

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xydalba 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg dalbawancyny w postaci dalbawancyny chlorowodoru.
Po odtworzeniu każdy ml zawiera 20 mg dalbawancyny.

Rozcieńczony roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/ml do 5 mg/ml dalbawancyny (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek o barwie prawie białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xydalba jest wskazany w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. Acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy rozważyć oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych

Zalecana dawka dalbawancyny u dorosłych pacjentów z ABSSSI to 1500 mg podawane albo w infuzji jako dawka pojedyncza 1500 mg albo 1000 mg, a następnie po tygodniu 500 mg. (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do 79 ml/min). Dostosowywanie dawki

nie jest konieczne u pacjentów regularnie poddawanych hemodializie (3 razy w tygodniu); dalbawancyna może być podawana bez względu na czas hemodializy.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min i którzy nie są regularnie poddawani hemodializie, zalecaną dawkę dalbawancyny należy zmniejszyć albo do dawki 1000 mg podawanej w infuzji jako dawka pojedyncza albo do dawki 750 mg, a następnie po tygodniu o 375 mg (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowywanie dawki dalbawancyny nie jest zalecane u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w klasyfikacji Childa-Pugha). Należy zachować ostrożność, przepisując dalbawancynę pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w klasyfikacji Childa-Pugha), ponieważ nie ma danych umożliwiających określenie właściwego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dalbawancyny u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednak nie było możliwe określenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Xydalba musi być odtworzony, a następnie rozcieńczony przed podaniem w infuzji dożylnej przez 30 minut. Instrukcje dotyczące odtwarzania i rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Produkt leczniczy Xydalba należy z ostrożnością podawać pacjentom o których wiadomo, że są nadwrażliwi na inne glikopeptydy, ze względu na możliwość wystąpienia krzyżowej nadwrażliwości. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Xydalba, należy przerwać jego podawanie i zastosować właściwe leczenie reakcji alergicznej.

Biegunka spowodowana przez *Clostridium difficile*

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków obserwowano związane z leczeniem przeciwbakteryjnym zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, których przebieg może być od łagodnego do zagrażającego życiu. Z tego względu należy brać pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów z biegunką występującą podczas lub po zakończeniu leczenia dalbawancyną (patrz punkt 4.8).

W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie podawania dalbawancyny i zastosowanie leczenia wspomagającego oraz specyficznego dla zakażenia *Clostridium difficile*.

U tych pacjentów nigdy nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Reakcje związane z infuzją

Produkt leczniczy Xydalba podaje się w infuzji dożylniej, z wykorzystaniem całkowitego 30-minutowego czasu trwania infuzji, w celu zminimalizowania ryzyka reakcji związanych z infuzją. Szybkie infuzje dożylne przeciwbakteryjnego glikopeptydu mogą przyczynić się do wystąpienia reakcji przypominających „zespół czerwonego człowieka”, który obejmuje nagłe zaczerwienienie górnych części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. Zaprzeszanie podawania infuzji lub jej spowolnienie może spowodować ustąpienie tych reakcji.

Zaburzenia czynności nerek

Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u pacjentów, których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min są ograniczone. Na podstawie symulacji, dostosowywanie dawki jest konieczne u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min i którzy nie są regularnie poddawani hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zakażenia mieszane

W przypadku zakażeń mieszanych, jeśli się podejrzewa obecność bakterii Gram-ujemnych, pacjentów należy leczyć odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na bakterie Gram-ujemne (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Zastosowanie antybiotyków może promować namnażanie drobnoustrojów niewrażliwych. Jeżeli podczas terapii wystąpi nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ograniczenia danych klinicznych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dalbawancyny w przypadku zastosowania więcej niż dwóch dawek (w odstępie jednego tygodnia) są ograniczone. W kluczowych badaniach w przypadku ABSSSI rodzaje leczonych infekcji były ograniczone jedynie do cellulitisu/róży, ropni i infekcji ran. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania dalbawancyny w leczeniu pacjentów z silnie obniżoną odpornością.

4.5 Interakcja z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki przesiewowego badania *in vitro* na obecność receptorów, nie wskazują na prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi celami terapeutycznymi ani na możliwość istotnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1).

Nie przeprowadzono badań klinicznych z użyciem dalbawancyny, dotyczących interakcji między lekami.

Prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dalbawancyny

Dalbawancyna nie jest metabolizowana przez enzymy CYP *in vitro*, dlatego jednoczesne stosowanie induktorów CYP lub ich inhibitorów, raczej nie będzie miało wpływu na farmakokinetykę dalbawancyny.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest substratem transporterów wychwyty i wydalania wątrobowego. Jednoczesne stosowanie wraz z inhibitorami tych transporterów może zwiększyć narażenie na dalbawancynę. Do takich inhibitorów transporterów należą na przykład silnie działające inhibitory proteazy, werapamil, chinidyna, itrakonazol, klarytromycyna i cyklosporyna.

