

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Dalbavancin-Hydrochlorid äquivalent zu 500 mg Dalbavancin.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Dalbavancin.

Die verdünnte Infusionslösung muss eine endgültige Konzentration von 1 bis 5 mg/ml Dalbavancin aufweisen (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Weißes bis gebrochen weißes bis blassgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xydalba ist für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis und Behandlungsdauer für Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Dalbavancin bei erwachsenen Patienten mit ABSSSI beträgt 1500 mg, verabreicht als einmalige Infusion in Höhe von 1500 mg oder von 1000 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 500 mg eine Woche später (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Dosisanpassungen sind bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis 79 ml/min). Dosisanpassungen sind bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse (3 Mal/Woche) erhalten, nicht erforderlich und Dalbavancin kann ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Hämodialyse angewendet werden.

Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung, deren Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist und die keine regelmäßige Hämodialyse erhalten, wird die empfohlene Dosis entweder auf 1000 mg reduziert, verabreicht als einmalige Infusion, oder auf 750 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 375 mg eine Woche später (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung von Dalbavancin empfohlen (Child-Pugh A). Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B & C) Dalbavancin verschrieben wird, da keine Daten vorliegen, um eine geeignete Dosierung festzulegen (siehe Abschnitte 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dalbavancin bei Kindern im Alter von der Geburt bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Xydalba muss rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden, bevor es über einen Zeitraum von 30 Minuten durch intravenöse Infusion angewendet wird. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Xydalba sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen andere Glykopeptide bekannt ist, mit Vorsicht angewendet werden, da eine Kreuzreaktion auftreten könnte. Wenn eine allergische Reaktion auf Xydalba auftritt, sollte die Anwendung abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Mit *Clostridium difficile* verbundene Diarrhö

Antibakteriell-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden im Zusammenhang mit der Anwendung fast aller Antibiotika berichtet und können im Schweregrad von mild bis lebensbedrohlich reichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen während oder nach der Behandlung mit Dalbavancin eine Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Unter solchen Umständen sollten das Absetzen von Dalbavancin und der Einsatz von unterstützenden Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* in

Erwägung gezogen werden. Diese Patienten dürfen niemals mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Peristaltik unterdrücken.

Infusionsbedingte Reaktionen

Xydalba muss über eine intravenöse Infusion mit einer Gesamtinfusionszeit von 30 Minuten verabreicht werden, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu minimieren. Schnelle intravenöse Infusionen von antibakteriellen Glykopeptid-Wirkstoffen können Reaktionen hervorrufen, die dem "Red-Man-Syndrom" ähneln, einschließlich Rötung des Oberkörpers, Urtikaria, Pruritus und/oder Hautausschlag. Das Anhalten oder Verlangsamen der Infusion kann zum Abklingen dieser Reaktionen führen.

Nierenfunktionsstörung

Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Dalbavancin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sind begrenzt. Basierend auf Simulationen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung, deren Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist und die keine regelmäßige Hämodialyse erhalten, erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Mischinfektionen

Bei Mischinfektionen, bei denen gramnegative Bakterien vermutet werden, sollten Patienten ebenso mit geeigneten antibakteriellen Wirkstoffen gegen gramnegative Bakterien behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Unempfindliche Erreger

Der Gebrauch von Antibiotika kann ein übermäßiges Wachstum nicht-sensibler Mikroorganismen fördern. Kommt es während der Therapie zu einer Superinfektion, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

Einschränkung der klinischen Daten

Es gibt nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dalbavancin, wenn mehr als zwei Dosen (im Abstand von einer Woche) verabreicht werden. In den wichtigsten Studien bei ABSSSI war die Art von behandelten Infektionen lediglich auf Zellulitis/Erysipel, Abszesse und Wundinfektionen beschränkt. Es gibt keine Erfahrung mit Dalbavancin bei der Behandlung von schwer immungeschwächten Patienten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse aus einer *in vitro*-Rezeptor-Screening-Studie geben keine Hinweise auf eine wahrscheinliche Wechselwirkung mit anderen therapeutischen Zielen oder auf die Möglichkeit von klinisch relevanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.1).

