucât nu există date disponibile privind determinarea schemei de tratament adecvate (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Xydalba trebuie reconstituit și ulterior diluat înainte de a fi administrat prin perfuzie intravenoasă pe durata a 30 de minute. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Dalbavancina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alte glicopeptide, întrucât se poate dezvolta hipersensibilitate încrucișată. Dacă apare o reacție alergică la dalbavancină, administrarea trebuie întreruptă și se impune inițierea unui tratament adecvat pentru reacția alergică.

Diaree asociată cu *Clostridioides* (anterior *Clostridium*) *difficile*

Au fost raportate colită asociată cu administrarea de medicamente antibacteriene și colită pseudomembranoasă în legătură cu aproape toate antibioticele, iar severitatea acestora poate varia de la ușoară la letală. Astfel, este important să se ia în considerare acest diagnostic în cazul pacienților care prezintă diaree în timpul sau ulterior tratamentului cu dalbavancină (vezi pct. 4.8). Într-o astfel de situație, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu dalbavancină și utilizarea măsurilor de susținere, alături de administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides* (anterior *Clostridium*) *difficile*. În cazul acestor pacienți este contraindicat tratamentul cu antiperistaltice.

Reacții legate de perfuzie

Xydalba trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă, cu un timp total de perfuzare de 30 de minute pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor legate de perfuzie. Perfuziile intravenoase rapide cu medicamente antibacteriene glicopeptidice pot cauza reacții, inclusiv hiperemie în partea superioară a corpului, urticarie, prurit și/sau erupții cutanate tranzitorii. Întreruperea sau administrarea mai lentă a perfuziei poate avea ca rezultat dispariția acestor reacții.

Insuficiență renală

Informațiile privind eficacitatea și siguranța dalbavancinei la pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min sunt limitate. Pe baza simulărilor, este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților adulți cu insuficiență renală cronică ce prezintă un clearance al creatininei < 30 ml/min și care nu urmează o schemă de hemodializă regulată (vezi pct. 4.2 și 5.2). Nu sunt disponibile informații suficiente pentru a recomanda ajustarea dozei pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani care prezintă un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min/1,73 m² și pentru pacienți cu vârsta < 3 luni cu insuficiență renală definită prin valori ale creatininei serice ≥ 2 ori limita normală superioară sau printr-un debit urinar < 0,5 ml/kg/oră sau prin necesitatea dializării.

Infecții mixte

În cazul infecțiilor mixte în care se suspectează prezența de bacterii Gram-negative, pacienții trebuie să urmeze, de asemenea, un tratament cu unul sau mai multe medicamente antibacteriene adecvate împotriva bacteriilor Gram-negative (vezi pct. 5.1).

Organisme rezistente

Utilizarea antibioticelor poate favoriza dezvoltarea în exces a microorganismelor rezistente. Dacă apare o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsurile adecvate.

Limitările datelor clinice

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea dalbavancinei în cazul administrării a mai mult de două doze (la interval de o săptămână). În cazul studiilor majore din IBAPSE, tipurile de infecții tratate s-au limitat numai la celulită/erizipele, abcese și infecții ale plăgilor. Nu s-a experimentat utilizarea dalbavancinei în tratamentul pacienților imunocompromiși sever.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultatele provenind dintr-un studiu de screening al receptorilor, desfășurat *in vitro*, nu indică o interacțiune probabilă cu alte ținte terapeutice sau un potențial de interacțiuni farmacodinamice relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1).

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentoase cu dalbavancină.

Probabilitatea ca farmacocinetica dalbavancinei să fie influențată de alte medicamente.

Dalbavancina nu este metabolizată de enzimele CYP *in vitro*, așadar există o probabilitate foarte mică pentru ca inductorii sau inhibitorii CYP administrați concomitent să influențeze farmacocinetica dalbavancinei.

Nu se cunoaște dacă dalbavancina este un substrat pentru captarea hepatică și transportorii de eflux. Administrarea în asociere cu inhibitori ai acestor transportori poate crește expunerea la dalbavancină. Exemple ale unor astfel de inhibitori ai transportorilor sunt inhibitori de protează potenți, verapamil, chinidină, itraconazol, claritromicină și ciclosporină.

Probabilitatea ca dalbavancina să influențeze farmacocinetica altor medicamente.

