

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat dalbavancin hydrochloride overeenkomend met 500 mg dalbavancin.

Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg dalbavancin.

De verdunde oplossing voor infusie moet uiteindelijk een concentratie van 1 tot 5 mg/ml dalbavancin bevatten (zie rubriek 6.6).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xydalba is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuren (ABSSSI) bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen voor het correcte gebruik van antibacteriële middelen moeten worden opgevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosis en duur van de behandeling bij volwassenen

De aanbevolen dosis dalbavancin bij volwassen patiënten met ABSSSI is 1500 mg, toegediend ofwel als een enkelvoudige infusie van 1500 mg of als een dosis van 1000 mg, één week later opgevolgd met 500 mg (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Ouderen

Er is geen aanpassing nodig van de dosis (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen aanpassingen nodig van de dosis voor patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 tot 79 ml/min). Aanpassingen van de dosis zijn niet nodig voor patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan (3 keer/week) en dalbavancin kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van de hemodialyse.

Bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis, die een creatinineklaring van < 30 ml/min hebben en geen regelmatige hemodialyse ondergaan, moet de aanbevolen dosis worden teruggebracht naar 1000 mg toegediend als een enkelvoudige infusie ofwel naar 750 mg één week later opgevolgd met 375 mg (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Het is niet nodig om de dosis dalbavancin aan te passen voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A). Er moet echter wel voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van dalbavancin aan patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B & C), omdat er nog geen gegevens beschikbaar zijn om de juiste dosering te bepalen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dalbavancin bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Xydalba moet worden gereconstitueerd en dan verder worden verdund voorafgaand aan het toedienen via intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 minuten. Voor instructies over reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Xydalba dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor andere glycopeptiden, omdat mogelijk kruisovergevoeligheid kan optreden. Indien een allergische reactie optreedt op Xydalba, dan moet het toedienen worden gestopt en een passende behandeling van de allergische reactie worden opgestart.

Clostridium difficile-gerelateerde diarree

Antibiotica-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis worden bij gebruik van vrijwel alle antibiotica gemeld en kunnen variëren van licht tot levensbedreigend. Het is daarom van belang om met deze diagnose rekening te houden als een patiënt tijdens of na afloop van de behandeling met dalbavancin diarree heeft (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet behandeling met dalbavancin direct worden gestopt en ondersteunende maatregelen, evenals het toedienen van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile*, worden overwogen. Deze patiënten mogen nooit worden behandeld met geneesmiddelen die de peristaltische bewegingen onderdrukken.

Reacties gerelateerd aan de infusie

Xydalba moet via een intraveneuze infusie worden toegediend, gedurende een totale infusietijd van 30 minuten, om het risico op infusiegerelateerde reacties te minimaliseren. Te snelle intraveneuze infusies van glycopeptide-antibiotica kan reacties opwekken die lijken op het “Red-Man Syndroom”, waaronder roodheid van het bovenlichaam, netelroos, jeuk en/of uitslag. Het stoppen of langzamer toedienen van de infusie kan deze reacties laten verdwijnen.

Nierfunctiestoornis

Informatie over de werkzaamheid en veiligheid van dalbavancin bij patiënten die een creatinineklaring van < 30 ml/min hebben, is beperkt. Op basis van simulaties is een aanpassing nodig van de dosis voor patiënten met een chronische nierfunctiestoornis en een creatinineklaring van < 30 ml/min die geen regelmatige hemodialyse ondergaan (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Menginfecties

Bij menginfecties waarbij gramnegatieve bacteriën vermoedelijk aanwezig zijn, moeten patiënten ook behandeld worden met (een) geschikt antibioticum/antibiotica tegen gramnegatieve bacteriën (zie rubriek 5.1).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van antibiotica kan de bovenmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen stimuleren. Als een superinfectie optreedt tijdens de behandeling moeten toepasselijke maatregelen getroffen worden.

Beperkingen van de klinische gegevens

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dalbavancin als er meer dan twee doses (met één week ertussen) worden toegediend. In de grootste onderzoeken naar ABSSSI beperkten de behandelde soorten infecties zich tot cellulitis/erysipelas (wondroos), abscessen en wondinfecties. Er zijn geen ervaringen met de behandeling met dalbavancin van ernstig immuno-gecompromitteerde patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De resultaten van een *in-vitro*-receptorscreeningonderzoek geven niet aan dat interactie met andere geneeskundige doelen waarschijnlijk is of dat er potentieel klinisch relevante farmacodynamische interacties bestaan (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd ten aanzien van de interactie tussen andere geneesmiddelen en dalbavancin.

Vermogen van andere geneesmiddelen om de farmacokinetiek van dalbavancin te beïnvloeden.

Dalbavancin wordt niet gemetaboliseerd door CYP-enzymen *in vitro* en daarom is het zeer onwaarschijnlijk dat gelijktijdig toegediende CYP-remmers of -inductoren de farmacokinetiek van dalbavancin beïnvloeden.

Het is niet bekend of dalbavancin een substraat is voor leveropname en efflux-transporters. Het gelijktijdig toedienen met remmers voor deze transporters kan de blootstelling aan dalbavancin verhogen. Voorbeelden van deze transporterremmers zijn gebooste proteaseremmers, verapamil, kinidine, itraconazol, claritromycine en cyclosporine.

