

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Xydalba 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje dalbavancinijev klorid, kar ustreza 500 mg dalbavancina.

Po rekonstituciji en ml vsebuje 20 mg dalbavancina.

Razredčena raztopina za infundiranje mora imeti končno koncentracijo od 1 do 5 mg/ml dalbavancina (glejte poglavje 6.6).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).

Bel do umazano bel do blede rumen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xydalba je indicirano za zdravljenje akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 mesece ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pozornost je treba nameniti uradnim navodilom o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek dalbavancina je 1500 mg z enkratnim infundiranjem 1500 mg ali 1000 mg prvi teden, naslednji teden pa 500 mg (glej poglavji 5.1 in 5.2).

##### *Otroci in mladostniki, stari od 6 let do manj kot 18 let*

Priporočeni odmerek dalbavancina je enkratni odmerek 18 mg/kg (največ 1500 mg).

##### *Dojenčki in otroci, stari od 3 mesecev do manj kot 6 let*

Priporočeni odmerek dalbavancina je enkratni odmerek 22,5 mg/kg (največ 1500 mg).

#### Posebne populacije

##### *Starostniki*

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glej poglavje 5.2).

##### *Okvara delovanja ledvic*

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja ledvic prilagoditve odmerka niso potrebne (kreatininski očistek  $\geq 30$  do 79 ml/min). Pri odraslih bolnikih, ki redno prejemajo

hemodializo (3-krat tedensko), prilagoditve odmerka niso potrebne, dalbavancin se lahko uporablja ne glede na čas hemodialize.

Pri odraslih bolnikih s kronično okvaro delovanja ledvic, katerih kreatininski očistek je  $< 30$  ml/min in ki ne prejemajo redno hemodialize, je priporočeni odmerek dalbavancina zmanjšan na 1000 mg z enkratnim infundiranjem ali 750 mg, ki mu sledi 375 mg v naslednjem tednu (glej poglavje 5.2).

Ni zadostnih informacij, da bi se lahko priporočila prilagoditev dajanja odmerka pri bolnikih, mlajših od 18 let, s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Informacije, ki so trenutno na voljo, so opisane v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### *Okvara delovanja jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter (Child-Pugh A) prilagoditev odmerka dalbavancina ni potrebna. Previdnost je potrebna pri predpisovanju dalbavancina bolnikom z zmerno ali hudo okvaro delovanja jeter (Child-Pugh B & C), ker ni ustreznih podatkov za določitev primerne odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost dalbavancina pri otrocih v starosti  $< 3$  mesecev še nista ugotovljeni. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2, vendar ne moremo podati priporočila o odmerjanju.

#### Način uporabe

##### Intravenska uporaba

Zdravilo Xydalba mora biti rekonstituirano in potem še razredčeno pred dajanjem intravenske infuzije, ki traja 30 minut. Za navodila o rekonstituciji in redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

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

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Preobčutljivostne reakcije

Posebej pozorno je treba dalbavancin uporabljati pri bolnikih, za katere je znano, da so preobčutljivi na druge glikopeptide, saj se lahko pojavi navzkrižna preobčutljivost. Če se pojavi alergijska reakcija na dalbavancin, je treba njegovo uporabo prekiniti in uvesti ustrezno terapijo za alergijsko reakcijo.

##### Driska zaradi bakterije *Clostridioides* (prej *Clostridium*) *difficile*

Kolitis, povezan s protibakterijskimi zdravili, in psevdomembranski kolitis sta bila zabeležena pri uporabi skoraj vseh antibiotikov in sta lahko blaga pa vse do smrtno ogrožajoča. Zato je pri bolnikih z drisko med ali po zdravljenju z dalbavancinom pomembno upoštevati tudi to diagnozo (glejte poglavje 4.8). V takšnih okoliščinah je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z dalbavancinom in uvesti podporne ukrepe skupaj z jemanjem posebnega zdravila proti bakteriji *Clostridioides* (prej *Clostridium*) *difficile*. Takih bolnikov nikoli ne smemo zdraviti z zdravili, ki zavirajo peristaltiko.

##### Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravilo Xydalba se uporablja z intravenskim infundiranjem, ki traja skupaj 30 minut, da se zmanjša tveganje za z infuzijo povezano reakcijo. Hitre intravenske infuzije glikopeptidnih protibakterijskih zdravil lahko povzročijo reakcijo, vključno z rdečico na zgornjem delu telesa, z urtikarijo, pruritusom in/ali izpuščajem. S prekinitvijo ali upočasnitvijo infundiranja lahko te reakcije izginijo.

## Okvara delovanja ledvic

Podatki o učinkovitosti in varnosti dalbavancina pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, so omejeni. Na podlagi simulacij je prilagoditev odmerjanja potrebna pri odraslih bolnikih s kronično okvaro delovanja ledvic, katerih kreatininski očistek je manjši od 30 ml/min in ki redno ne prejemajo hemodialize (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Ni zadostnih informacij, da bi se lahko priporočila prilagoditev dajanja odmerka pri bolnikih, mlajših od 18 let, s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Mešane okužbe

Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na Gram-negativne bakterije, se morajo bolniki zdraviti tudi z ustreznim protibakterijskim zdravilom oz. zdravili, proti Gram-negativnim bakterijam (glejte poglavje 5.1).

## Neobčutljivi organizmi

Uporaba antibiotikov lahko pospeši prekomerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Če pride med zdravljenjem do superinfekcije, je treba ustrezno ukrepati.

## Omejitev kliničnih podatkov

Podatki o varnosti in učinkovitosti dalbavancina pri uporabi več kot dveh odmerkov (v razmiku enega tedna) so omejeni. V večjih preskušanjih pri akutnih bakterijskih okužb kože in kožnih struktur (ABSSSI) so bile vrste zdravljenih okužb omejene samo na celulitis/šen, abscese in okužbe ran. Izkušenj z dalbavancinom pri zdravljenju bolnikov s hudo oslabljenim imunskim sistemom ni.

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Rezultati *in vitro* receptorske presejalne študije ne kažejo verjetnega medsebojnega delovanja z drugimi terapevtskimi tarčami ali potenciala za klinično pomembne farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 5.1).

Klinične študije interakcij zdravilo-zdravilo z dalbavancinom niso bile izvedene.

## Potencialni vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko dalbavancina

Dalbavancin se ne presnavlja z encimi CYP *in vitro*, zato sočasni CYP induktorji ali inhibitorji malo verjetno vplivajo na farmakokinetiko dalbavancina.