Se preconizează că potențialul de interacțiune al dalbavancinei cu alte medicamente metabolizate de enzimele CYP este mic, deoarece aceasta nu este nici un inhibitor, nici un inductor al enzimelor CYP *in vitro*. Nu există date privind rolul dalbavancinei ca inhibitor al CYP2C8.

Nu se cunoaște dacă dalbavancina este un inhibitor al transmițătorilor. Expunerea sporită la substraturile transmițătorilor sensibile la activitatea transmițătorilor inhibați, precum statinele și digoxina, nu poate fi exclusă în cazul combinării cu dalbavancina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dalbavancinei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Xydalba nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial așteptat justifică în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dalbavancina se excretă în laptele uman. Totuși, dalbavancina se excretă în laptele femelelor de șobolan care alăptează și este posibil să fie excretată în laptele matern uman. Dalbavancina nu este absorbită bine prin administrare orală; totuși, nu se poate exclude un impact asupra florei gastrointestinale sau orale a sugarului. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe tratamentul cu Xydalba, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale au indicat o fertilitate redusă (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul posibil pentru oameni.

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

Xydalba poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece la un număr mic de pacienți s-a raportat amețeală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studii clinice de fază 2/3, dalbavancina a fost administrată, fie ca o perfuzie unică de 1 500 mg, fie ca o perfuzie de 1 000 mg urmată de administrarea unei perfuzii de 500 mg după o săptămână, la 2 473 de pacienți adulți. Cele mai frecvente reacții adverse apărute la $\geq 1\%$ dintre pacienții tratați cu dalbavancină au fost greață (2,4%), diaree (1,9%) și cefalee (1,3%) și, în general, au avut o severitate ușoară până la moderată.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel (Tabelul 1)

Următoarele reacții adverse au fost identificate în studii clinice de fază 2/3 cu dalbavancină. Reacțiile adverse sunt redată în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile frecvențelor sunt derivate în funcție de următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$).

Tabelul 1.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		infecție micotică vulvovaginală, infecție a tractului urinar, infecție fungică, colită cu <i>Clostridioides</i> (anterior <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , candidoză orală	
Tulburări hematologice și limfatice		anemie, trombocitoză, eozinofilie, leucopenie, neutropenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție		scăderea poftei de mâncare	
Tulburări psihice		insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	disgeuzie, amețeală	
Tulburări vasculare		hiperemie facială tranzitorie, flebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse	bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	greață, diaree	constipație, durere abdominală, dispepsie, disconfort abdominal, vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, urticarie, erupții cutanate tranzitorii	
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		prurit vulvovaginal	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		reacții legate de perfuzie	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Investigații diagnostice		valori crescute ale lactat dehidrogenazei sangvine, valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartataminotransferazei, valori crescute ale acidului uric sangvin, rezultate anormale la testele funcției hepatice, valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale fosfatazei alcaline sangvine, valori crescute ale trombocitelor, creșterea temperaturii corporale, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale gama-glutamyltransferazei	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse în funcție de aparate

Utilizarea glicopeptidelor (vancomicină și teicoplanină) a fost asociată cu ototoxicitate; pacienții care urmează tratament concomitent cu un medicament ototoxic, precum aminoglicozida, pot fi expuși unui risc crescut.

Copii și adolescenți

Siguranța dalbavancinei a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 în care au fost incluși 169 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și mai puțin de 18 ani, cu IBAPSE (sau septicemie suspectată sau confirmată, dacă aveau vârsta mai mică de 3 luni), tratați cu dalbavancină (91 de pacienți tratați cu o doză unică de dalbavancină și 78 de pacienți, toți cu vârsta de cel puțin 3 luni, tratați cu două doze de dalbavancină). Dintre acești 169 de pacienți copii și adolescenți, 58 erau adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani), 49 erau copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 12 ani, 35 aveau vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 6 ani, 17 aveau vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 2 ani și 10 aveau vârsta mai mică de 3 luni. Mai mult, în cadrul unui studiu de fază 1, în regim deschis, de evaluare a farmacocineticii, administrarea unei doze unice de dalbavancină a fost evaluată la 8 pacienți cu vârsta mai mică de 3 luni. În aceste două studii clinice, 18 copii au avut vârsta mai mică de 3 luni, inclusiv 3 nou-născuți prematuri și 5 nou-născuți la termen. În general, rezultatele privind siguranța dalbavancinei la acești pacienți copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu există informații specifice disponibile privind tratamentul supradozajului cu dalbavancină, deoarece în studiile clinice nu s-a observat toxicitate care limitează doza administrată. În cadrul studiilor de fază 1, voluntarilor sănătoși li s-au administrat doze unice de până la 1 500 mg și doze cumulate de până la 4 500 mg pe parcursul unei perioade de până la 8 săptămâni, fără a se semnală toxicitate sau rezultate alarmante din punct de vedere clinic la testele de laborator. În cadrul studiilor de fază 3, pacienților li s-au administrat doze unice de până la 1 500 mg.