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Dalbavancin.

Dalbavancin wird nicht durch CYP-Enzyme *in vitro* metabolisiert, weshalb es unwahrscheinlich ist, dass gleichzeitig angewendete CYP-Induktoren oder -Hemmstoffe die Pharmakokinetik von Dalbavancin beeinflussen.

Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin ein Substrat für die Leberaufnahme und Efflux-Transporter ist. Die gleichzeitige Anwendung mit Hemmstoffen dieser Transporter könnte die Dalbavancin-Exposition erhöhen. Beispiele für solche Transporterhemmstoffe sind verstärkte Proteasehemmer, Verapamil, Chinidin, Itraconazol, Clarithromycin und Cyclosporin.

Möglicher Einfluss von Dalbavancin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel.

Das Wechselwirkungspotenzial von Dalbavancin auf durch CYP-Enzyme metabolisierte Arzneimittel ist erwartungsgemäß gering, da es weder ein Hemmstoff noch ein Induktor von CYP-Enzymen *in vitro* ist. Es gibt keine Daten über Dalbavancin als Hemmstoff von CYP2C8.

Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin ein Hemmstoff von Transportern ist. Eine erhöhte Exposition gegenüber Transportersubstraten, die sensibel für eine gehemmte Transporteraktivität sind, z. B. Statine und Digoxin, kann nicht ausgeschlossen werden, wenn diese mit Dalbavancin kombiniert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Dalbavancin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Xydalba wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dalbavancin in die Muttermilch übertritt. Allerdings wird Dalbavancin in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden und könnte in die menschliche Muttermilch übergehen. Dalbavancin wird oral nicht gut absorbiert; jedoch können Auswirkungen auf die Magen-Darm-Flora oder Mund-Flora eines gestillten Säuglings nicht ausgeschlossen werden. Im Einzelfall ist abzuwägen, ob das Stillen bzw. ob die Therapie mit Xydalba fortgesetzt/abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind bzw. der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine verringerte Fruchtbarkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xydalba könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da bei einer geringen Anzahl von Patienten Schwindelerscheinungen gemeldet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien der Phasen 2/3 erhielten 2.473 Patienten Dalbavancin, verabreicht als einmalige Infusion in Höhe von 1500 mg oder von 1000 mg gefolgt von einer zweiten Dosis in Höhe von 500 mg eine Woche später. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der mit Dalbavancin behandelten Patienten auftraten, waren Übelkeit (2,4 %), Diarrhö (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,3 %), und sie waren in der Regel leicht oder mittelschwer.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (Tabelle 1)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien der Phasen 2/3 mit Dalbavancin erkannt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitsgruppen sind gemäß den folgenden Konventionen abgeleitet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vulvovaginale Pilzinfektion, Harnwegsinfektion, Pilzinfektion, <i>Clostridium Difficile</i> -Kolitis, orale Candidiasis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytose, Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie, Schwindel	
Gefäßerkrankungen		Rötung, Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö	Obstipation, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Unterleibsbeschwerden, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		infusionsbedingte Reaktionen	
Untersuchungen		Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, Leberfunktionstest abnormal, Transaminasen erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, Körpertemperatur erhöht, Leberenzyme erhöht, Gamma-glutamyltransferase erhöht	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen als Klasseneffekt