Prawdopodobieństwo wpływu dalbawancyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Należy spodziewać się, że możliwość wystąpienia interakcji dalbawancyny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy CYP jest raczej mała, ze względu na to, że nie jest ona ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP *in vitro*. Nie ma danych na temat dalbawancyny jako inhibitora CYP2C8.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest inhibitorem transporterów. Przy jednoczesnym stosowaniu z dalbawancyną substratów transporterów wrażliwych na zahamowanie aktywności transporterów, jak statyny i digoksyna, nie można wykluczyć zwiększonej na nie ekspozycji,

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania dalbawancyny przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Xydalba nie jest zalecana w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dalbawancyna przenika do mleka matki (mleka ludzkiego). Niemniej dalbawancyna przenika do mleka samic szczurów karmiących piersią i może również przenikać do mleka ludzkiego. Dalbawancyna nie wchłania się dobrze po podaniu doustnym; niemniej nie można wykluczyć wpływu dalbawancyny na florę żołądkowo-jelitową oraz florę jamy ustnej karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję o kontynuacji/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuacji/ zaprzestaniu leczenia produktem Xydalba, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla niemowlęcia oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały obniżoną płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko, na które narażeni są ludzie jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xydalba może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W fazie 2/3 badań klinicznych dalbawancynę otrzymało 2473 pacjentów. Była ona podawana albo w infuzji jako dawka pojedyncza 1500 mg albo w dawce 1000 mg, a następnie po tygodniu w dawce 500 mg. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych dalbawancyną były: mdłości (2,4%), biegunka (1,9%) oraz bóle głowy (1,3%), i zwykle miały lekkie lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (Tabela 1)

W fazie 2/3 badań klinicznych z zastosowaniem dalbawancyny zidentyfikowano poniższe działania niepożądane. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Kategorie częstości występowania zostały opisane zgodnie z następującymi normami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt Często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze pochwy i sromu, zakażenia dróg moczowych, infekcje grzybicze, zapalenie okrężnicy wywołane <i>Clostridium difficile</i> , kandydoza jamy ustnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		anemia, trombocytoza, eozynofilia, leukopenia, neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszony apetyt	
Zaburzenia psychiczne		bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zaburzenia smaku, zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe		nagle zaczerwienienie, zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	mdłości, biegunka,	zaparcie, ból brzucha, dyspepsja, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, pokrzywka, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		świąd sromu i pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje związane z infuzją	
Badania		zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona liczba płytek krwi, zwiększona temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z klasą leków

Ototoksyczność jest związana ze stosowaniem glikopeptydu (wankomycyny i teikoplaniny); u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu lek ototoksyczny, taki jak aminoglikozyd, ryzyko ototoksyczności może być zwiększone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma konkretnych informacji związanych z leczeniem przedawkowania dalbawancyny, ponieważ podczas badań klinicznych nie zaobserwowano działania toksycznego ograniczającego dawkę. W badaniach I fazy zdrowym ochotnikom podawano dawki całkowite do 4500 mg przez okres do 8 tygodni, bez istotnych klinicznie objawów toksyczności lub wpływu na wyniki badań laboratoryjnych.

W badaniach 3 fazy pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę do 1500 mg.

Leczenie przedawkowania dalbawancyny powinno polegać na obserwacji i zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego. Mimo, że nie ma informacji dotyczących konkretnie zastosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania, należy zauważyć, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek biorących udział w fazie 1 badań, po 3 godzinach hemodializy zostało usunięte mniej niż 6% zalecanej dawki dalbawancyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne o działaniu ogólnym, glikopeptydowe leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XA04.

Mechanizm działania

Dalbawancyna to bakteriobójczy lipoglikopeptyd.

Mechanizm działania dalbawancyny na wrażliwe bakterie Gram-dodatnie obejmuje przerwanie syntezy ściany komórkowej poprzez przyłączenie terminalnej D-alanylo-D-alaniny peptydu powstającego peptydoglikanu ściany komórkowej, co zapobiega wiązaniu krzyżowemu (transpeptydacji i transglikozylacji) podjednostek dwucukrów, czego wynikiem jest śmierć komórki bakteryjnej.

Mechanizm oporności

Wszystkie bakterie Gram-ujemne są odporne na dalbawancynę.