Ni znano, ali je dalbavancin substrat za prenašalce jetrnega privzema in efluksa. Uporaba skupaj z inhibitorji teh prenašalcev lahko poveča izpostavljenost dalbavancinu. Primeri takšnih inhibitorjev prenašalcev so okrepljeni inhibitorji proteaze, verapamil, kinidin, itrakonazol, klaritromicin in ciklosporin.

## Potencialni vpliv dalbavancina na farmakokinetiko drugih zdravil

Pričakovana je majhna verjetnost interakcije dalbavancina z zdravili, ki se presnavljajo z encimi CYP, saj ni niti inhibitor niti induktor encimov CYP *in vitro*. Podatki o dalbavancinu kot inhibitorju CYP2C8 niso na voljo.

Ni znano, ali je dalbavancin inhibitor prenašalcev. Povečane izpostavljenosti substratom prenašalcev, občutljivim na inhibicijo aktivnosti prenašalcev, kot so statini in digoksin, ni mogoče izključiti, če so kombinirani z dalbavancinom.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

O uporabi dalbavancina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo se uporaba zdravila Xydalba ne priporoča, razen če potencialna pričakovana korist jasno ne upravičuje potencialnega tveganja za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se dalbavancin izloča v mleko pri človeku. Se pa dalbavancin izloča v mleko pri podganah in bi se lahko izločal v materino mleko pri človeku. Dalbavancin se po peroralni uporabi ne absorbira dobro, vendar pa vpliv na gastrointestinalno ali ustno floro pri dojenem otroku ni izključen. Potrebno je sprejeti odločitev o nadaljevanju/prekinitvi dojenja ali o nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Xydalba, pri tem pa pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za doječo žensko.

##### Plodnost

Študije na živalih so pokazale zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Xydalba ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, pri majhnem številu bolnikov so namreč zabeležili omotico (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V fazi 2/3 kliničnih študij je 2473 odraslih bolnikov prejelo dalbavancin z enkratnim infundiranjem 1500 mg ali infundiranjem 1000 mg, ki mu je po enem tednu sledilo še 500 mg. Najbolj pogosti neželeni učinki, ki so se pojavili pri  $\geq 1$  % bolnikov, ki so se zdravili z dalbavancinom, so bili navzea (2,4 %), driska (1,9 %) in glavobol (1,3 %) in so bili v glavnem blagi do zmerni.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici ([Preglednica 1](#))

Naslednji neželeni učinki so bili zabeleženi v fazi 2/3 kliničnih preskušanj z dalbavancinom. Neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost. Kategorije pogostnosti so izpeljane na podlagi naslednje konvencije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ).

## Preglednica 1.

Organski sistemi	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginalna glivična okužba, okužba sečil, glivična okužba, kolitis zaradi razrasta <i>Clostridioides</i> (prej <i>Clostridium</i> ) <i>difficile</i> , oralna kandidiaza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, trombocitoza, eozinofilija, levkopenija, nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		insomnija	
Bolezni živčevja	glavobol	dizgeevzija, omotica	
Žilne bolezni		vročinski oblivi, flebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	bronhospazem
Bolezni prebavil	navzea, driska	zaprtost, bolečine v trebuhu, dispepsija, neprijeten občutek v trebuhu, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		pruritus, urtikarija, izpuščaj	
Bolezni reproduktivnega sistema in dojk		vulvovaginalni pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		z infuzijo povezana reakcija	
Preiskave		zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana raven sečne kisline v krvi, neobičajni rezultati testa jetrne funkcije, zvišane vrednosti transaminaz, zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečano število krvnih ploščic, zvišana telesna temperatura, zvišana raven jetrnih encimov, zvišane vrednosti gama-glutamil transferaze	

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Neželeni učinki, vezani na skupino zdravil*

Ototoksičnost se povezuje z uporabo glikopeptidov (vankomicin in teikoplanin); pri bolnikih, ki imajo spremljevalno zdravljenje z ototoksičnim zdravilom, kakršen je recimo aminoglikozid, je tveganje lahko zvečano.

## Pediatrična populacija

Varnost dalbavancina je bila ocenjena v enem kliničnem preskušanju 3. faze, v katero je bilo vključenih 168 pediatričnih bolnikov od rojstva do starosti manj kot 18 let z ABSSSI, ki so se zdravili z dalbavancinom (90 bolnikov se je zdravilo z enkratnim odmerkom dalbavancina, 78 bolnikov (vsi so bili stari 3 mesece ali več) pa se je zdravilo z režimom z dvema odmerkoma dalbavancina). Na splošno so bile ugotovitve glede varnosti dalbavancina pri teh pediatričnih bolnikih podobne kot pri odraslih.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebnih podatkov o prevelikem odmerjanju dalbavancina ni, ker v kliničnih študijah niso opazovali toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. V študijah 1. faze so zdravi prostovoljci prejeli enkratne odmerke do 1500 mg in kumulativne odmerke do 4500 mg v obdobju do osem tednov, brez znakov toksičnosti ali klinično pomembnih laboratorijskih rezultatov.

V študijah 3. faze so bolniki prejeli enkratne odmerke do 1500 mg.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja z dalbavancinom mora vključevati opazovanje in splošne podporne ukrepe. Čeprav informacij, posebej v zvezi z uporabo hemodialize pri prevelikem odmerjanju, sicer ni na voljo, je treba opozoriti, da je bilo v študijah 1. faze pri bolnikih z okvaro ledvic manj kot 6 % priporočenega odmerka dalbavancina izločenega po treh urah hemodialize.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, glikopeptidni antibiotiki, oznaka ATC: J01XA04.

#### Mehanizem delovanja

Dalbavancin je baktericiden lipoglikopeptid.

Mehanizem delovanja pri občutljivih Gram-pozitivnih bakterijah vključuje prekinitve sinteze celične stene z vezavo na D-alanil-D-alaninski konec izvornega peptida v nastajajočem peptidoglikanu celične stene, in preprečevanjem prečnega povezovanja (transpeptidacijo in transglikozilacijo) disaharidnih podenot, kar povzroči smrt bakterijske celice.

#### Mehanizem odpornosti

Vse Gram-negativne bakterije so odporne na dalbavancin.

Odpornost na dalbavancin pri *Staphylococcus* spp. in *Enterococcus* spp. je posredovana z VanA, genotipom, ki povzroči spremembo ciljnega peptida v nastajajoči celični steni. Na podlagi *in vitro* študij na delovanje dalbavancina ne vplivajo ostale vrste genov, odpornih na vankomicin.