Vermogen van dalbavancin om de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen te beïnvloeden.

De mogelijkheid dat dalbavancin interactie vertoont met geneesmiddelen die gemetaboliseerd zijn door CYP-enzymen wordt als laag ingeschat, omdat het *in vitro* geen remmer en geen inductor van CYP-enzymen is. Er zijn geen gegevens over dalbavancin als remmer van CYP2C8.

Het is niet bekend of dalbavancin een transporterremmer is. Verhoogde blootstelling aan transportersubstraten die gevoelig zijn voor geremde transporteractiviteit, zoals statines en digoxine, kan niet worden uitgesloten als deze met dalbavancin worden gecombineerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dalbavancin bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Xydalba wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dalbavancin in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dalbavancin werd echter wel uitgescheiden in de melk van zogende ratten en zou derhalve in moedermelk kunnen worden uitgescheiden. Dalbavancin wordt oraal niet goed opgenomen; er kan echter niet worden uitgesloten dat het invloed heeft op de maag- en darmflora of de mondflora van een zuigeling. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat behandeling met Xydalba moet worden gestaakt dan wel niet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren heeft verminderde vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xydalba kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; bij een klein aantal patiënten is duizeligheid gemeld (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In fase 2/3 klinische studies hebben 2.473 patiënten dalbavancin toegediend gekregen als een enkelvoudige infusie van óf 1500 mg óf 1000 mg gevolgd door 500 mg één week later. De vaakst voorkomende bijwerkingen die bij ≥ 1 % van de patiënten die met dalbavancin werden behandeld optraden, waren: misselijkheid (2,4 %), diarree (1,9 %) en hoofdpijn (1,3 %), en deze klachten waren doorgaans licht of matig van ernst.

Overzichtstabel van bijwerkingen (tabel 1)

De onderstaande bijwerkingen zijn geïdentificeerd in fase 2/3 klinische studies met dalbavancin. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn gebaseerd op de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 1

Systeemorgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		vulvovaginale schimmelinfectie, urineweginfectie, schimmelinfectie, <i>Clostridium difficile</i> darmontsteking, orale candidiasis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		anemie, trombocytose, eosinofilie, leukopenie, neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen			anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust	
Psychische aandoeningen		slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	smaakstoornis, duizeligheid	
Bloedvataandoeningen		blozen of roodheid, flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		hoesten	bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid, diarree	verstopping, pijn in de onderbuik, maagzuur, ongemak in de onderbuik, overgeven	
Huid- en onderhuidaandoeningen		jeuk, netelroos, uitslag	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		vulvovaginale jeuk	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		reacties gerelateerd aan de infusie	
Onderzoeken		verhoogde bloedlactaatdehydrogenase, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde urinezuurspiegel in het bloed, abnormale leverfunctietest, verhoogde transaminase, verhoogde bloed-alkalische fosfatase, verhoogde bloedplaatjstelling, verhoogde lichaamstemperatuur, verhoogde hepatische enzymen, gamma-glutamyltransferase verhoogd	

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Klassegerelateerde bijwerkingen

Ototoxiciteit is gerelateerd aan het gebruik van glycopeptiden (vancomycine en teicoplanine); patiënten die gelijktijdig behandeld worden met ototoxische middelen, zoals een aminoglycoside, kunnen een verhoogd risico lopen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar betreffende de behandeling van een overdosering met dalbavancin, aangezien er geen dosisbeperkende toxiciteit werd waargenomen tijdens klinische studies. In fase 1-studies zijn enkelvoudige doses van maximaal 1500 mg en cumulatieve doses van maximaal 4500 mg toegediend aan gezonde vrijwilligers gedurende een periode van maximaal 8 weken, waarbij geen klinisch zorgwekkende tekenen van toxiciteit of laboratoriumresultaten werden gezien.

In fase 3-studies kregen patiënten enkelvoudige doses toegediend van maximaal 1500 mg.

De behandeling van een overdosering met dalbavancin moet bestaan uit observatie en algemene ondersteunende maatregelen. Hoewel er geen specifieke informatie beschikbaar is over het gebruik van hemodialyse voor de behandeling van een overdosering, moet worden opgemerkt dat er in een fase 1-studie bij patiënten met een nierfunctiestoornis minder dan 6 % van de aanbevolen dalbavancindosis na 3 uur hemodialyse werd verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële stoffen voor systemisch gebruik, glycopeptide antibacteriële stoffen, ATC code: J01XA04.

Werkingsmechanisme

Dalbavancin is een bactericide lipoglycopeptide.

Het werkingsmechanisme bij gevoelige grampositieve bacteriën bestaat uit het onderbreken van de celwandsynthese door hechting aan de terminale D-alanyl-D-alanine van de stampeptide in de peptidoglycaan van de opkomende celwand, waardoor cross-linking (transpeptidatie en transglycosylatie) van disacharide subunits wordt voorkomen, wat leidt tot de dood van de bacteriële cel.

Resistentiemechanisme

Alle gramnegatieve bacteriën hebben een inherente resistentie tegen dalbavancin.

Resistentie tegen dalbavancin in *Staphylococcus* spp. en *Enterococcus* spp. wordt gemedieerd door VanA, een genotype dat leidt tot modificatie van de doelpeptide in de opkomende celwand. Op basis van *in-vitro*-studies werd de activiteit van dalbavancin niet beïnvloed door andere klassen van vancomycineresistente genen.