Oporność szczepów *Staphylococcus* spp oraz *Enterococcus* spp na dalbawancynę jest związana z genotypem VanA, modyfikującym docelowy peptyd w powstającej ścianie komórkowej. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że geny innych klas odpowiadające za oporność na wankomycynę, nie wpływają na aktywność dalbawancyny.

Wartości MIC dalbawancyny są większe w przypadku gronkowców o pośredniej oporności na wankomycynę (VISA) niż w przypadku szczepów w pełni opornych na wankomycynę. Jeżeli izolaty o większej wartości MIC dalbawancyny wykazują stabilne fenotypy i są skorelowane z opornością na inne glikopeptydy, wtedy mechanizm działania prawdopodobnie polega na zwiększeniu liczby celów glikopeptydu w powstającym peptydoglikanie.

Nie zauważono oporności krzyżowej pomiędzy dalbawancyną a antybiotykami z innych grup w badaniach *in vitro*. Oporność na metycylinę nie ma wpływu na działanie dalbawancyny.

Interakcje z innymi substancjami przeciwbakteryjnymi

Podczas badań *in vitro*, w których przeprowadzono testy przeciw 12 gatunkom Gram-ujemnych patogenów (patrz punkt 4.5), nie zaobserwowano działania antagonistycznego pomiędzy dalbawancyną i innymi zwykle stosowanymi antybiotykami (np. cefepimem, ceftazydymem, ceftriaksonem, imipenemem, meropenemem, amikacyną, azreonamem, cyprofloksacyną, piperacyliną/tazobaktamem i trimetoprimem/sulfametoksazolem).

Wartości graniczne w badaniach lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) wynoszą:

- gronkowce: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; oporne $> 0,125$ mg/l,
- paciorkowce beta-hemolizujące grup A, B, C, G: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; oporne $> 0,125$ mg/l,
- paciorkowce zieleniace (jedynie z grupy *Streptococcus anginosus*): wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; oporne $> 0,125$ mg/l.

Stosunek PK/PD

Działanie bakteriobójcze na gronkowce *in vitro* jest zależne od czasu przy stężeniach dalbawancyny w surowicy podobnych do stężeń uzyskiwanych po zastosowaniu dalbawancyny w dawkach zalecanych u ludzi. Stosunek PK/PD *in vivo* dalbawancyny dla *Staphylococcus aureus* badano przy użyciu modelu neutropenicznego infekcji zwierzęcej. Wykazano, że redukcja netto w \log_{10} CFU (ang. Colony forming units, CFU) była największa, kiedy większe dawki były podawane z mniejszą częstością.

Skuteczność kliniczna przeciwko specyficznym patogenom

W badaniach klinicznych stwierdzono skuteczność kliniczną przeciwko patogenom odpowiedzialnym za ABSSSI, które były wrażliwe na dalbawancynę *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- Grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* oraz *S. constellatus*),

Działanie przeciwbakteryjne na inne istotne patogeny

Skuteczność kliniczna wobec następujących patogenów nie została ustalona, chociaż badania *in vitro* sugerują, że patogeny te byłyby wrażliwe na dalbawancynę przy braku nabytych mechanizmów oporności:

- paciorkowce grupy G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedkładania wyników badań nad produktem leczniczym Xydalba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku ABSSSI (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży w punktach 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dalbawancyny została scharakteryzowana u zdrowych jednostek, pacjentów i w populacjach specjalnych. Ogólnoustrojowe ekspozycje na dalbawancynę są proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczych dawek w zakresie od 140 mg do 1120 mg, co wskazuje na farmakokinetykę liniową dalbawancyny. Nie zaobserwowano kumulacji dalbawancyny po wielokrotnych infuzjach dożylnych stosowanych raz w tygodniu przez okres do 8 tygodni (1000 mg w dniu 1, następnie przez okres do 7 tygodni 500 mg tygodniowo) u zdrowych dorosłych.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 372 (zakres 333 do 405) godzin. Farmakokinetykę dalbawancyny najlepiej jest opisywać przy wykorzystaniu modelu trójkompartamentowego (fazy dystrybucji α i β , następnie końcowa faza eliminacji). Z tego względu, okres półtrwania w fazie dystrybucji ($t_{1/2\beta}$), który stanowi większość istotnego pod względem klinicznym profilu zależności stężenia od czasu, wynosił od 5 do 7 dni i jest zgodny z dawkowaniem raz na tydzień.

Szacowane parametry farmakokinetyczne dalbawancyny dla schematu z dwiema dawkami oraz schematu z dawką pojedynczą przedstawiono w Tabeli 2 poniżej.