Abordarea terapeutică a supradozajului cu dalbavancină trebuie să constea în monitorizare și aplicarea unor măsuri generale de susținere. Deși nu există informații disponibile referitoare în mod specific la utilizarea hemodializei în tratamentul supradozajului, trebuie să se rețină faptul că în cadrul unui studiu de fază 1 la pacienți cu insuficiență renală, mai puțin de 6% din doza de dalbavancină recomandată a fost eliminată după 3 ore de hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, antibacteriene glicopeptidice, codul ATC: J01XA04.

Mecanism de acțiune

Dalbavancina este un lipoglicopeptid bactericid.

Mecanismul său de acțiune asupra bacteriilor sensibile Gram-pozitive presupune întreruperea sintezei peretelui celular prin legarea de capătul terminal D-alanil-D-alanină al peptidei stem din unitatea precursoră a peretelui celular, peptidoglican, împiedicând legarea încrucișată (transpeptidare și transglicozilare) a subunităților dizaharidice, ceea ce are ca rezultat moartea celulelor bacteriene.

Mecanism de rezistență

Toate bacteriile Gram-negative sunt rezistente inerent la dalbavancină.

Rezistența la dalbavancină în cazul *Staphylococcus* spp. și *Enterococcus* spp. este mediată de VanA, un genotip care are ca rezultat modificarea peptidei vizate la nivelul peretelui celular al unității precursoră. Pe baza studiilor *in vitro*, activitatea dalbavancinei nu este afectată de alte clase ale genelor cu rezistență la vancomicină.

CMI ale dalbavancinei sunt mai mari în cazul stafilococilor intermediari sensibili la vancomicină (VISA) decât în cazul tulpinilor totalmente sensibile la vancomicină. În cazul în care organismele izolate cu CMI mai mari ale dalbavancinei reprezintă fenotipuri stabile și sunt corelate cu rezistența la celelalte glicopeptide, atunci mecanismul probabil ar presupune creșterea numărului de ținte ale glicopeptidelor de la nivelul peptidoglicanului precursor.

În studiile *in vitro* nu s-a observat prezența unei rezistențe încrucișate între dalbavancină și alte clase de antibiotice. Rezistența la metilicină nu are impact asupra activității dalbavancinei.

Interacțiuni cu alte medicamente antibacteriene

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-a observat antagonism între dalbavancină și alte antibiotice utilizate în mod frecvent (spre ex. cefepimă, ceftazidim, ceftriaxonă, imipenem, meropenem, amikacină, aztreonam, ciprofloxacina, piperacilină/tazobactam și trimetoprim/sulfametoxazol) la efectuarea testărilor împotriva a 12 specii de patogeni Gram-negativi (vezi pct. 4.5).

Valorile critice ale testării sensibilității

- Criteriile de interpretare a CMI (concentrației minime inhibitorii) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comisia Europeană privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru dalbavancină și sunt enumerate aici:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Activitatea bactericidă împotriva stafilococilor *in vitro* este dependentă de timp, la concentrații serice ale dalbavancinei similare celor obținute la doza recomandată la oameni. Relația farmacocinetică/farmacodinamică *in vivo* a dalbavancinei pentru *S. aureus* a fost investigată utilizând un model neutropenic al infecției la animale. Aceasta a indicat faptul că activitatea antibacteriană a dalbavancinei pare să fie cel mai bine corelată cu raportul dintre zona de sub curba concentrației plasmatice a substanței nelegate în funcție de timp și concentrația minimă inhibitoare (f_{ASC}/CMI).