De MIC-waarden van dalbavancin zijn hoger voor *vancomycin-intermediate staphylococci* (VISA) dan voor volledig voor vancomycine gevoelige stammen. Als de isolaten met hogere dalbavancin MIC-waarden de stabiele fenotypen vertegenwoordigen en gecorreleerd zijn met resistentie tegen andere glycopeptiden, dan zou het waarschijnlijke mechanisme een verhoging zijn van het aantal glycopeptide-doelen in de opkomende peptidoglycaan.

Kruisresistentie tussen dalbavancin en andere antibioticaklassen werd niet in de *in-vitro*-studies gevonden. Resistentie tegen methicilline heeft geen invloed op de activiteit van dalbavancin.

Interactie met andere antibacteriële stoffen

In de *in-vitro*-studies werd geen antagonisme gezien tussen dalbavancin en andere veel gebruikte antibiotica (zoals cefepime, ceftazidime, ceftriaxon, imipenem, meropenem, amikacine, aztreonam, ciprofloxacine, piperacilline/tazobactam en trimethoprim/sulfamethoxazol), bij het testen op 12 soorten gramnegatieve pathogenen (zie rubriek 4.5).

Breekpunten van de gevoeligheidstesten

Breekpunten voor de minimale remmende concentratie (MIC) zoals vastgesteld door de “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST), zijn:

- *Staphylococcus* spp: Gevoeligheid $\leq 0,125$ mg/l; Resistentie $> 0,125$ mg/l,
- Betahemolytische streptococci uit Groepen A, B, C, G: Gevoeligheid $\leq 0,125$ mg/l; Resistentie $> 0,125$ mg/l,

- Viridans-groep streptococci (Alleen de *Streptococcus anginosus*-groep): Gevoeligheid $\leq 0,125$ mg/l; Resistentie $> 0,125$ mg/l.

FK/FD-relatie

Bactericide activiteit tegen staphylococci *in vitro* is tijdafhankelijk bij serumconcentraties van dalbavancin, vergelijkbaar met de concentraties die verkregen zijn in de aanbevolen dosis voor mensen. De FK/FD-relatie van dalbavancin met *S. aureus in vivo* werd onderzocht met behulp van een neutropenisch model van een dierlijke infectie waarin werd aangetoond dat de netto afname van \log_{10} van de kolonievormende eenheden (KVE) het grootst was als minder frequent hogere doses werden toegediend.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

Werkzaamheid werd aangetoond in klinische studies tegen de hieronder vermelde pathogenen voor ABSSSI die gevoelig waren voor dalbavancin *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- *Streptococcus anginosus*-groep (inclusief *S. anginosus*, *S. intermedius*, en *S. constellatus*),

Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid werd niet vastgesteld tegen de onderstaande pathogenen, alhoewel *in-vitro*-onderzoek erop wijst dat zij gevoelig voor dalbavancin zouden kunnen zijn zonder verworven resistentiemechanismen:

- Groep G streptococci,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xydalba in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met ABSSSI (zie rubrieken 4.2 en 5.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dalbavancin werd gekenschetst bij gezonde proefpersonen, patiënten en speciale populaties. Systemische blootstelling aan dalbavancin is dosisproportioneel na toediening van enkelvoudige doseringen, variërend van 140 tot 1.120 mg, waarmee lineaire farmacokinetiek van dalbavancin werd aangetoond. Er werd geen accumulatie van dalbavancin gevonden na meerdere intraveneuze infusies die eenmaal per week, gedurende maximaal 8 weken, werden toegediend (1.000 mg op dag 1, gevolgd door maximaal 7 keer wekelijkse 500 mg doses) bij gezonde volwassenen.

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) was 372 (bereik 333 tot 405) uren. De farmacokinetiek van dalbavancin kan het beste worden omschreven met gebruikmaking van een driecompartimentenmodel (α en β distributiefasen gevolgd door een terminale eliminatiefase). Derhalve bestaat de distributiehalfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$), waaruit het grootste deel van het profiel van de klinisch-relevante concentratietijd bestaat, 5 tot 7 dagen, wat overeenkomt met een dosering eenmaal per week.

In tabel 2 hieronder worden de geschatte farmacokinetische parameters van dalbavancin getoond na behandeling met respectievelijk twee doses en behandeling met een enkelvoudige dosis.

Tabel 2

Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van dalbavancin bij populatie PK-analyse¹

Parameter	Behandeling met twee doses ²	Behandeling met enkelvoudige dosis ³
C _{max} (mg/l)	Dag 1: 281 (52) Dag 8: 141 (26)	Dag 1: 411 (86)
AUC _{0-Dag14} (mg•u/l)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (l/u)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