Tabela 2

Średnie (SD) parametry farmakokinetyczne dalbawancyny w analizie PK populacji¹

Parametr	Schemat z dwiema dawkami ²	Schemat z dawką pojedynczą ³
C_{\max} (mg/l)	Dzień 1: 281 (52) Dzień 8: 141 (26)	Dzień 1: 411 (86)
$AUC_{0-Dzień14}$ (mg•h/l)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

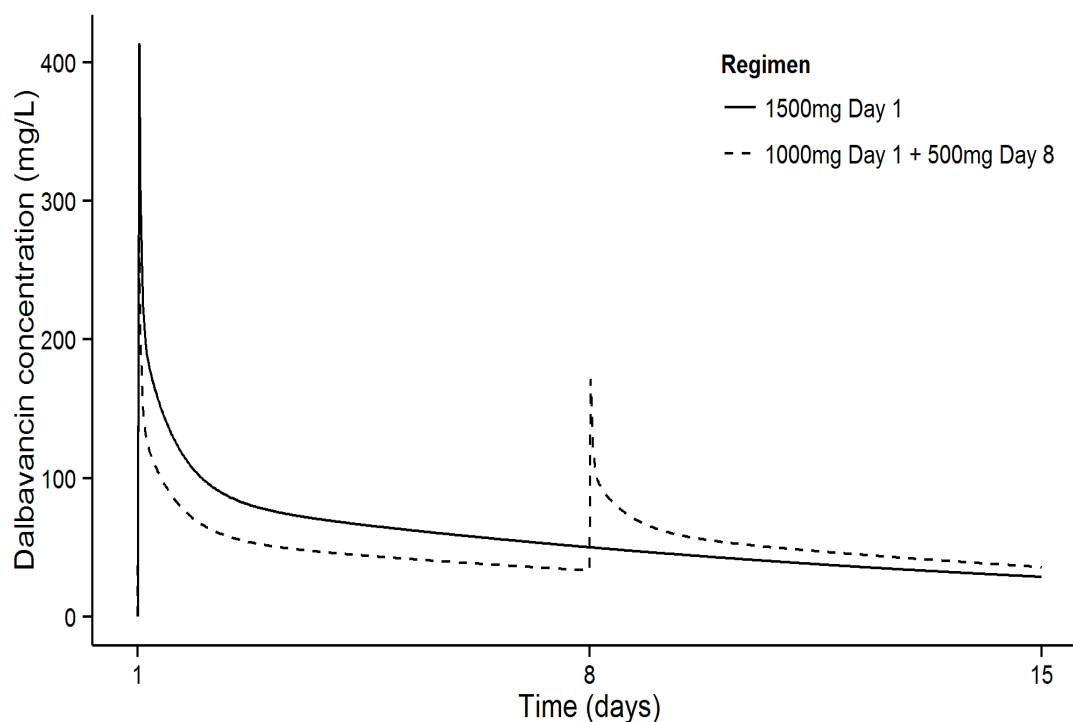
¹ Źródło: DAL-MS-01.

² 1000 mg w dniu 1 + 500 mg w dniu 8; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.

³ 1500 mg; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.

Stężenia dalbawancyny w osoczu w zależności od czasu dla schematu z dwiema dawkami oraz schematu z dawką pojedynczą pokazano na Rysunku 1.

Rysunek 1. Stężenie dalbawancyny w osoczu w czasie u typowego pacjenta z ABSSSI (symulacja z użyciem modelu farmakokinetyki populacji) dla schematu z dawką pojedynczą i dwiema dawkami.