Eficacitate clinică împotriva anumitor patogeni

Studiile clinice au demonstrat eficacitate împotriva patogenilor enumerați în cazul IBAPSE, sensibili la dalbavancină *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- Grupul *Streptococcus anginosus* (include *S. anginosus*, *S. intermedius* și *S. constellatus*),

Activitate antibacteriană împotriva altor patogeni relevanți

Nu s-a stabilit eficacitatea clinică împotriva următorilor patogeni, deși studiile *in vitro* sugerează faptul că aceștia ar fi sensibili la dalbavancină în absența mecanismelor de rezistență dobândite:

- streptococi din grupul G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Copii și adolescenți

Xydalba a fost evaluat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și < 18 ani, cu IBAPSE sau septicemie suspectată sau confirmată, dacă aveau vârsta mai mică de 3 luni, în cadrul unui studiu clinic de fază 3, în regim deschis, randomizat, controlat cu comparator. În studiu au fost incluși 169 de pacienți tratați cu dalbavancină (91 de pacienți tratați cu o doză unică de dalbavancină și 78 de pacienți, toți cu vârsta de cel puțin 3 luni, tratați cu două doze de dalbavancină) și 30 de pacienți tratați cu comparator. Șapte dintre cei 10 pacienți înrolați cu vârsta mai mică de 3 luni aveau septicemie suspectată sau confirmată. Obiectivul principal a fost evaluarea siguranței și tolerabilității dalbavancinei, iar obiectivele secundare au inclus evaluarea eficacității și a farmacocineticii. Eficacitatea a fost un obiectiv final descriptiv. Rata de vindecare clinică la TOC (mITT) a fost de 95,2% (79/83) în grupul cu doză unică de dalbavancină, 97,3% (72/74) în grupul cu două doze de dalbavancină și 100% (30/30) în grupul cu comparator.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica dalbavancinei a fost evidențiată la subiecți sănătoși, pacienți și grupe speciale de pacienți. Expunerile sistemice la dalbavancină sunt direct proporționale cu doza administrată, în conformitate cu dozele unice care au variat între 140 mg și 1 120 mg, indicând farmacocinetica liniară a dalbavancinei. Nu s-a observat o acumulare a dalbavancinei în urma administrării mai multor perfuzii intravenoase o dată pe săptămână, timp de până la 8 săptămâni (1 000 mg în ziua 1, urmată de până la 7 doze săptămânale de 500 mg) la adulți sănătoși.

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu terminal de eliminare ($t_{1/2}$) a fost 372 (variind între 333 și 405) ore. Farmacocinetica dalbavancinei este cel mai bine descrisă utilizând un model cu trei componente (fazele distribuționale α și β , urmate de o fază terminală de eliminare). Astfel, timpul de înjumătățire distribuțional ($t_{1/2\beta}$), care constituie cea mai mare parte a profilului concentrație-timp relevant din punct de vedere clinic, a variat între 5 și 7 zile și corespunde cu administrarea unei doze săptămânale.

Parametrii farmacocinetici estimați ai dalbavancinei în urma administrării de două doze și respectiv a dozei unice sunt indicați în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2.

Parametrii farmacocinetici medii (AS) ai dalbavancinei pentru adulți utilizând analiza farmacocinetică populațională¹

Parametru	Două doze ²	Doză unică ³
C _{max} (mg/l)	Ziua 1: 281 (52) Ziua 8: 141 (26)	Ziua 1: 411 (86)
ASC _{0-ziua14} (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