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) dalbavancina so višje za stafilokoke, ki so dovzetni za visoke koncentracije vankomicina (VISA-vancomycin-intermediate staphylococci), kot za v celoti občutljive seve na vankomicin. Če izolati z višjimi MIK za dalbavancin predstavljajo stabilne fenotipe

in so povezani z odpornostjo na druge glikopeptide, potem bo verjetna reakcija zvečanje števila glikopeptidnih ciljev v nastajajočem peptidoglikanu.

Navzkrižna odpornost med dalbavancinom in drugimi skupinami antibiotikov med *in vitro* študijami ni bila opažena. Odpornost na meticilin nima vpliva na aktivnost dalbavancina.

#### Interakcije z drugimi protibakterijskimi zdravili

Med *in vitro* študijami, kjer so testirali 12 vrst Gram-negativnih patogenov (glejte poglavje 4.5), niso opazili antagonizma med dalbavancinom in drugimi običajno uporabljenimi antibiotiki (tj. cefepim, ceftazidim, ceftriakson, imipenem, meropenem, amikacin, aztreonam, ciprofloksacin, piperacilin/tazobaktam in trimetoprim/sulfametoksazol).

#### Mejne vrednosti pri preskušanju občutljivosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK), ki jih je določil Evropski odbor za preskušanje protimikrobne učinkovitosti (EUCAST), so:

- *Staphylococcus* spp.: občutljivi  $\leq 0,125$  mg/l; odporni  $> 0,125$  mg/l,
- beta-hemolitični streptokoki skupin A, B, C, G: občutljivi  $\leq 0,125$  mg/l; odporni  $> 0,125$  mg/l,
- streptokoki skupine Viridans (samo skupina *Streptococcus anginosus*): občutljivi  $\leq 0,125$  mg/l; odporni  $> 0,125$  mg/l.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Baktericidna aktivnost dalbavancina proti stafilokokom *in vitro* je časovno odvisna pri serumskih koncentracijah dalbavancina, podobnih tistim, ki jih dobimo pri priporočenih odmerkih za ljudi. *In vivo* farmakokinetično/farmakodinamično razmerje dalbavancina za *S. aureus* so raziskovali z uporabo nevtropenskega modela živalske okužbe. Pokazalo se je, da naj bi bilo protibakterijsko delovanje dalbavancina najboljše povezano z razmerjem med površino pod krivuljo koncentracija-čas nevezanega dalbavancina v plazmi in minimalno inhibitorno koncentracijo ( $fAUC/MIK$ ).

#### Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenim organizmom

Pri kliničnih študijah se je pokazala učinkovitost proti patogenim organizmom, povezanim z akutno bakterijsko okužbo kože in kožnih struktur (ABSSSI), ki so občutljivi za dalbavancin *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- skupina *Streptococcus anginosus* (vključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* in *S. constellatus*).

#### Protibakterijsko delovanje na druge patogene organizme

Klinična učinkovitost ni ugotovljena proti naslednjim patogenim organizmom, čeprav *in vitro* študije kažejo na to, da bi lahko bili občutljivi za dalbavancin ob odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- streptokoki skupine G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.



## Pediatrična populacija

Zdravilo Xydalba je bilo ocenjeno pri pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti manj kot 18 let z ABSSEI v enem odprtem, randomiziranem, s primerjalnim zdravilom nadzorovanem kliničnem preskušanju 3. faze. Študija je vključevala 168 bolnikov, ki so se zdravili z dalbavancinom (90 bolnikov se je zdravilo z enkratnim odmerkom dalbavancina, 78 bolnikov (vsi so bili stari 3 mesece ali več) pa se je zdravilo z režimom z dvema odmerkoma dalbavancina), in 30 bolnikov, ki so se zdravili s primerjalnim zdravilom. Primarni cilj je bila ocena varnosti in prenašanja zdravila Xydalba, sekundarni cilji pa so vključevali oceno učinkovitosti in farmakokinetike. Učinkovitost je bila opisna končna točka. Pogostnost klinične ozdravitve pri testu ozdravitve (TOC – test of cure) (populacija z modificiranim namenom zdravljenja (mITT – modified intention to treat)) je znašala 95,1 % (78/82) v skupini z enkratnim odmerkom zdravila Xydalba, 97,3 % (72/74) v skupini z dvema odmerkoma zdravila Xydalba in 100 % (30/30) v skupini s primerjalnim zdravilom.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xydalba za eno ali več podskupin pediatrične populacije za ABSSEI (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika dalbavancina je bila opisana pri zdravih ljudeh, bolnikih in pri posebnih populacijah. Sistemska izpostavljenost dalbavancinu je sorazmerna z odmerki po enkratnih odmerkih v razponu od 140 do 1120 mg, kar kaže na linearno farmakokinetiko dalbavancina. Kopičenja dalbavancina po večkratnem intravenskem infundiranju enkrat tedensko v obdobju do 8 tednov (1000 mg prvi dan, potem pa še do 7 tedenskih odmerkov po 500 mg) pri zdravih odraslih osebah, niso opazili.

Povprečni končni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) je bil 372 (razpon od 333 do 405) ur. Farmakokinetika dalbavancina se najbolje opredeli s triprostorskim farmakokinetičnim modelom (porazdelitvenima fazama  $\alpha$  in  $\beta$  sledi končna faza izločanja). Vendar pa se razpolovni čas porazdelitve ( $t_{1/2\beta}$ ), ki sestavlja večji del klinično pomembnega profila koncentracija-čas, giblje od 5 do 7 dni in je skladen z odmerjanjem enkrat tedensko.

Ocenjeni farmakokinetični parametri dalbavancina po uporabi režima z dvema odmerkoma oziroma režima z enkratnim odmerkom so prikazani v spodnji preglednici 2.