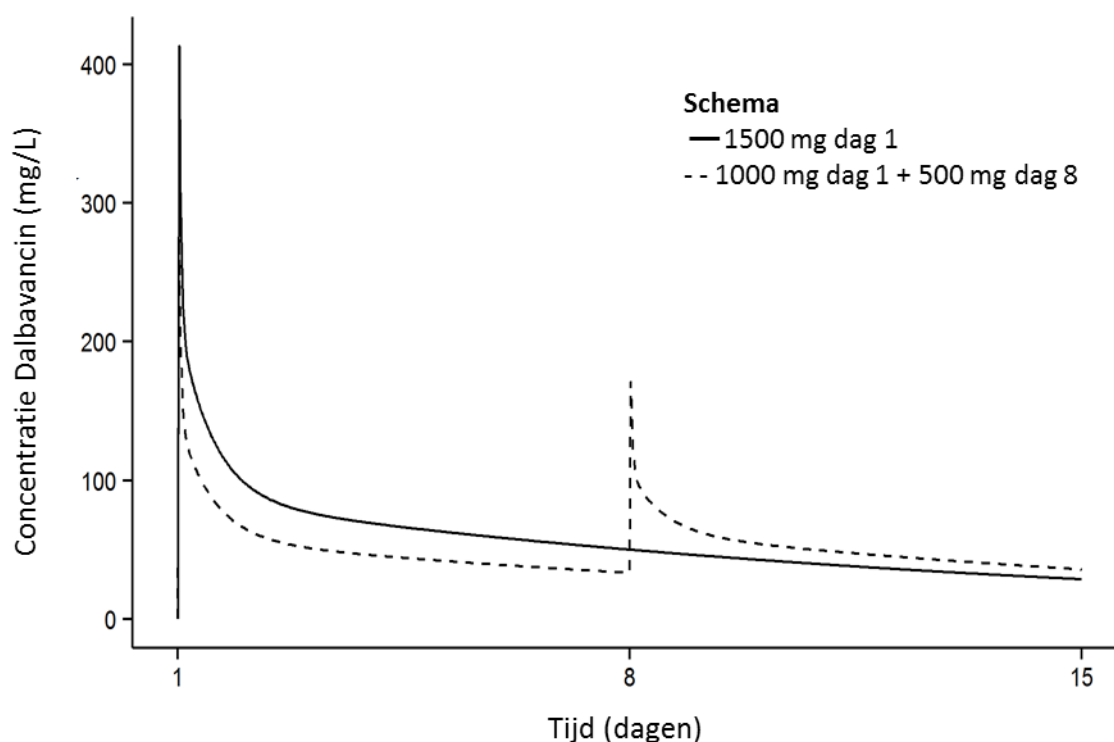
¹ Bron: DAL-MS-01.

² 1000 mg op dag 1 + 500 mg op dag 8; studie DUR001-303, proefpersonen met evalueerbaar PK-monster.

³ 1500 mg; studie DUR001-303, proefpersonen met evalueerbaar PK-monster.

De plasmaconcentratietijd van dalbavancin na behandeling met respectievelijk twee doses en een enkelvoudige dosis worden getoond in figuur 1.

Figuur 1. Plasmaconcentraties van dalbavancin versus tijd in een typische ABSSSI-patiënt (simulatie middels een populatiefarmacokinetisch model) zowel voor het doseringsschema met een enkelvoudige dosis als voor het schema met twee doses.



Distributie

Klaring en steady-state distributievolume zijn vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en voor patiënten met infecties. Het steady-state distributievolume was gelijk aan het volume aan extracellulaire vloeistof. Dalbavancin is reversibel gebonden aan menselijke plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. De dalbavancin plasma-eiwitbinding is 93 % en wordt niet gewijzigd als een functie van geneesmiddelconcentratie, nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie. Na een enkele intraveneuze dosis van 1.000 mg bij gezonde vrijwilligers, liep de AUC in vochtblazen in de huid op (gebonden en ongebonden dalbavancin) naar ongeveer 60 % van de plasma-AUC op dag 7 na toediening van de dosis.

Biotransformatie

Er zijn geen significante hoeveelheden metabolieten gevonden in menselijk plasma. De metabolieten hydroxy-dalbavancin en mannosyl aglycon zijn in urine gevonden (< 25 % van de toegediende dosis). De metabole routes die verantwoordelijk zijn voor het produceren van deze metabolieten zijn niet geïdentificeerd. Echter, als gevolg van de relatief kleine metabolische bijdrage aan de algehele eliminatie van dalbavancin, wordt geen geneesmiddelinteractie via remming of inductie van het metabolisme van dalbavancin verwacht. Hydroxy-dalbavancin en mannosyl aglycon vertonen significant minder antibacteriële activiteit in vergelijking met dalbavancin.