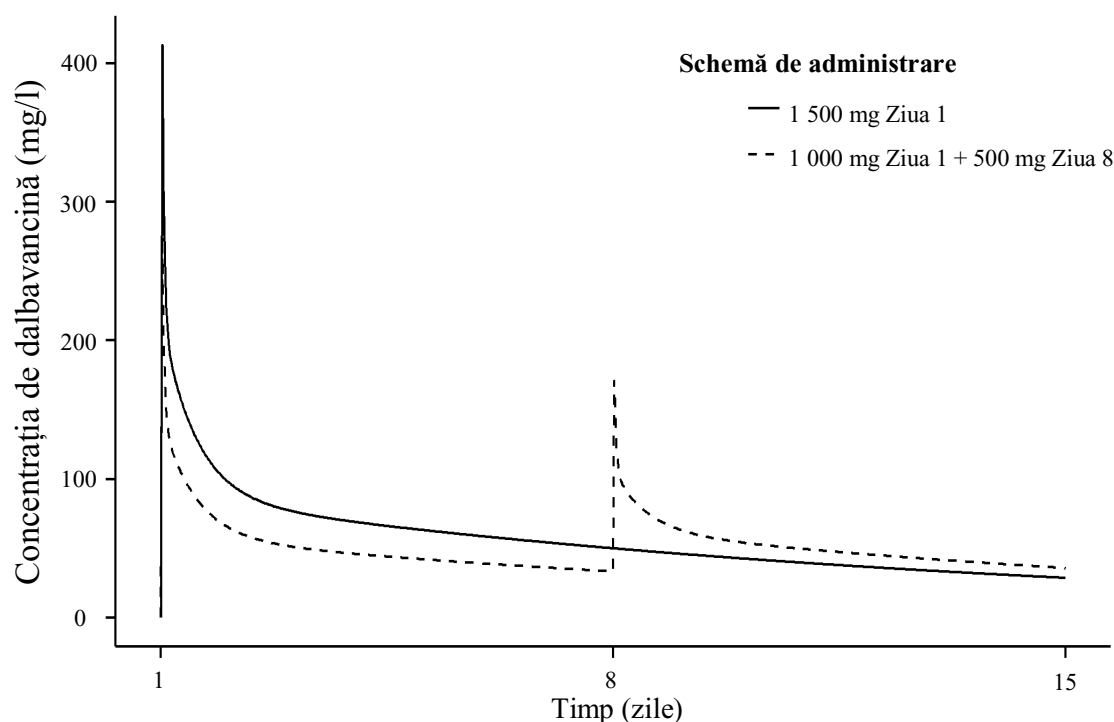
¹ Sursa: DAL-MS-01.

² 1 000 mg în ziua 1 + 500 mg în ziua 8; studiul DUR001-303 subiecți cu probă farmacocinetică evaluabilă.

³ 1 500 mg; studiul DUR001-303 subiecți cu probă farmacocinetică evaluabilă.

Concentrațiile plasmatice ale dalbavancinei în raport cu timpul în urma administrării de două doze și respectiv a dozei unice sunt indicate în Figura 1.

Figura 1. Concentrațiile plasmatice ale dalbavancinei în raport cu timpul la pacienți adulți tipici cu IBAPSE (simulare utilizând modelul farmacocinetic populațional) atât pentru o doză unică, cât și pentru două doze.



Distribuție

Clearance-ul și volumul de distribuție la starea de echilibru sunt similare la subiecții sănătoși și la pacienții cu infecții. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost similar volumului de lichid extracelular. Dalbavancina se leagă în mod reversibil de proteinele plasmatice umane, în mod principal de albumină. Legarea dalbavancinei de proteinele plasmatice este de 93% și nu depinde de concentrația medicamentului, insuficiența renală sau insuficiența hepatică. În urma administrării unei doze unice de 1 000 mg pe cale intravenoasă la voluntari sănătoși, ASC în cazul lichidelor din

pustulele cutanate a atins valoarea (dalbavancină legată sau nelegată) aproximativă de 60% din ASC plasmatică în ziua a șaptea după administrarea dozei.

Metabolizare

Nu s-au identificat metaboliți în cantități semnificative în plasma umană. Metaboliții hidroxi-dalbavancina și manozil aglicona au fost detectați în urină (< 25% din doza administrată). Căile metabolice responsabile pentru producerea acestor metaboliți nu au fost identificate; totuși, datorită contribuției relativ minore a metabolismului la eliminarea globală a dalbavancinei, nu se anticipează interacțiuni medicamentoase prin inhibarea sau inducția metabolizării dalbavancinei.

Hidroxi-dalbavancina și manozil aglicona au indicat o activitate antibacteriană semnificativ mai redusă în comparație cu dalbavancina.

Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 1 000 mg la subiecți sănătoși, din doza de dalbavancină administrată în urină s-a excretat în medie 19% până la 33% sub formă de dalbavancină și 8% până la 12% sub forma metabolitului hidroxi-dalbavancină. Aproximativ 20% din doza administrată a fost excretată în fecale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica dalbavancinei a fost evaluată la 28 de subiecți adulți cu diverse grade de insuficiență renală și la 15 subiecți de control corespunzători, care prezentau o funcție renală normală. În urma administrării unei doze unice de 500 mg sau 1 000 mg de dalbavancină, clearance-ul plasmatic mediu (CL_T) a fost redus cu 11%, 35% și, respectiv, 47% la subiecții cu insuficiență renală ușoară (CL_{CR} 50-79 ml/min), moderată (CL_{CR} 30-49 ml/min) și, respectiv, severă (CL_{CR} < 30 ml/min), în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. ASC medie în cazul subiecților cu un clearance al creatininei < 30 ml/min a fost de aproximativ două ori mai mare. Nu s-a stabilit semnificația clinică a scăderii CL_T plasmatice medii și a creșterii asociate a $ASC_{0-\infty}$ observate în cadrul acestor studii farmacocinetice cu dalbavancină administrată la subiecți cu insuficiență renală severă.

Farmacocinetica dalbavancinei la subiecți cu boală renală în stadiu terminal, care urmează o schemă de dializă renală programată în mod regulat (de 3 ori pe săptămână) a fost similară farmacocineticii observate la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, mai puțin de 6% dintr-o doză administrată fiind eliminată după 3 ore de hemodializă. Pentru instrucțiuni privind administrarea dozelor la subiecți adulți cu insuficiență renală, consultați pct. 4.2.

Nu sunt disponibile informații suficiente pentru a recomanda ajustarea dozei pentru pacienți cu vârstă cuprinsă între 3 luni și 18 ani care prezintă un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min/1,73 m². Pacienții cu vârstă < 3 luni cu insuficiență renală definită prin valori ale creatininei serice ≥ 2 ori limita normală superioară sau printr-un debit urinar < 0,5 ml/kg/oră sau prin necesitatea dializării au fost excluși din studiile clinice. Pentru cei 18 pacienți copii și adolescenți cu vârstă < 3 luni incluși în studiile clinice, clearance-ul normalizat al creatininei (pe baza ecuației Bedside Schwartz) s-a încadrat în intervalul 34 – 118 ml/min/1,73 m². Nu sunt disponibile date despre farmacocinetică observate la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală severă. ASC medie preconizată a dalbavancinei pentru subiecți copii și adolescenți cu insuficiență renală severă ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) a fost cu aproximativ 13-30% mai mare în comparație cu pacienții copii și adolescenți cu funcție renală normală, tratați cu aceeași doză, pe baza unor modele farmacocinetice populaționale.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica dalbavancinei a fost evaluată la 17 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă și comparată cu farmacocinetica la 9 subiecți sănătoși corespunzători cu funcție hepatică normală. ASC medie nu s-a modificat la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală; totuși, ASC medie a scăzut cu 28% și, respectiv, 31% la

subiecții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Cauza și semnificația clinică a expunerii scăzute la subiecții cu insuficiență hepatică moderată până la severă nu sunt cunoscute. Pentru instrucțiuni privind administrarea dozelor la subiecți cu insuficiență hepatică, consultați pct. 4.2.

Sex

Nu s-au observat diferențe clinice semnificative legate de sex în ceea ce privește farmacocinetica dalbavancinei la subiecții sănătoși sau la pacienții cu infecții. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de sex.

Vârstnici

Farmacocinetica dalbavancinei nu a fost modificată în mod semnificativ în funcție de vârstă; astfel, ajustarea dozei nu este necesară în funcție de vârstă (vezi pct. 4.2). Experiența cu dalbavancină la vârstnici este limitată: 276 de pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani au fost incluși în studiile clinice de fază 2/3, din care 173 au urmat tratament cu dalbavancină. În studiile clinice au fost incluși pacienți cu vârsta de până la 93 de ani.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica dalbavancinei a fost evaluată la 219 pacienți copii și adolescenți [cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 17 ani, inclusiv nou-născuți prematuri (vârsta gestațională între 32 și < 37 de săptămâni; $n = 3$) și nou-născuți la termen (vârsta gestațională între 37 și 40 de săptămâni; $n = 5$)]. Valoarea medie a ASC_{0-120h} plasmatice preconizate prin modelare pentru dalbavancină la nou-născuții prematuri în momentul nașterii (vârsta gestațională între 32 de săptămâni și < 37 de săptămâni) a fost de aproximativ 62% din cea a pacienților adulți, în timp ce valoarea ASC_{0-120h} la grupele de copii și adolescenți de vârste mai mari a fost de 84 – 96% din cea a pacienților adulți. Cu toate acestea, la toate grupele de vârstă pentru copii și adolescenți, procentul de pacienți care au atins obiectivele de farmacocinetică/farmacodinamică legate de activitatea medicamentului *in vivo* a fost de peste 90% pentru CMI de până la 0,5 mg/l.