### **Preglednica 2.**

#### **Srednja vrednost (SD) farmakokinetičnih parametrov dalbavancina za odrasle z uporabo analize PK<sup>1</sup>**

<b>Parameter</b>	<b>Režim z dvema odmerkoma<sup>2</sup></b>	<b>Režim z enim odmerkom<sup>3</sup></b>
$C_{maks}$ (mg/l)	1. dan: 281 (52) 8. dan: 141 (26)	1. dan: 411 (86)
$AUC_{0-Dan14}$ (mg•h/l)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

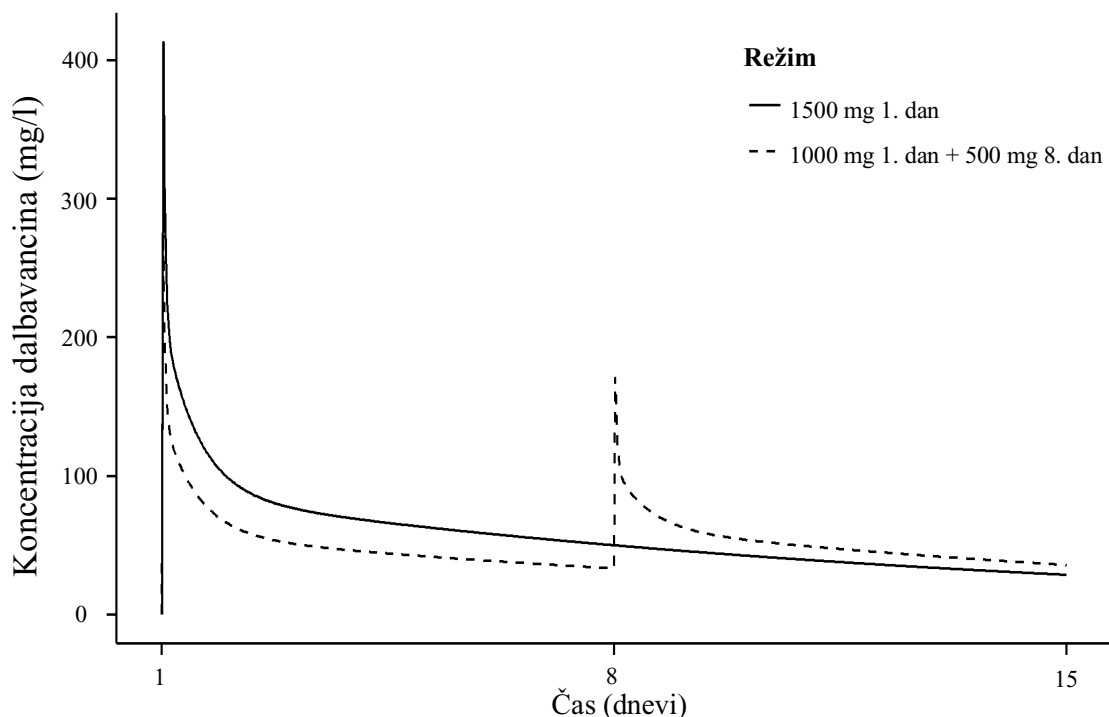
<sup>1</sup> Vir: DAL-MS-01.

<sup>2</sup> 1000 mg 1. dan + 500 mg 8. dan; študija DUR001-303 oseb z ovrednotenim PK vzorcem.

<sup>3</sup> 1500 mg; študija DUR001-303 oseb z ovrednotenim PK vzorcem.

Odvisnost koncentracije dalbavancina v plazmi od časa po uporabi režima z enkratnim odmerkom oziroma dvema odmerkoma, kot je prikazano na sliki 1.

**Slika 1 - Koncentracije dalbavancina v plazmi v odvisnosti od časa pri običajnem odraslem bolniku z ABSSSI (simulacija s populacijskim farmakokinetičnim modelom) za režim enkratnega odmerka in dveh odmerkov.**



### Porazdelitev

Očistek in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja sta primerljiva med zdravimi osebami in bolniki z okužbo. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil podoben volumnu zunajcelične tekočine. Dalbavancin je reverzibilno vezan na proteine humane plazme, predvsem na albumin. Vezava dalbavancina na proteine plazme je 93 % in se ne spreminja niti s koncentracijo zdravila niti zaradi ledvične ali jetrne insuficience. Po enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg pri zdravih prostovoljcih je AUC v tekočini v kožnih mehurčkih narasla (vezan in nevezan dalbavancin) na približno 60 % AUC v plazmi 7. dan po odmerku.

### Biotransformacija

Večjih količin presnovkov v humani plazmi niso opazili. V urinu so zaznali presnovka hidroksi-dalbavancin in manosil aglikon (< 25 % predpisanega odmerka). Presnovnih poti, odgovornih za nastanek teh presnovkov, niso identificirali; vseeno pa, zaradi razmeroma majhnega prispevka presnove pri celotnem izločanju dalbavancina, interakcij zdravilo-zdravilo prek inhibicije ali indukcije presnove dalbavancina ne gre pričakovati. Hidroksi-dalbavancin in manosil aglikon v primerjavi z dalbavancinom izkazujeta občutno manjše protibakterijsko delovanje.

### Izločanje

Po dajanju enega odmerka 1000 mg pri zdravih osebah se je v povprečju od 19 % do 33 % uporabljenega odmerka izločilo z urinom kot dalbavancin in 8 % do 12 % kot presnovek hidroksi-dalbavancin. Približno 20 % uporabljenega odmerka se je izločilo z blatom.

## Posebne populacije

### *Okvara delovanja ledvic*

Farmakokinetika dalbavancina je bila ocenjena pri 28 odraslih osebah z različno stopnjo okvare delovanja ledvic in pri 15 osebah v kontrolni skupini z normalnim delovanjem ledvic. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic je bil po enkratnem odmerku 500 mg ali 1000 mg dalbavancina plazemski očistek ( $CL_T$ ) zmanjšan za 11 %, 35 % oz. 47 % pri osebah z blago ( $CL_{CR}$  50 - 79 ml/min), zmerno ( $CL_{CR}$  30 - 49 ml/min) oziroma s hudo okvaro ledvic ( $CL_{CR} < 30$  ml/min). Povprečni AUC za osebe s kreatininskim očistkom  $< 30$  ml/min je bil približno dvakrat večji. Klinične pomembnosti zmanjšanja plazemskega  $CL_T$  in povezanega povečanja  $AUC_{0-\infty}$ , zabeleženega v teh farmakokinetičnih študijah dalbavancina pri osebah s hudo okvaro ledvic, niso ugotovili. Farmakokinetika dalbavancina pri osebah s končno ledvično odpovedjo, ki redno prejemajo hemodializo (3-krat/teden), je bila podobna kot pri osebah z blago do zmerno okvaro ledvic. Manj kot 6 % prejetega odmerka se izloči po 3 urah hemodialize. Za navodila o odmerjanju pri odraslih osebah z ledvično okvaro glejte poglavje 4.2.

Podatki o opaženi farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro ledvic niso na voljo. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je bila predvidena povprečna vrednost AUC dalbavancina za pediatrične osebe s hudo okvaro ledvic ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) približno 13–30 % višja v primerjavi s pediatričnimi bolniki z normalnim delovanjem ledvic, ki so se zdravili z enakim odmerkom.