Eliminatie

Na toediening van een enkele dosis van 1000 mg aan gezonde proefpersonen werd gemiddeld 19 % tot 33 % van de toegediende dosis dalbavancin uitgescheiden in de urine als dalbavancin en 8 % tot 12 % als de metaboliet hydroxy-dalbavancin. Circa 20 % van de toegediende dosis werd in de feces uitgescheiden.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van dalbavancin werd beoordeeld bij 28 proefpersonen met verschillende graden van nierfunctiestoornis en bij 15 overeenkomende controlepersonen met een normale nierfunctie. Na een enkele dosis van 500 mg of 1.000 mg dalbavancin werd de gemiddelde plasmaklaring (CL_T) gereduceerd met 11 %, 35 % en 47 % bij de proefpersonen met respectievelijk een lichte (CL_{CR} 50 - 79 ml/min), matig ernstige (CL_{CR} 30 – 49 ml/min) en ernstige (CL_{CR} < 30 ml/min) nierfunctiestoornis, in vergelijking met de proefpersonen die een normale nierfunctie hebben. De gemiddelde AUC bij proefpersonen met een creatinineklaring < 30 ml/min was circa 2 keer hoger. De klinische significantie van de verlaging van de gemiddelde plasma CL_T , en de daaraan verbonden verhoging in $AUC_{0-\infty}$ die in deze farmacokinetische onderzoeken met dalbavancin bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis werd opgemerkt, is niet vastgesteld. De farmacokinetiek van dalbavancin bij proefpersonen met een nierziekte in het eindstadium, die regelmatig nierdialyse (3 keer/week) ondergaan, was vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij proefpersonen met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis, en minder dan 6 % van een toegediende dosis werd verwijderd na 3 uur hemodialyse. Voor doseringsinstructies bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.2.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van dalbavancin werd beoordeeld bij 17 proefpersonen met een lichte, matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis en vergeleken met 9 overeenkomende gezonde personen met een normale leverfunctie. De gemiddelde AUC was ongewijzigd bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis, in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De gemiddelde AUC daalde echter met respectievelijk 28 % en 31 % bij proefpersonen met een matig ernstige en een ernstige leverfunctiestoornis. De oorzaak en klinische significantie van verminderde blootstelling bij proefpersonen met een matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis is onbekend. Voor doseringsinstructies bij proefpersonen met leverfunctiestoornis, zie rubriek 4.2.

Geslacht

Klinisch significante verschillen gerelateerd aan het geslacht in de farmacokinetiek van dalbavancin werden niet gevonden bij gezonde proefpersonen noch bij patiënten met infecties. Aanpassing van de dosis op basis van geslacht wordt niet aanbevolen.

Ouderen

De farmacokinetiek van dalbavancin veranderde niet significant met leeftijd en derhalve is geen aanpassing nodig van de dosis op basis van leeftijd (zie rubriek 4.2). Ervaringen met dalbavancin bij ouderen is beperkt: 276 patiënten \geq 75 jaar hebben deelgenomen aan fase 2/3 klinische studies, van wie er 173 dalbavancin kregen toegediend. In klinische studies hebben patiënten deelgenomen tot aan de leeftijd van 93 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Xydalba bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Een totaal aantal van 10 pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 16 jaar met oplopende infecties kreeg een enkele dosis toegediend van dalbavancin 1.000 mg (lichaamsgewicht \geq 60 kg) of dalbavancin 15 mg/kg (lichaamsgewicht < 60 kg).

De gemiddelde plasmablootstelling voor dalbavancin, op basis van AUC_{inf} (17.495 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ en 16.248 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) en C_{max} (212 $\mu\text{g/ml}$ en 191 $\mu\text{g/ml}$) waren vergelijkbaar als deze werden toegediend als 1000 mg bij pediatrische proefpersonen (12-16 jaar) met een gewicht van > 60 kg (61,9 - 105,2 kg) of als 15 mg/kg bij pediatrische proefpersonen met een gewicht van < 60 kg (47,9 - 58,9 kg). Zichtbare terminale $t_{1/2}$ was vergelijkbaar voor dalbavancindoses van 1.000 mg en 15 mg/kg, met gemiddeldewaarden van respectievelijk 227 en 202 uren. Het veiligheidsprofiel van dalbavancin bij proefpersonen tussen 12 en 16 jaar in deze studie kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd gevonden bij volwassenen die met dalbavancin werden behandeld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit van dalbavancin werd beoordeeld na dagelijks intraveneus toedienen bij ratten en honden gedurende maximaal 3 maanden. Dosisafhankelijke toxiciteit bestond uit serumchemie en histologisch bewijs van nier- en leverbeschadiging, gereduceerde rode bloedcelparameters en irritatie op de injectieplaats. Alleen bij honden werden dosisafhankelijke infusiereacties gezien zoals opzetten van de huid en/of roodheid (niet geassocieerd met de injectieplaats), bleekheid van spieren, kwijlen, overgeven, sedatie en lichte terugval in bloeddruk en verhoogde hartslag. Deze reacties op de infusie waren voorbijgaand (binnen 1 uur na de dosering) en werden toegeschreven aan het vrijkomen van histamine. Het toxiciteitsprofiel van dalbavancin bij jonge ratten kwam overeen met het eerder geobserveerde profiel bij volwassen ratten met dezelfde doseringsniveaus (mg/kg /dag).

Studies naar voortplantingstoxiciteit bij ratten en konijnen toonden geen bewijs van teratogene effecten. Bij ratten, met een blootstelling van ongeveer 3 keer hoger dan de klinische blootstelling, werden verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde incidentie van embryo-sterfte, verlaging van het foetusgewicht en verminderde botontwikkeling, en verhoogde neonatale sterftcijfers geconstateerd. Abortussen traden op bij konijnen in samenhang met zwangerschapsvergiftiging bij blootstellingen lager dan het menselijke behandelingsbereik.

Langetermijnstudies naar carcinogeniteit zijn niet uitgevoerd. Dalbavancin was niet mutageen of clastogeen in een serie van *in-vitro*- en *in-vivo*-genotoxiciteitstesten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Lactosemonohydraat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Oplossingen met natriumchloride kunnen precipitatie veroorzaken en mogen niet worden gebruikt voor reconstitutie of verdunning (zie rubriek 6.6).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder: 4 jaar

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van Xydalba is aangetoond voor zowel het gereconstitueerde concentraat als voor de verdunde oplossing gedurende 48 uur bij 25 °C of lager. De totale gebruiksstabiliteit vanaf reconstitutie tot het toedienen mag niet langer zijn dan 48 uur.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Indien het product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en de omstandigheden na bereiding voorafgaand aan gebruik. Dit is normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden in een gecontroleerde en gevalideerde aseptische omgeving. Niet invriezen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon van 48 ml voor eenmalig gebruik met een stop van elastomeer afgedekt met een groene flip-off verzegeling.