Tabelul 3.

Parametrii farmacocinetici medii simulați (AS) ai dalbavancinei pentru copii și adolescenți și adulți utilizând analiza farmacocinetică populațională¹

Parametru	Nou-născut prematur	Nou-născut la termen	Sugar mic	Sugar	Copil mic	Copil	Adolescent	Adult
Interval vârstă	VG 26--< 37 de săptămâni	Naștere – 1 lună	1 lună - < 3 luni	3 luni - < 2 ani	2 ani - < 6 ani	6 ani - < 12 ani	12 ani - < 18 ani	≥ 18 ani
Doză	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg
C_{max} (mg/l)	228 (88)	305 (130)	305 (130)	306 (130)	303 (130)	258 (110)	250 (110)	417 (110)
ASC_{0-120h} (mg•h/l)	6 480 (2 000)	8 930 (2 900)	9 040 (3 000)	9 470 (3 100)	10 100 (3 200)	8 850 (2 900)	9 030 (3 100)	10 500 (3 100)

¹ Sursa: DAL-MS-03.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea dalbavancinei a fost evaluată după administrarea la șobolani și câini a unor doze zilnice pe cale intravenoasă, pe durata unei perioade de până la 3 luni. Toxicitatea dependentă de doză a inclus probe histologice și de chimie a serului prin care s-a evidențiat afectare renală și hepatică, scăderea valorilor parametrilor eritrocitari și iritație la locul injecției. Exclusiv în cazul câinilor și în funcție de doza administrată, s-au observat reacții legate de perfuzie, caracterizate prin inflamarea și/sau înroșirea pielii (neasociate cu locul injecției), paloare a mucoaselor, salivare, vărsături, sedare și ușoare scăderi ale tensiunii arteriale și creșteri ale frecvenței cardiace. Aceste reacții legate de perfuzie au fost tranzitorii (s-au remis în decurs de o oră după administrarea dozei) și au fost atribuite eliberării de

histamină. Profilul toxicității dalbavancinei la șobolanii tineri a concordat cu cel observat anterior la șobolanii adulți în cazul administrării aceluiași doze (mg/kg/zi).

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat niciun efect teratogen. La șobolani, la expuneri de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea clinică, s-a semnalat scăderea fertilității și o creștere a incidenței letalității embrionare, scăderea greutății fătului și a osificării scheletului și creșterea mortalității neonatale. La iepuri, a survenit avort în legătură cu toxicitatea maternă la expuneri sub intervalul de dozaj terapeutic la oameni.

Nu s-au desfășurat studii pe termen lung privind carcinogenicitatea. Dalbavancina nu a fost mutagenă sau clastogenă în cazul unei baterii de teste privind genotoxicitatea *in vitro* și *in vivo*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Lactoză monohidrat
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Soluțiile de clorură de sodiu pot cauza precipitare și nu se pot utiliza pentru reconstituire sau diluare (vezi pct. 6.6).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau alte soluții intravenoase, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere uscată: 4 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a Xydalba a fost demonstrată atât pentru concentratul reconstituit, cât și pentru soluția diluată pentru 48 de ore sau la temperaturi sub 25°C. Stabilitatea totală în timpul perioadei de utilizare de la reconstituire până la administrare nu trebuie să depășească 48 de ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul perioadei de utilizare, anterior utilizării, constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2-8°C, decât dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. A nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de unică folosință din sticlă de tip I, de 48 ml, cu dop din cauciuc elastomeric și sigiliu detașabil de culoare verde.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Xydalba trebuie reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile și, ulterior, diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Flacoanele de Xydalba sunt exclusiv de unică folosință.