### *Okvara delovanja jeter*

Farmakokinetika dalbavancina je bila ocenjena pri 17 osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter in pri 9 osebah v kontrolni skupini z normalnim delovanjem jeter. Povprečni AUC je bil nespremenjen pri osebah z blago okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter, povprečni AUC pa se je zmanjšal za 28 % oz. 31 % pri osebah z zmerno oziroma hudo okvaro jeter. Vzrok in klinična pomembnost zmanjšane izpostavljenosti pri osebah z zmerno in hudo okvaro jeter nista znana. Za navodila o odmerjanju pri osebah z okvaro jeter glejte poglavje 4.2.

### *Spol*

Klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom, pri farmakokinetiki dalbavancina niso zaznali niti pri zdravih osebah niti pri bolnikih z okužbami. Prilagoditve odmerjanja glede na spol niso potrebne.

### *Starejše osebe*

Farmakokinetika dalbavancina se ne spreminja pomembno glede na starost, zato prilagoditve odmerjanja glede na starost niso potrebne (glejte poglavje 4.2). Izkušnje z dalbavancinom pri starejših so omejene: 276 bolnikov, starih 75 let ali več, je bilo vključenih v fazo 2/3 kliničnih študij, od katerih jih je 173 prejelo dalbavancin. V klinične študije so bile vključene osebe do 93. leta starosti.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetika dalbavancina je bila ocenjena pri 218 posameznih pediatričnih bolnikih (starosti od 4 dni do 17 let, vključno z nedonošenčkom (gestacijske starosti 36 tednov; n = 1) in donošenimi novorojenčki (gestacijske starosti od 37 do 40 tednov; n = 6)) s kreatininskim očistkom 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in več. Ni zadostnih informacij, da bi se izpostavljenost dalbavancinu lahko ocenila pri pediatričnih bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Z modelom predvidena vrednost  $AUC_{0-120\text{ h}}$  v plazmi je pri nedonošenčkih ob rojstvu (gestacijske starosti 26 tednov do  $< 37$  tednov) za dalbavancin znašala približno 60 % vrednosti pri odraslih bolnikih.

### Preglednica 3.

Simulirani povprečni (SD) farmakokinetični parametri dalbavancina za pediatrične in odrasle bolnike z uporabo analize PK<sup>1</sup>

Parameter	Nedonošenček	Donošen novorojenček	Mlajši dojenček	Dojenček	Malček	Otrok	Mladostnik	Odrasel
Starostni razpon	Nosečniška starost 26–< 37 tednov	Rojstvo–1 mesec	1–< 3 meseci	3 meseci–< 2 leti	2 leti–< 6 let	6 let–< 12 let	12 let–< 18 let	> = 18 let
Odmerek	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	1500 mg
C <sub>max</sub> (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC <sub>0–120 h</sub> (mg•h/l)	6620 (2000)	9000 (2900)	9080 (3000)	9490 (3100)	10 200 (3200)	8870 (2900)	9060 (3100)	10 800 (3200)

<sup>1</sup> Vir: DAL-MS-02

Pri vseh pediatričnih starostnih skupinah je odstotek bolnikov, ki so dosegli cilje glede farmakokinetike/farmakodinamike, povezane z *in vivo* aktivnostjo zdravila, znašal 90 % ali več pri vrednostnih MIK do 0,125 mg/l.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost dalbavancina je bila ocenjena po dnevni intravenski uporabi v obdobju do 3 mesecev na podganah in psih. Od odmerka odvisna toksičnost je vključevala biokemične preiskave seruma in histološke dokaze poškodb ledvic in jeter, zmanjšanja parametrov rdečih krvničk in draženja na mestu injiciranja. Samo pri psih so po injiciranju zabeležili reakcije v obliki oteklin in/ali rdečice na koži (nevezano na mesto injiciranja), bledico sluznice, slinjenje, bruhanje, sedacijo, zaznali pa so pa tudi zmerne odklone krvnega tlaka in povišanje srčnega utripa v odvisnosti od odmerka. Te, z infundiranjem povezane reakcije, so bile prehodne (izzvenele so v eni uri po odmerku) in pripisane sproščanju histamina. Profil toksičnosti dalbavancina pri mladih podganah je bil skladen s prej ugotovljenim pri odraslih podganah, odmerki pa so bili enaki (mg/kg /dan).

Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah in zajcih niso pokazale teratogenih učinkov. Pri podganah je, pri 3-krat večji izpostavljenosti od klinične izpostavljenosti, prišlo do zmanjšane plodnosti in povečane incidence smrtnosti zarodka, zmanjšanja mase ploda, zapoznele osifikacije skeleta in povečane neonatalne umrljivosti. Pri zajcih je prišlo do splava v povezavi s toksičnostjo za samico pri izpostavljenosti pod terapevtskim območjem pri ljudeh.

Dolgoročne študije kancerogenosti niso bile opravljene. Dalbavancin v bateriji *in vitro* in *in vivo* genotoksičnih testov ni bil mutagen niti klastogen.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)  
laktoza monohidrat  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine natrijevega klorida lahko povzročijo nastajanje usedlin, zato se jih ne sme uporabiti za rekonstituiranje ali redčenje (glejte poglavje 6.6).

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami, razen tistih, ki so navedena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Suh prašek: 4 leta

Med uporabo je kemična in fizikalna stabilnost zdravila Xydalba dokazana za 48 ur tako za rekonstituiran koncentrat kot tudi za razredčeno raztopino, pri ali pod temperaturo 25 °C. Skupen čas med uporabo, od rekonstituiranja do infundiranja, ne sme preseči 48 ur.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturah od 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Ne zamrzujte.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

48-ml steklena viala za enkratno uporabo, tipa I, z elastomernim zamaškom in z zeleno snemljivo zaporko.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Xydalba mora biti rekonstituirano s sterilno vodo za injekcije in nato razredčeno s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Viale zdravila Xydalba so namenjene samo za enkratno uporabo.

#### Navodila za rekonstitucijo in redčenje

Za rekonstitucijo in redčenje zdravila Xydalba je potrebno uporabiti sterilno (aseptično) tehniko.