Dystrybucja

Klirens i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym są porównywalne u osób zdrowych i pacjentów z infekcjami. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym była podobna do objętości płynu pozakomórkowego. Dalbawancyna wiąże się w sposób odwracalny z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminą. Dalbawancyna wiąże się w 93% z białkami osocza i nie ulega to zmianom w zależności od stężenia leku, niewydolności nerek lub niewydolności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 1000 mg zdrowym ochotnikom, wartość AUC w płynie pęcherzowym skóry wyniosła (dalbawancyna związana i niezwiązana) około 60% wartości AUC osocza w 7. dniu po podaniu dawki.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie zaobserwowano znaczącej ilości metabolitów. W moczu wykryto metabolity hydroksydalbawancynę i aglikon mannozyli (mniej niż 25% podanej dawki). Szlaki metaboliczne odpowiedzialne za powstawanie tych metabolitów nie zostały zidentyfikowane; niemniej - ze względu na stosunkowo niewielki udział metabolizmu w całkowitej eliminacji dalbawancyny - nie przewiduje się interakcji między lekami w wyniku hamowania lub indukcji metabolizmu dalbawancyny. Hydroksydalbawancyna i aglikon mannozyli wykazują znacznie mniejsze działanie przeciwbakteryjne w porównaniu z dalbawancyną.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg, u zdrowych osób średnio 19% do 30% podanej dawki dalbawancyny zostało wydalone z moczem w postaci dalbawancyny oraz 8% do 12% w postaci jej metabolitu - hydroksydalbawancyny. Około 20% podanej dawki zostało wydalone z kałem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 28 osób z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek oraz u 15 osób z grupy kontrolnej, u których czynność nerek była prawidłowa. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg lub 1000 mg dalbawancyny, średni klirens osocza (CL_T) zmniejszył się odpowiednio o 11%, 35% i 47% u osób z łagodnymi (CL_{CR} 50 - 79 ml/min), umiarkowanymi (CL_{CR} 30 - 49 ml/min) oraz ciężkimi ($CL_{CR} < 30$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami, u których czynność nerek była prawidłowa. Średnia wartość AUC u osób z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min była około dwukrotnie większa. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia średniego CL_T osocza oraz powiązanego zwiększenia $AUC_{0-\infty}$ zaobserwowanego w badaniach farmakokinetycznych dalbawancyny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Farmakokinetyka dalbawancyny u osób w schyłkowej fazie choroby nerek, które są regularnie poddawane dializie (3 razy w tygodniu), była podobna do farmakokinetyki u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, a mniej niż 6% podanej dawki zostało usunięte po 3 godzinach hemodializy. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek znajdują się w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 17 osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i porównana z 9 osobami z grupy kontrolnej, u których czynność wątroby była prawidłowa. Średnie wartości AUC pozostały niezmienione u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami, u których czynność wątroby była prawidłowa, niemniej u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości AUC zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 31%. Przyczyna i kliniczne znaczenie zmniejszenia ekspozycji u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są znane. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w punkcie 4.2.

Płeć

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic farmakokinetyki dalbawancyny związanych z płcią u zdrowych osób, ani u osób z infekcjami. Nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od płci pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dalbawancyny nie ulega znacznym zmianom w zależności od wieku pacjenta; z tego względu dostosowywanie dawki nie jest konieczne w zależności od wieku (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie związane ze stosowaniem dalbawancyny u osób w podeszłym wieku jest ograniczone: w fazie 2/3 badań klinicznych wzięło udział 276 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w tym 173 z nich otrzymało dalbawancynę. W badaniach klinicznych uwzględniono pacjentów w wieku do 93 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dalbawancyny u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat.

Grupie 10 dzieci w wieku od 12 do 16 lat, u których występowały rozwijające się infekcje, podano pojedyncze dawki dalbawancyny - 1000 mg (masa ciała ≥ 60 kg) lub 15 mg/kg (masa ciała < 60 kg).

Średnie ekspozycje osocza na dalbawancynę na podstawie AUC_{inf} (17 495 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i 16 248 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) i C_{max} (212 $\mu\text{g/ml}$ i 191 $\mu\text{g/ml}$), były podobne po podaniu 1000 mg dalbawancyny dzieciom (12-16 lat) o masie ciała > 60 kg (61,9 - 105,2 kg mc.) lub 15 mg/kg mc. dzieciom o masie ciała < 60 kg (47,9-58,9 kg mc.). Okres półtrwania w fazie eliminacji dla dalbawancyny w dawce 1000 mg i 15 mg/kg mc. był podobny; jego średnie wartości wynosiły odpowiednio 227 i 202 godziny. Profil bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u osób w wieku od 12 do 16 lat biorących

udział w tym badaniu, był zgodny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dorosłych leczonych dalbawancyną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dalbawancyny została oceniona po codziennym podawaniu dożylnym szczurom i psom, przez okres do 3 miesięcy. Toksyczność zależna od dawki obejmowała badania chemiczne surowicy i histologiczne potwierdzenie uszkodzeń nerek i wątroby, zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Tylko u psów, reakcje po infuzji charakteryzowały się opuchnięciem i (lub) zaczerwienieniem skóry (niezwiązanym z miejscem wstrzyknięcia), błądnością błon śluzowych, ślinotokiem, wymiotami, sedacją i umiarkowanymi spadkami ciśnienia krwi oraz zwiększeniem częstości akcji serca w zależności od wielkości dawki. Reakcje na infuzję były przemijające (ustępowały w ciągu 1 godziny po podaniu) i były przypisywane uwolnieniu histaminy. Profil toksyczności dalbawancyny u młodych szczurów był zgodny z profilem zaobserwowanym wcześniej u dorosłych szczurów, przy takich samych poziomach (mg/kg mc./dobę) dawki.