Instrucțiuni pentru reconstituire și diluare

Pentru reconstituirea și diluarea Xydalba trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică.

1. Conținutul fiecărui flacon trebuie reconstituit adăugând lent 25 ml de apă pentru preparate injectabile.
2. **A nu se agita.** Pentru a evita formarea spumei, alternați între rotirea lentă și răsturnarea flaconului până la dizolvarea completă a conținutului acestuia. Timpul de reconstituire poate fi de până la 5 minute.
3. Concentratul reconstituit în flacon conține dalbavancină 20 mg/ml.
4. Concentratul reconstituit trebuie să fie o soluție transparentă, incoloră până la galbenă, fără particule vizibile.
5. Concentratul reconstituit trebuie apoi diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
6. Pentru a dilua concentratul reconstituit, volumul adecvat de concentrat din concentratul de 20 mg/ml trebuie transferat din flacon într-o pungă sau sticlă pentru perfuzie intravenoasă, care conține soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). De exemplu: 25 ml de concentrat conține dalbavancină 500 mg.
7. După diluare, soluția perfuzabilă trebuie să aibă o concentrație finală de dalbavancină de 1 mg/ml până la 5 mg/ml
8. Soluția perfuzabilă trebuie să fie transparentă, incoloră până la galbenă, fără particule vizibile.
9. Dacă se observă prezența unor particule sau o decolorare a soluției, aceasta trebuie eliminată.

Xydalba nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau soluții intravenoase. Soluțiile care conțin clorură de sodiu pot cauza precipitare și NU trebuie utilizate pentru reconstituire sau diluare. Compatibilitatea concentratului reconstituit de Xydalba a fost stabilită exclusiv în raport cu soluția perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Dacă se utilizează o linie intravenoasă comună pentru administrarea altor medicamente, suplimentar față de Xydalba, linia trebuie spălată înainte și după fiecare perfuzie de Xydalba cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Utilizare la copii și adolescenți

Pentru pacienții copii și adolescenți, doza de Xydalba va varia în funcție de vârsta și de greutatea copilului, până la maximum 1 500 mg. Se transferă doza necesară de soluție de dalbavancină reconstituită, în conformitate cu instrucțiunile de mai sus, în funcție de greutatea copilului, din flacon într-o pungă sau sticlă pentru perfuzie intravenoasă, care conține soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția diluată trebuie să aibă o concentrație finală de dalbavancină de 1 mg/ml până la 5 mg/ml.

Tabelul 4 de mai jos oferă informații pentru prepararea unei soluții perfuzabile cu o concentrație finală de 2 mg/ml sau 5 mg/ml (suficientă pentru majoritatea schemelor terapeutice), care trebuie administrată cu ajutorul unui injectomat, pentru a atinge o doză de 22,5 mg/kg la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni și greutatea între 1 și 12 kg. Pot fi preparate concentrații alternative, însă trebuie să fie asigurat un interval al concentrației finale de 1 mg/ml până la 5 mg/ml de dalbavancină. Consultați Tabelul 4 pentru a confirma calculele. Valorile afișate sunt aproximative. Rețineți că tabelul NU include toate dozele calculate posibile pentru fiecare grupă de vârstă, însă poate fi utilizat pentru a estima volumul aproximativ, pentru a verifica calculul.

Tabelul 4. Prepararea Xydalba (concentrație finală a perfuziei de 2 mg/ml sau 5 mg/ml, care trebuie administrată cu ajutorul unui injectomat) la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni (doză de 22,5 mg/kg)

Greutate pacient (kg)	Doză (mg) de atins 22,5 mg/kg	Volumul soluției de dalbavancină reconstituită (20 mg/ml) care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent - soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) de adăugat pentru amestecare (ml)	Concentrația finală a soluției de dalbavancină pentru perfuzie	Volumul total dozat cu ajutorul injectomatului (ml)
1	22,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	11,3
2	45,0				22,5
3	67,5				33,8
4	90,0				45,0
5	112,5				56,3
6	135,0				67,5
7	157,5				78,8
8	180,0				90,0
9	202,5	20 ml	60 ml	5 mg/ml	40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Eliminare

Eliminați orice cantitate de soluție reconstituită care rămâne neutilizată.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/986/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 februarie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 5 decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.