1. Vsebino ene viala je treba rekonstituirati s počasnim dodajanjem 25 ml vode za injekcije.
2. **Ne stresajte.** Da preprečite penjenje, vialo izmenjaje nežno vrtite in obračajte, dokler se vsebina popolnoma na raztopi. Rekonstitucija lahko traja do 5 minut.
3. Rekonstituiran koncentrat v viali vsebuje 20 mg/ml dalbavancina.
4. Rekonstituiran koncentrat mora biti bistra, brezbarvna do rumena raztopina brez vidnih delcev.
5. Rekonstituiran koncentrat mora biti v nadaljevanju še razredčen s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.
6. Da razredčite rekonstituiran koncentrat, je treba ustrezni volumen 20 mg/ml koncentrata prenesti iz viala v intravensko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje. Na primer: 25 ml koncentrata vsebuje 500 mg dalbavancina.
7. Po redčenju mora raztopina za infundiranje vsebovati končno koncentracijo 1 do 5 mg/ml dalbavancina.
8. Raztopina za infundiranje mora biti bistra, brezbarvna do rumena raztopina brez vidnih delcev.
9. Če opazite vidne delce ali obarvanje, raztopino zavržite.

Zdravila Xydalba ne smete mešati z drugimi zdravili ali raztopinami za infundiranje. Raztopine z natrijevim kloridom lahko povzročijo usedline, zato se jih NE sme uporabiti za rekonstitucijo ali redčenje. Kompatibilnost rekonstituiranega koncentrata zdravila Xydalba je bila ugotovljena samo z 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Če uporabite isto linijo za intravensko dajanje zdravila Xydalba in drugih zdravil, linijo pred in po vsaki infuziji zdravila Xydalba sperite s 5 % raztopino glukoze za infundiranje.

#### Uporaba pri pediatrični populaciji

Pri pediatričnih bolnikih se odmerek zdravila Xydalba razlikuje glede na starost in maso otroka do največ 1500 mg. Odmerek rekonstituirane raztopine dalbavancina, potreben glede na maso otroka, v skladu z zgornjimi navodili prenesite iz vial v intravensko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za infundiranje. Končna koncentracija dalbavancina v razredčeni raztopini mora znašati od 1 do 5 mg/ml.

V preglednici 4 v nadaljevanju so informacije za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo 2 mg/ml ali 5 mg/ml (kar je v večini primerov dovolj), ki se daje s črpalko za brizgo, da se zagotovi odmerek 22,5 mg/ml za pediatrične bolnike s starostjo od 3 do 12 mesecev in maso od 3 do 12 kg. Pripravijo se lahko alternativne koncentracije, vendar mora končni razpon koncentracije dalbavancina znašati od 1 do 5 mg/ml. Če želite preveriti izračune, glejte preglednico 4. Prikazane vrednosti so približne. Upoštevajte, da preglednica NE vključuje vseh možnih izračunanih odmerkov za vse starostne skupine, vendar se lahko uporabi za oceno približnega volumna za preverjanje izračuna.

#### **Preglednica 4. Priprava zdravila Xydalba (končna koncentracija 2 mg/ml ali 5 mg/ml v infuziji za dajanje s črpalko za brizgo) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev (odmerek 22,5 mg/kg)**

Masa bolnika (kg)	Odmerek (mg) za zagotovitev 22,5 mg/kg	Volumen rekonstituirane raztopine dalbavancina (20 mg/ml), ki se odvzame iz vial (ml)	Volumen topila 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze, ki se doda za mešanje (ml)	Končna koncentracija raztopine dalbavancina za infundiranje	Skupni volumen, ki se odmeri s črpalko za brizgo (ml)
3	67,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	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

#### Odstranjevanje

Zavržite morebitne ostanke rekonstituirane raztopine, ki ni bila uporabljena.

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

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/986/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. februar 2015  
Datum zadnjega podaljšanja: 5. december 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co Armagh  
BT63 5UA  
Velika Britanija

Almac Pharma Services (Irska) Limited  
Finnabair Industrial Estate,  
Dundalk,  
Co. Louth, A91 P9KD, Irska

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.  
Via Vecchia del Pinocchio, 22  
60100 Ancona  
Italija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Xydalba 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
dalbavancin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje dalbavancinijev klorid, kar ustreza 500 mg dalbavancina.  
Po rekonstituiranju en ml vsebuje 20 mg dalbavancina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421),  
laktoza monohidrat,  
natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo!  
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.  
Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/14/986/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Xydalba 500 mg prašek za koncentrat  
dalbavancin  
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Xydalba 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje dalbavancin

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

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

#### **Kaj vsebuje navodilo**

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

#### **1. Kaj je zdravilo Xydalba in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Xydalba vsebuje učinkovino dalbavancin, ki je **antibiotik** iz skupine glikopeptidov.

Zdravilo Xydalba se uporablja za zdravljenje **odraslih in otrok, starih 3 mesece ali več, z okužbami kože ali plasti pod kožo.**

Zdravilo Xydalba deluje tako, da uniči določene bakterije, ki lahko povzročijo resne okužbe. Te bakterije uniči tako, da posega v tvorjenje celičnih sten bakterij.

Če imate druge bakterije, ki povzročajo vašo okužbo, se vaš zdravnik lahko odloči, da vas bo poleg zdravila Xydalba zdravil še z drugimi antibiotiki.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Xydalba**

**Ne uporabljajte zdravila Xydalba, če ste alergični** na dalbavancin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Pred začetkom prejemanja zdravila Xydalba se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:**

- če imate ali ste imeli **težave z ledvicami**; odvisno od vaše starosti in stanja vaših ledvic se zdravnik lahko odloči za zmanjšanje odmerka;
- če imate **drisko** ali ste imeli v preteklosti težave z drisko med zdravljenjem z antibiotiki;
- če ste **alergični** na druge antibiotike, kot sta vankomicin ali teikoplanin.

#### Driska med ali po zdravljenju

Če se **driska pojavi med** zdravljenjem ali **po** njem, to **takoj** povejte zdravniku. Ne jemljite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.



### Z infuzijo povezane reakcije

Intravenske infuzije tega tipa antibiotikov lahko povzročijo rdečico zgornjega dela telesa, koprivnico, srbenje in/ali izpuščaje. Če se pri vas pojavi te vrste reakcija, se vaš zdravnik lahko odloči, da ustavi ali upočasni infuzijo.

### Druge okužbe

Uporaba antibiotikov lahko včasih povzroči nastanek novih in drugačnih okužb. Če se to zgodi, obvestite svojega zdravnika, ki bo odločil, kaj storiti.

### **Otroci**

Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje otrok, mlajših od 3 mesecev. Uporabe zdravila Xydalba pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, niso dovolj preučili.