Testy toksyczności reprodukcyjnej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogennego. U szczurów po ekspozycji około 3 razy większej od ekspozycji klinicznej, zaobserwowano zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności embrionu, zmniejszenie masy ciała płodu, skostnienie szkieletu oraz zwiększoną umieralność noworodków. U królików wystąpiło poronienie przy toksyczności dla matki mniejszej niż w przypadku ekspozycji po zastosowaniu leku w dawkach z zakresu dawek terapeutycznych u ludzi.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań nad rakotwórczością. Dalbawancyna nie wykazała działania mutagennego ani klastogennego w zestawie testów genotoksycznych *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Laktoza jednowodna
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory chlorku sodu mogą powodować wytrącanie i nie wolno ich stosować do odtwarzania lub rozcieńczania (patrz punkt 6.6).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub roztworami do wlewów dożylnych, oprócz wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 4 lata

Wykazano stabilność produktu leczniczego Xydalba pod względem chemicznym i fizycznym, zarówno w postaci odtworzonego koncentratu, jak i rozcieńczonego roztworu, przez 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Całkowity czas przechowywania sporządzonego roztworu od odtworzenia do podania nie powinien przekroczyć 48 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu przed użyciem

odpowiada użytkownik - nie może być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że odtworzenie/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania tego produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu opisano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka do jednorazowego użycia, ze szkła typu I o pojemności 48 ml, z korkiem z elastomeru i zieloną, odchylaną osłonką.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt Xydalba należy odtwarzać jałową wodą do wstrzyknięć, a następnie rozcieńczać 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Fiolki produktu Xydalba przeznaczone są do jednorazowego użycia.

Instrukcje dotyczące odtwarzania i rozcieńczenia

Podczas odtwarzania i rozcieńczania produktu Xydalba, należy zastosować technikę aseptyczną.

1. Zawartość poszczególnych fiolek należy odtwarzać, dodając powoli 25 ml wody do wstrzyknięć.
2. **Nie wstrząsać.** Aby uniknąć pienienia, należy powoli na zmianę delikatnie obracać i przekręcać fiolkę do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Odtwarzanie może trwać do 5 minut.
3. Odtworzony koncentrat w fiołce zawiera 20 mg/ml dalbawancyny.
4. Odtworzony koncentrat musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
5. Odtworzony koncentrat należy rozcieńczyć 50 mg/ml (5 %) roztworem glukozy do infuzji.
6. Aby rozcieńczyć odtworzony koncentrat, odpowiednia objętość 20 mg/ml koncentratu musi być przelana z fiołki do worka do infuzji lub butelki zawierającej 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy do infuzji. Przykładowo: 25 ml koncentratu zawiera 500 mg dalbawancyny.
7. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/ml do 5 mg/ml dalbawancyny.
8. Roztwór do infuzji musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
9. Jeżeli zidentyfikowane zostaną cząstki stałe lub przebarwienia, roztwór musi być wyrzucony.

Leku Xydalba nie wolno łączyć z innymi produktami leczniczymi ani roztworami do wlewów dożylnych. Roztwory chlorku sodu mogą spowodować wytrącanie i NIE wolno ich stosować do odtwarzania lub rozcieńczania produktu. Zgodność odtworzonego koncentratu produktu Xydalba ustalono jedynie z 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Usuwanie

Wszystkie porcje niewykorzystanego odtworzonego roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/14/986/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 19 luty 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszego produktu leczniczego dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
United Kingdom

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**Karton****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xydalba 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Dalbawancyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 500 mg dalbawancyny w postaci dalbawancyny chlorowodoru.
Po odtworzeniu każdy ml zawiera 20 mg dalbawancyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421),
laktoza jednowodna,
sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (do ustalenia pH).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po odtworzeniu i rozcieńczeniu.
Do jednorazowego użycia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/14/986/001

13. NUMER SERII

Seria

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJE PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie związane z brakiem informacji w języku Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xydalba 500 mg proszek do sporządzania koncentratu
Dalbawancyna
podanie dożylne po odtworzeniu i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Seria

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla pacjenta

Xydalba 500 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dalbawancyna

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xydalba i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xydalba
3. Jak stosować lek Xydalba
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xydalba
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xydalba i w jakim celu się go stosuje

Lek Xydalba zawiera substancję czynną o nazwie dalbawancyna, która jest **antybiotykiem** z grupy glikopeptydów.

Lek Xydalba stosowany jest w leczeniu **dorosłych z zakażeniami skórnymi lub zakażeniami tkanek miękkich pod skórą**.

Działanie leku Xydalba polega na zabijaniu pewnych bakterii, które mogą wywoływać ciężkie zakażenia. Bakterie te zabijane są na skutek ingerencji w powstawanie ścianek komórek bakterii.