In elke verpakking bevindt zich één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Xydalba moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties en vervolgens worden verdund met een 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie.

Xydalba injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie en verdunding

Voor de reconstitutie en verdunding van Xydalba moeten aseptische technieken worden gebruikt.

1. De inhoud van elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd door langzaam toevoegen van 25 ml water voor injecties.
2. **Niet schudden.** Om schuimen te vermijden, draait u het flesje, om en om, voorzichtig rond en ondersteboven, tot de inhoud volledig is opgelost. De reconstitutietijd kan tot 5 minuten duren.
3. Het reconstitutieconcentraat in de flacon bevat 20 mg/ml dalbavancin.
4. Het reconstitutieconcentraat moet een heldere, kleurloze tot gele oplossing zijn zonder zichtbare deeltjes.
5. Het reconstitutieconcentraat moet verder verdund worden met 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie.
6. Om het gereconstitueerde concentraat te verdunnen, moet het juiste volume van het 20 mg/ml concentraat worden overgebracht van de flacon naar een intraveneuze zak of fles die 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie bevat. Bijvoorbeeld: 25 ml van het concentraat bevat 500 mg dalbavancin.
7. Na verdunding moet de oplossing voor infusie een uiteindelijke concentratie van 1 tot 5 mg/ml dalbavancin bevatten.

8. De oplossing voor infusie moet een heldere, kleurloze tot gele oplossing zijn zonder zichtbare deeltjes.
9. Als deeltjes of verkleuring wordt geconstateerd, moet de oplossing worden weggegooid.

Xydalba mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen. Oplossingen met natriumchloride kunnen precipitatie veroorzaken en mogen NIET worden gebruikt voor reconstitutie of verdunning. De compatibiliteit van gereconstitueerd Xydalba-concentraat is alleen vastgesteld met een 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie.

Verwijderen

Alle resten van de gereconstitueerde oplossing moeten worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonshaugh Industrial Estate, Coolock,
Dublin 17,
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/986/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Dalbavancin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat dalbavancin hydrochloride overeenkomend met 500 mg dalbavancin.
Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg dalbavancin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol (E421),
Lactosemonohydraat,
Natriumhydroxide en/of zoutzuur (voor pH-aanpassing)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonshaugh Industrial Estate, Coolock,
Dublin 17,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/14/986/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon-etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat
Dalbavancin
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dalbavancin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xydalba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xydalba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xydalba bevat de werkzame stof dalbavancin; dit is een **antibioticum** uit de glycopeptide-groep.

Xydalba wordt gebruikt om **volwassenen met huidinfecties of infecties in de onderliggende lagen van de huid** te behandelen.

Xydalba werkt door het doden van bepaalde bacteriën die ernstige infecties kunnen veroorzaken. Deze bacteriën worden gedood doordat de vorming van bacteriële celwanden wordt verstoord.

Als er nog andere bacteriën in uw lichaam aanwezig zijn die uw infectie veroorzaken, kan uw arts besluiten om u te behandelen met andere antibiotica naast de behandeling met Xydalba.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- Als u **nierproblemen** heeft of heeft gehad. Afhankelijk van de conditie van uw nier moet uw arts uw dosis mogelijk verlagen.
- Als u last heeft van **diarree**, of als u eerder last had van diarree tijdens een behandeling met antibiotica.
- Als u **allergisch** bent voor andere antibiotica zoals vancomycine of teicoplanine.

Diarree gedurende of na de behandeling

Als u **diarree** krijgt **tijdens** of **na** de behandeling, laat dit dan **direct** aan uw arts weten. Neem geen geneesmiddelen om de diarree te behandelen voordat u dit met uw arts heeft overlegd.

Reacties gerelateerd aan de infusie

Intraveneuze infusies (dat wil zeggen: infusies in een ader) met dit type antibiotica kunnen roodheid van het bovenlichaam veroorzaken, evenals netelroos, jeuk en/of uitslag. Als u last krijgt van dit soort reacties dan kan uw arts besluiten om de infusie te stoppen of te vertragen.

Andere infecties

Het gebruik van antibiotica kan soms leiden tot het ontstaan van nieuwe en andere infecties. Als dit bij u gebeurt, vertel dit dan aan uw arts en hij/zij zal dan een besluit nemen over de aanpak ervan.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen die 18 jaar of jonger zijn. Het gebruik van Xydalba door kinderen die 18 jaar of jonger zijn, is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xydalba nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Xydalba wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap tenzij het echt noodzakelijk is. Dit komt omdat niet bekend is wat het effect op het ongeboren kind kan zijn. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U kunt samen met uw arts besluiten of u Xydalba toegediend moet krijgen.