### **Druga zdravila in zdravilo Xydalba**

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

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Xydalba se med nosečnostjo ne priporoča, razen če je nujno potrebno. In sicer zato, ker niso znani učinki, ki bi jih zdravilo lahko imelo na nerojenega otroka. Pred prejemom zdravila povejte zdravniku, če ste noseči, če mislite, da ste noseči ali načrtujete zanositev. Z zdravnikom se bosta odločila, ali boste prejeli zdravilo Xydalba.

Ni znano, ali zdravilo Xydalba prehaja v mleko doječe matere. Posvetujte se s svojim zdravnikom pred dojenjem vašega otroka. Z zdravnikom se bosta odločila, ali boste prejeli zdravilo Xydalba. Ko se zdravite z zdravilom Xydalba, ne smete dojiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Xydalba lahko povzroči omotico. Bodite previdni med vožnjo in pri upravljanju strojev po prejemu tega zdravila.

### **Xydalba vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako boste prejeli zdravilo Xydalba**

Zdravilo Xydalba vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

- **Odrasli:** zdravilo Xydalba boste prejeli v enkratnem odmerku 1500 mg ali v dveh odmerkih s tednom dni razmika: 1000 mg prvi dan in 500 mg osmi dan.
- **Otroci in mladostniki, stari od 6 let do manj kot 18 let:** zdravilo Xydalba se daje v enkratnem odmerku 18 mg/kg (največ 1500 mg).
- **Dojenčki in otroci, stari od 3 mesecev do manj kot 6 let:** zdravilo Xydalba se daje v enkratnem odmerku 22,5 mg/kg (največ 1500 mg).

Odmerek za otroke, stare od 3 mesecev do manj kot 18 let, izračuna zdravnik glede na starost in maso otroka.

Zdravilo Xydalba prejmete s kapljanjem v krvni obtok preko vene (intravensko) v času 30 minut.

## **Bolniki s kroničnimi ledvičnimi težavami**

Če imate kronične težave z ledvicami, se vaš zdravnik lahko odloči za zmanjšanje odmerka. Na voljo ni dovolj informacij, da bi se uporaba zdravila Xydalba lahko priporočila za otroke s kroničnimi ledvičnimi težavami.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Xydalba, kot bi smeli**

Če menite, da ste prejeli prevelik odmerek zdravila Xydalba, to takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri.

### **Če ste izpustili odmerek zdravila Xydalba**

Če menite, da ste izpustili drugi odmerek, to takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

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

### **Resni neželeni učinki**

**Če se pojavijo kateri od naslednjih simptomov, to takoj povejte zdravniku – morda boste potrebovali urgentno zdravniško oskrbo:**

- **nenadno otekanje ustnic, obraza, grla ali jezika; hud izpuščaj; srbenje; stiskanje v grlu; padec krvnega tlaka; težave pri požiranju in/ali težave z dihanjem;** vse to so lahko znaki preobčutljivostne reakcije in so lahko smrtno nevarni; takšno resno reakcijo so zabeležili kot redek neželeni učinek, pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov;
- **abdominalne bolečine (bolečine v trebuhu) in/ali vodena driska;** simptomi lahko postanejo hudi oziroma ne izginejo, v blatu pa se lahko pojavita kri ali sluz; to so lahko znaki okužbe črevesja; v tem primeru **ne** jemljite zdravil, ki ustavljajo ali upočasnijo peristaltiko črevesja; okužbo črevesja so zabeležili kot občasen neželeni učinek, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov;
- **spremembe sluha;** kot neželeni učinek so ga zabeležili pri podobnem zdravilu, pogostnost ni znana; iz podatkov, ki so na voljo, ne moremo določiti pogostnosti.

**Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Xydalba, so navedeni spodaj.**

**Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:**

**Pogosti** - pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- glavobol,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- driska.

**Občasni** - pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- vaginalne okužbe, glivične okužbe, ustni oprh;
- okužbe sečil;
- anemija (zmanjšano število rdečih krvnih celic), zvečano število trombocitov (trombocitoza), povečano število belih krvnih celic, ki jim rečemo eozinofili (eozinofilija), nizke vrednosti drugih tipov belih krvnih celic (levkopenija, nevtropenija);

- spremembe v krvi pri drugih testih;
- pomanjkanje apetita;
- težave z nespečnostjo;
- omotica;
- spremembe pri zaznavanju okusa;
- vnetje in otekanje površinskih ven, vročinski oblivi;
- kašelj;
- bolečine in neugodje v predelu trebuha, prebavne motnje, zaprtje;
- neobičajni rezultati jetrnih testov;
- zvišane vrednosti alkalne fosfataze (encim v telesu);
- srbenje, koprivnica;
- srbenje v predelu spolovil (ženske);
- bolečina, pordelost ali otekanje na mestu infundiranja;
- občutek vročine;
- zvišane vrednosti gama-glutamil transferaze v krvi (encim, ki nastane v jetrih in drugih telesnih tkivih);
- izpuščaji;
- bruhanje.

**Redki** - pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov:

- težave z dihanjem (bronhospazem).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

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

## **5. Shranjevanje zdravila Xydalba**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila **ne** smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali poleg oznake EXP (uporabno do). Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila, če se shranjuje v originalnem pakiranju.

Pripravljene raztopine za infundiranje Xydalba ne smete uporabiti, če so v njej kakršni koli delci ali pa je raztopina motna.

Zdravilo Xydalba je samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Xydalba**

- Učinkovina je dalbavancin. Ena viala praška vsebuje dalbavancinijev klorid, kar ustreza 500 mg dalbavancina.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), laktoza monohidrat, klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (samo za uravnavanje pH).

## Izgled zdravila Xydalba in vsebina pakiranja

Xydalba prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo 48-ml stekleni viali z zeleno snemljivo zaporko. Viala vsebuje bel do umazano bel do blede rumen prašek. Na voljo je v pakiranju, ki vsebuje 1 vialo.