Jeżeli zakażenie jest spowodowane także przez inne bakterie, lekarz może podjąć decyzję o zastosowaniu dodatkowo innych antybiotyków, oprócz leku Xydalba.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xydalba

Leku Xydalba nie należy stosować w przypadku **uczulenia** na dalbawancynę lub jakiegokolwiek inny składnik tego leku (patrz lista w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku Xydalba należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- w przypadku **chorób nerek** występujących obecnie lub w przeszłości; w zależności od stanu nerek, lekarz może podjąć decyzję o konieczności zmniejszenia dawki;

- w przypadku **biegunki** lub jeżeli biegunka wystąpiła podczas wcześniejszego leczenia antybiotykami;
- w przypadku **uczulenia** na inne antybiotyki, takie jak wankomycyna lub teikoplanina.

Biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia

W przypadku **biegunki w czasie** lub **po zakończeniu** leczenia należy **natychmiast** powiadomić o tym lekarza. Nie przyjmować żadnych leków na biegunkę bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Reakcje związane z infuzją leku

Infuzje dożylnie tego typu antybiotyków mogą powodować nagłe zaczerwienienie górnych części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. W przypadku wystąpienia tego rodzaju reakcji, lekarz może podjąć decyzję o zaprzestaniu leczenia lub spowolnieniu podawania infuzji.

Inne zakażenia

Stosowanie antybiotyków może czasem prowadzić do rozwoju nowego innego zakażenia. W takiej sytuacji należy skonsultować się z lekarzem, który podejmie decyzję o dalszym postępowaniu.

Dzieci i młodzież

Leku nie wolno podawać dzieciom w wieku poniżej 18 lat. Nie badano jeszcze stosowania leku Xydalba u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Xydalba

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Xydalba w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jest to spowodowane tym, że nie wiadomo, jaki wpływ lek ten mógłby mieć na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Decyzję o zastosowaniu leku Xydalba podejmie lekarz wraz z pacjentką.

Nie wiadomo, czy lek Xydalba przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem leku w okresie karmienia dziecka piersią należy skonsultować się z lekarzem. Decyzję o podaniu leku Xydalba podejmie lekarz wraz z pacjentką. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Xydalba.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xydalba może powodować zawroty głowy. Po przyjęciu tego leku należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Xydalba zawiera sól

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, więc lek ten uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Xydalba

Lek Xydalba będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Xydalba jest podawany w dawce pojedynczej 1500 mg lub w dwóch dawkach w odstępie tygodnia: 1000 mg w dniu 1. oraz 500 mg w dniu 8.

Lek Xydalba będzie podawany w kroplówce bezpośrednio do krwiobiegu dożylnie przez 30 minut.

Pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek

W przypadku przewlekłych chorób nerek, lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xydalba

W przypadku podejrzenia o przyjęciu zbyt dużej dawki leku Xydalba, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Pominięcie dawki leku Xydalba

W przypadku podejrzenia o nieprzyjęciu drugiej dawki leku, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

W przypadku dalszych pytań dotyczących stosowania niniejszego leku, należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych leków, również ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego mogą wystąpić.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna natychmiastowa pomoc medyczna:

- **Nagle opuchnięcie warg, twarzy, gardła lub języka; silna wysypka; świąd; ścisk gardła; spadek ciśnienia krwi; trudności w przelknięciu i (lub) trudności w oddychaniu.** Mogą to być objawy reakcji nadwrażliwości zagrażające życiu. Ostrą reakcję tego typu zgłaszano jako rzadko występujące działanie niepożądane. Może dotyczyć 1 na 1000 osób.
- **Ból brzucha (ból żołądka) i (lub) wodnista biegunka.** Objawy mogą się zaostrzyć lub mogą nie ustępować, a stolce mogą zawierać krew lub śluz. Mogą to być objawy zakażenia jelita. W tej sytuacji nie należy przyjmować leków, które powstrzymują lub spowalniają ruch (perystaltykę) jelit. Zakażenie jelita jest objawem niepożądanym występującym niezbyt często. Może dotyczyć do 1 na 100 osób.
- **Zmiany słuchu.** Działanie niepożądane zostało zgłoszone w przypadku podobnego leku. Częstość nie jest znana. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

Inne działania niepożądane wywoływane przez lek Xydalba wykazano poniżej.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów niepożądanych, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

Często - mogą dotyczyć 1 na 10 osób:

- Ból głowy
- Mdłości
- Biegunka

Niezbyst często - mogą dotyczyć 1 na 100 osób:

- Zakażenia pochwy, zakażenia grzybicze, grzybica jamy ustnej
- Zakażenia układu moczowego
- Anemia (małe stężenie czerwonych krwinek), duża liczba płytek krwi (trombocytoza), zwiększona liczba krwinek białych o nazwie eozynofile (eozynofilia), małe stężenie innych rodzajów białych krwinek (leukopenia, neutropenia)
- Zmiany wyników innych testów krwi
- Zmniejszony apetyt
- Trudności z zasypianiem
- Zawroty głowy
- Zmiana odczuwania smaku
- Zapalenie i opuchlizna żyłek podpowierzchniowych, nagłe zaczerwienienie
- Kaszel
- Bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w okolicach brzucha, niestrawność, zaparcie
- Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych
- Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (enzymu znajdującego się w organizmie)
- Świąd, pokrzywka
- Świąd narządów płciowych (kobiety)
- Ból, zaczerwienienie lub opuchlizna w miejscu podania infuzji
- Uczucie gorąca
- Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (enzymu wytwarzanego przez wątrobę i inne tkanki organizmu)
- Wysypka
- Wymioty

Rzadko - mogą dotyczyć 1 na 1000 osób:

- Trudności z oddychaniem (skurcz oskrzeli)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xydalba

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego, jeżeli jest przechowywany w zamkniętym oryginalnym opakowaniu.

Nie wolno stosować sporządzonego roztworu leku Xydalba do infuzji, jeżeli w roztworze znajdują się cząstki lub jeżeli roztwór jest mętny.

Lek Xydalba jest przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xydalba

- Substancją czynną leku jest dalbawancyna. Każda fiolka z proszkiem zawiera 500 mg dalbawancyny w postaci dalbawancyny chlorowodoru. .
- Inne składniki to mannitol (E421), laktoza jednowodna, kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (jedynie do ustalenia pH).

Jaki wygląd ma lek Xydalba i co zawiera opakowanie

Proszek Xydalba do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dostępny jest w szklanej fiolce o pojemności 48 ml, z zielonymi odchylanymi osłonkami. Fiolka zawiera proszek o barwie prawie białej do bladożółtej.

Lek dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Country Armagh BT63 5UA
United Kingdom

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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.
Páteří 1216/7
CZ-635 00 Brno
Tel: + 420 546 123 111
info@angelini.cz

Denmark/ Danmark

Cardiome UK Limited
Tlf: +45 8082 6022

Germany/ Deutschland

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

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

Malta

Cardiome UK Limited
Tel: +41 848 00 79 70

Netherlands/ Nederland

Cardiome UK Limited
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@angelini.at

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.
Koprška ulica 108 A
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 544 65 79
info@angelini.si

Iceland/ Ísland
Cardiome UK Limited
Sími: +41 848 00 79 70

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

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

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

Latvia/ Latvija
SIA Livorno Pharma
Vīlandes str. 17-1
LV-1010 Rīga
Tel: + 371 6721 1124

United Kingdom
Cardiome UK Limited
Tel: +44 (0)203 002 8114

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}.

Szczególne informacje o tym leku dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: przed przepisaniem leku należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Lek Xydalba musi być odtworzony jałową wodą do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczony 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Fiolki leku Xydalba przeznaczone są do jednorazowego użycia.

Instrukcje dotyczące odtwarzania i rozcieńczenia

W celu odtworzenia i rozcieńczenia leku Xydalba należy zastosować technikę aseptyczną.

1. Zawartość poszczególnych fiolek należy odtworzyć, dodając powoli 25 ml wody przeznaczonej do wstrzyknięć.
2. **Nie wstrząsać.** Aby uniknąć pienienia, należy powoli na zmianę delikatnie obracać i przekręcać fiolkę do momentu całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Odtwarzanie może trwać do 5 minut.
3. Odtworzony koncentrat w fiołce zawiera 20 mg/ml dalbawancyny.
4. Odtworzony koncentrat musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
5. Odtworzony koncentrat należy dalej rozcieńczyć 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji.
6. Aby rozcieńczyć odtworzony koncentrat, odpowiednia objętość 20 mg/ml koncentratu musi być przelana z fiolki do worka do infuzji lub butelki zawierającej 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy do infuzji. Na przykład: 25 ml koncentratu zawiera 500 mg dalbawancyny.
7. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/ml do 5 mg/ml dalbawancyny.
8. Roztwór do infuzji musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
9. Jeżeli zostaną zauważone cząstki stałe lub przebarwienia, roztwór musi być wyrzucony.

Leku Xydalba nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani roztworami do wlewów dożylnych. Roztwory chlorku sodu mogą spowodować wytrącanie i NIE wolno ich stosować do odtwarzania lub rozcieńczania. Zgodność odtworzonego koncentratu leku Xydalba została uzyskana jedynie z 50 mg/ml (5 %) roztworem glukozy do infuzji.

Usuwanie

Wszystkie porcje niewykorzystanego odtworzonego roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.