Het is niet bekend of Xydalba in de moedermelk terechtkomt. Vraag uw arts om advies voordat u borstvoeding gaat geven aan uw baby. U kunt samen met uw arts besluiten of u Xydalba toegediend moet krijgen. Als u Xydalba toegediend krijgt, dient u geen borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xydalba kan duizeligheid veroorzaken. Wees voorzichtig met autorijden of het gebruik van machines nadat u dit medicijn toegediend heeft gekregen.

Xydalba bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dus het is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Xydalba zal door een arts of verpleegkundige aan u worden toegediend.

Xydalba wordt gegeven in een enkelvoudige dosis van 1.500 mg of in twee doses met een tussenperiode van één week: 1.000 mg op dag 1 en 500 mg op dag 8.

Het toedienen van Xydalba vindt plaats via een druppelinfuus rechtstreeks in uw bloedbaan via een bloedvat (intraveneus) gedurende 30 minuten.

Patiënten met chronische nierproblemen

Indien u chronische nierproblemen heeft, kan uw arts ervoor kiezen om de dosis te verlagen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Laat het uw arts of verpleegkundige direct weten als u zich zorgen maakt dat u te veel Xydalba toegediend heeft gekregen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Laat het uw arts of verpleegkundige direct weten als u zich zorgen maakt dat u de tweede dosis Xydalba heeft gemist.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Laat het uw arts direct weten als u een of meer van deze symptomen ervaart - dit kan betekenen dat u dringend medische hulp nodig heeft:

- **Plotseling opzwellen van uw lippen, gezicht, keel of tong; ernstige uitslag; jeuk; samengeknepen gevoel in de keel; snelle verlaging van bloeddruk; moeite met slikken en/of moeilijk ademen.** Dit kunnen allemaal tekenen zijn van een overgevoeligheidsreactie en dit kan levensbedreigend zijn. Deze ernstige reactie is gemeld als een bijwerking die zelden voorkomt. Dit kan optreden bij 1 op de 1.000 mensen.
- **Pijn in de onderbuik (buikpijn) en/of waterige diarree.** Deze symptomen kunnen ernstig worden of niet verminderen en de ontlasting kan bloed of slijm bevatten. Dit kan een aanwijzing zijn voor een darminfectie. In deze situatie mag u **geen** medicijnen nemen die de werking van uw darmen stillegt of vertraagt. Darminfecties zijn gemeld als een bijwerking die soms voorkomt. Dit kan optreden bij 1 op de 100 mensen.
- **Veranderingen in het gehoor.** Dit is gemeld als bijwerking bij een vergelijkbaar geneesmiddel. Het is niet bekend hoe vaak dit voorkomt. Met behulp van de beschikbare gegevens kan de frequentie van deze bijwerking niet worden bepaald.

Andere bijwerkingen die bij Xydalba zijn gemeld, worden hieronder weergegeven.

Laat het uw arts, apotheker of verpleegkundige weten als u een van de volgende bijwerkingen ervaart:

Vaak - kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen:

- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Diarree

Soms - kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen:

- Vaginale infecties, schimmelinfecties, spruw in de mond
- Infectie van de urinewegen
- Anemie (bloedarmoede, of laag aantal rode bloedcellen), hoge aantallen bloedplaatjes (trombocytose), verhoogde aantallen van een soort witte bloedcellen genaamd eosinofielen (eosinofilie), lage aantallen van andere soorten witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie)
- Wijzigingen in andere bloedtesten
- Verminderde eetlust
- Moeite met slapen
- Duizeligheid
- Verandering in de smaak
- Ontsteking en opzwellen van aan de oppervlakte liggende aderen, roodheid
- Hoesten
- Pijn of ongemak in de onderbuik, spijsverteringsstoornis, verstopping
- Abnormale leverfunctietest
- Verhoging van alkalinefosfatase (een enzym in het lichaam)
- Jeuk, netelroos
- Genitale jeuk (vrouwen)
- Pijn, roodheid of opzwellen van de plaats waar de infusie werd toegediend
- Verhit voelen
- Verhoging van de hoeveelheid gammaglutamyltransferase (een enzym dat door de lever en andere lichaamsweefsels wordt geproduceerd) in het bloed
- Huiduitslag
- Overgeven

Zelden - kan optreden bij maximaal 1 op de 1.000 mensen:

- Moeilijkheden bij het ademen (bronchospasme)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Er zijn geen speciale bewaarcondities voor dit geneesmiddel als het ongeopend in de originele verpakking wordt bewaard.

De bereide Xydalba oplossing voor infusie mag niet worden gebruikt als er deeltjes in de oplossing zitten of als deze troebel is.

Xydalba is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dalbavancin. Elke injectieflacon met poeder bevat dalbavancin hydrochloride wat overeenkomt met 500 mg dalbavancin.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), lactose-monohydraat, zoutzuur en/of natriumhydroxide (alleen voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Xydalba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xydalba poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in een glazen 48 ml injectieflacon met een groene flip-off verzegeling. In de injectieflacon bevindt zich wit tot lichtgeel poeder.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonsaugh Industrial Estate, Coolock,
Dublin 17,
Ierland

Fabrikant

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, County Armagh BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgium/België/Belgique/Belgien

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +32 (0)28 08 86 20

Lithuania/Lietuva

UAB MRA
Totorių str. 20-9
LT-01121 Vilnius
Tel: + 370 5264 9010

Bulgaria/България

Анджелини Фарма България ЕООД
бул. Асен Йорданов 10
BG-София 1592
Тел.: + 359 2 975 1395
office@angelini.bg