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

## Proizvajalec

Almac Pharma Services (Irska) Limited  
Finnabair Industrial Estate,  
Dundalk,  
Co. Louth, A91 P9KD, Irska

Almac Pharma Services Ltd  
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Country Armagh BT63 5UA  
Velika Britanija

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.  
Via Vecchia del Pinocchio, 22  
60100 Ancona  
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

Advanz Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)800 78 941  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Lietuva**

Angelini Pharma S.p.A  
Tel: + 39 06 78 0531

### **България**

Анджелини Фарма България ЕООД  
Тел.: +359 2 9751395  
[office@angelini.bg](mailto:office@angelini.bg)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Correvio  
Tél/Tel: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 546 123 111  
[info@angelini.cz](mailto:info@angelini.cz)

### **Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft  
Tel: + 36 1 336 1614  
[drugsafety@angelini.hu](mailto:drugsafety@angelini.hu)

### **Danmark**

Correvio  
Tlf: +45 8082 6022  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Malta**

Correvio  
Tel: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Deutschland**

Advanz Pharma Germany GmbH  
Tel: +49 (0)800 1802 091  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

### **Nederland**

Correvio  
Tel: +31 (0)20 808 32 06  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Eesti**

Angelini Pharma S.p.A  
Tel: + 39 06 78 0531

**Ελλάδα**

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 626 9200  
[info@angelinipharma.gr](mailto:info@angelinipharma.gr)

**España**

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.  
Tel: + 34 93 253 45 00

**France**

Correvio SAS  
Tél: +33 (0)1 77 68 89 17  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Hrvatska**

Angelini Pharma S.p.A  
Tel: + 39 06 78 0531

**Ireland**

Correvio  
Tel: +352 1800 851 119  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Ísland**

Correvio  
Sími: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Italia**

Angelini Pharma S.p.A  
Tel: +39 06 780531

**Κύπρος**

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 626 9200  
[info@angelinipharma.gr](mailto:info@angelinipharma.gr)

**Latvija**

Angelini Pharma S.p.A  
Tel: + 39 06 78 0531

**Norge**

Correvio  
Tlf: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Tel: + 43 5 9606 0  
[office@angelini.at](mailto:office@angelini.at)

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 70 28 200  
[angelini@angelini.pl](mailto:angelini@angelini.pl)

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

Angelini Pharmaceuticals România SRL  
Tel: + 40 21 331 6767  
[office@angelini.ro](mailto:office@angelini.ro)

**Slovenija**

Angelini Pharma S.p.A  
Tel: + 39 06 78 0531

**Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.  
Tel: + 421 2 59 207 320  
[office@angelini.sk](mailto:office@angelini.sk)

**Suomi/Finland**

Correvio  
Puh/Tel: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Sverige**

Correvio  
Tel: +46 (0)20 088 02 36  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mercury Pharmaceuticals Limited  
Tel: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

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

---

## Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Pomembno:** pred predpisovanjem preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Zdravilo Xydalba mora biti rekonstituirano s sterilno vodo za injekcije in potem razredčeno s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Viale zdravila Xydalba so le za enkratno uporabo.

### Navodila za rekonstitucijo in redčenje

Za rekonstitucijo in redčenje zdravila Xydalba je potrebno uporabiti sterilno (aseptično) tehniko.

1. Vsebino ene vial je treba rekonstituirati s počasnim dodajanjem 25 ml vode za injekcije.
2. **Ne stresajte.** Da preprečite penjenje, vialo izmenjajte nežno vrtite in obračajte dokler se vsebina popolnoma raztopi. Rekonstitucija lahko traja do 5 minut.
3. Rekonstituiran koncentrat v viali vsebuje 20 mg/ml dalbavancina.
4. Rekonstituiran koncentrat mora biti bistra, brezbarvna do rumena raztopina brez vidnih delcev.
5. Rekonstituiran koncentrat mora biti v nadaljevanju še razredčen s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.
6. Da razredčite rekonstituiran koncentrat, je treba ustrezeni volumen 20 mg/ml koncentrata prenesti iz vial v intravensko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje. Na primer: 25 ml koncentrata vsebuje 500 mg dalbavancina.
7. Po redčenju mora raztopina za infundiranje vsebovati končno koncentracijo 1 do 5 mg/ml dalbavancina.
8. Raztopina za infundiranje mora biti bistra, brezbarvna do rumena raztopina brez vidnih delcev.
9. Če opazite vidne delce ali obarvanje, raztopino zavrzite.

Zdravila Xydalba ne smete mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi raztopinami. Raztopine, ki vsebujejo natrijev klorid, lahko povzročijo nastajanje usedlin in jih NE smete uporabljati za rekonstitucijo ali redčenje. Kompatibilnost rekonstituiranega koncentrata zdravila Xydalba je bila ugotovljena le s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Če uporabite isto linijo za intravensko dajanje zdravila Xydalba in drugih zdravil, linijo pred in po vsaki infuziji zdravila Xydalba sperite s 5 % raztopino glukoze za infundiranje.

### Uporaba pri pediatrični populaciji

Pri pediatričnih bolnikih se odmerek zdravila Xydalba razlikuje glede na starost in maso otroka do največ 1500 mg. Odmerek rekonstituirane raztopine dalbavancina, potreben glede na maso otroka, v skladu z zgornjimi navodili prenesite iz vial v intravensko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za infundiranje. Končna koncentracija dalbavancina v razredčeni raztopini mora znašati od 1 do 5 mg/ml.

V preglednici 1 v nadaljevanju so informacije za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo 2 mg/ml ali 5 mg/ml (kar je v večini primerov dovolj), ki se daje s črpalko za brizgo, da se zagotovi odmerek 22,5 mg/ml za pediatrične bolnike s starostjo od 3 do 12 mesecev in maso od 3 do 12 kg. Pripravijo se lahko alternativne koncentracije, vendar mora končni razpon koncentracije dalbavancina znašati od 1 do 5 mg/ml. Če želite preveriti izračune, glejte preglednico 1. Prikazane vrednosti so približne. Upoštevajte, da preglednica NE vključuje vseh možnih izračunanih odmerkov za vse starostne skupine, vendar se lahko uporabi za oceno približnega volumna za preverjanje izračuna.

**Preglednica 1. Priprava zdravila Xydalba (končna koncentracija 2 mg/ml ali 5 mg/ml v infuziji za dajanje s črpalko za brizgo) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev (odmerek 22,5 mg/kg)**

Masa bolnika (kg)	Odmerek (mg) za zagotovitev 22,5 mg/kg	Volumen rekonstituirane raztopine dalbavancina (20 mg/ml), ki se odvzame iz vial (ml)	Volumen topila 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze, ki se doda za mešanje (ml)	Končna koncentracija raztopine dalbavancina za infundiranje	Skupni volumen, ki se odmeri s črpalko za brizgo (ml)
3	67,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	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	20 ml	60 ml	5 mg/ml	90,0
9	202,5				40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Odlaganje

Neuporabljeni odmerek rekonstituirane raztopine zavržite.

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