Luxembourg/Luxemburg

Cardiome UK Limited
Tél/Tel: +41 848 00 79 70

Czech republic/Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Páteřní 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: + 420 546 123 111
info@angelini.cz

Hungary/Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft
Dayka Gábor u. 3., 214-215. számú iroda
H-1118 Budapest
Tel: + 36 1 336 1614
office@angelini.hu

Denmark/Danmark

Cardiome UK Limited
Tlf: +45 8082 6022

Malta

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Germany/Deutschland

Cardiome UK Limited

Netherlands/Nederland

Cardiome UK Limited

Tel: +49 (0)69 33 29 62 76

Estonia/Eesti

Lorenzo Pharma OÜ
Koidu str. 20-19
EE-10136 Tallinn
Tel: + 372 604 1669

Greece/Ελλάδα

ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE
ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας
GR-14564 Νέα Κηφισιά
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Spain/España

Angelini Farmacèutica S.A.
C. Osi, 7
E-08034 Barcelona
Tel: + 34 93 253 4500

France

CORREVIO
Tél: +33 (0)1 77 68 89 17

Croatia/Hrvatska

Angelini Pharma Österreich GmbH, Podružnica
za promidžbu Zagreb
Hektorovićeve 2/5
HR-10000 Zagreb
Tel: + 385 1 644 8232

Ireland

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Iceland/Ísland

Cardiome UK Limited
Sími: +41 848 00 79 70

Italy/Italia

Angelini S.p.A
Viale Amelia 70
I-00181 Roma
Tel: + 39 06 78 0531

Tel: +31 (0)20 808 32 06

Norway/Norge

Cardiome UK Limited
Tlf: +41 848 00 79 70

Austria/Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH
Brigittenauer Lände 50-54
1200 Wien
Tel: + 43 5 9606 0
office@csc-pharma.com

Poland/Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Podleśna 83
PL-05-552 Łazy
Tel.: + 48 22 70 28 200
angelini@angelini.pl

Portugal

Angelini Farmacêutica, Lda
Rua João Chagas, 53, Piso 3
P-1499-040 Cruz Quebrada- Dafundo
Tel: + 351 21 414 8300
apoio.utente@angelini.pt

Romania/România

Angelini Pharmaceuticals România SRL
Str. Drumea Rădulescu, Nr. 52, Sector 4
RO-București 040336
Tel: + 40 21 331 6767
office@angelini.ro

Slovenia/Slovenija

Angelini Pharma d.o.o.
Koprska ulica 108 A
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 544 65 79
info@angelini.si

Slovak Republic/Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: + 421 2 59 207 320
office@csc-pharma.sk

Suomi/Finland

Cardiome UK Limited
Puh/Tel: +41 848 00 79 70

Cyprus/Κύπρος

ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE
ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας

GR-14564 Νέα Κηφισιά

Τηλ: + 30 210 626 9200

info@angelinipharma.gr

Sweden/Sverige

Cardiome UK Limited

Tel: +46 (0)8 408 38440

United Kingdom

Cardiome UK Limited

Tel: +44 (0)203 002 8114

Latvia/Latvija

SIA Livorno Pharma

Vīlandes str. 17-1

LV-1010 Riga

Tel: + 371 6721 1124

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Gelieve de samenvatting van de productkenmerken te lezen voor u dit geneesmiddel voorschrijft.

Xydalba moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties en vervolgens worden verdund met een 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie.

Xydalba injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie en verdunning

Voor de reconstitutie en verdunning van Xydalba moeten aseptische technieken worden gebruikt.

1. De inhoud van elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd door langzaam toevoegen van 25 ml water voor injecties.
2. **Niet schudden.** Om schuimen te vermijden, draait u het flesje, om en om, voorzichtig rond en ondersteboven, tot de inhoud volledig is opgelost. De reconstitutietijd kan tot aan 5 minuten duren.
3. Het reconstitutieconcentraat in de flacon bevat 20 mg/ml dalbavancin.
4. Het reconstitutieconcentraat moet een heldere, kleurloze tot gele oplossing zijn zonder zichtbare deeltjes.
5. Het reconstitutieconcentraat moet verder verdund worden met 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie.
6. Om het gereconstitueerde concentraat te verdunnen, moet het juiste volume van het 20 mg/ml concentraat worden overgebracht van de flacon naar een intraveneuze zak of fles die 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie bevat. Bijvoorbeeld: 25 ml van het concentraat bevat 500 mg dalbavancin.
7. Na verdunning moet de oplossing voor infusie een uiteindelijke concentratie van 1 tot 5 mg/ml dalbavancin bevatten.
8. De oplossing voor infusie moet een heldere, kleurloze tot gele oplossing zijn zonder zichtbare deeltjes.
9. Als deeltjes of verkleuring wordt geconstateerd, moet de oplossing worden weggegooid.

Xydalba mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of intraveneuze oplossingen. Oplossingen met natriumchloride kunnen precipitatie veroorzaken en mogen NIET worden gebruikt voor reconstitutie of verdunning. De compatibiliteit van gereconstitueerd Xydalba-concentraat is alleen vastgesteld met een 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie.

Verwijderen

Alle resten van de gereconstitueerde oplossing moeten worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.