Ototoxizität wurde mit der Anwendung von Glykopeptiden (Vancomycin und Teicoplanin) in Verbindung gebracht; Patienten, die eine Begleittherapie mit einem ototoxischen Wirkstoff, z. B. einem Aminoglykosid, erhalten, sind möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem gemäß [Anhang V](#) anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Dalbavancin vor, da in klinischen Studien keine dosislimitierende Toxizität beobachtet wurde. In Phase-1-Studien wurden gesunden Probanden Einzeldosen von bis zu 1500 mg und kumulative Dosen von bis zu 4500 mg über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen gegeben, ohne dass Anzeichen von Toxizität oder Laborergebnisse von klinischer Bedeutung auftraten. In Phase-3-Studien wurden Patienten Einzeldosen von bis zu 1500 mg verabreicht.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Dalbavancin sollte aus der Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen. Auch wenn keine Informationen speziell über die Anwendung von Hämodialyse zur Behandlung einer Überdosierung vorliegen, ist darauf hinzuweisen, dass in einer Phase-1-Studie bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung weniger als 6 % der empfohlenen Dalbavancin-Dosis nach einer 3-stündigen Hämodialyse beseitigt wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Glykopeptid-Antibiotika, ATC-Code: J01XA04.

Wirkmechanismus

Dalbavancin ist ein bakterizides Lipoglykopeptid-Antibiotikum.

Sein Wirkungsmechanismus bei sensiblen grampositiven Bakterien beinhaltet die Unterbrechung der Zellwandsynthese durch Bindung an die terminalen D-Alanyl-D-Alanine des Stammpeptids im naszierenden Zellwandpeptidoglycan, was die Kreuzbindung (Transpeptidierung und Transglycosylierung) der Disaccharid-Untereinheiten verhindert und dadurch zum bakteriellen Zelltod führt.

Resistenzmechanismus

Alle gramnegativen Bakterien sind anlagebedingt gegen Dalbavancin resistent.

Die Resistenz gegen Dalbavancin bei *Staphylococcus* spp. und *Enterococcus* spp. wird durch VanA bewirkt, ein Genotyp, der zur Änderung des Ziel-Peptids in der naszierenden Zellwand führt. Basierend auf *in vitro*-Studien wird die Wirksamkeit von Dalbavancin von anderen Klassen von Vancomycin-Resistenz-Genen nicht beeinflusst.

Die MHK von Dalbavancin sind für Vancomycin-intermediäre Staphylokokken (VISA) höher als für vollständig Vancomycin-sensible Stämme. Wenn die Isolate mit höheren Dalbavancin-MHK stabile Phänotypen darstellen und mit der Resistenz gegenüber den anderen Glykopeptiden korrelieren, dann

wäre der wahrscheinlichste Mechanismus eine Erhöhung der Anzahl von Glykopeptid-Zielen in naszierendem Peptidoglycan.

Kreuzresistenz zwischen Dalbavancin und anderen Klassen von Antibiotika wurde bei *in vitro*-Studien nicht beobachtet. Methicillin-Resistenz hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Dalbavancin.

Wechselwirkungen mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen

Bei *in vitro*-Studien wurde kein Antagonismus zwischen Dalbavancin und anderen häufig verwendeten Antibiotika (d.h. Cefepim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Imipenem, Meropenem, Amikacin, Aztreonam, Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und Trimethoprim/Sulfamethoxazol) beobachtet, als dies gegen 12 Arten von gramnegativen Krankheitserregern getestet wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Grenzwerte der Sensibilitätsuntersuchung

Grenzwerte für die Minimale Hemmkonzentration (MHK), die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegt wurden, sind:

- *Staphylococcus spp.*: Sensibel $\leq 0,125$ mg/l; resistent $> 0,125$ mg/l,
- *Beta-hämolytische Streptokokken* der Gruppen A, B, C, G: Sensibel $\leq 0,125$ mg/l; resistent $> 0,125$ mg/l,
- Viridans-Streptokokken (nur die Gruppe *Streptococcus anginosus*): Sensibel $\leq 0,125$ mg/l; resistent $> 0,125$ mg/l.

PK/PD-Beziehungen:

Die bakterizide Wirkung von Dalbavancin gegen Staphylokokken *in vitro* ist zeitabhängig bei Serumkonzentrationen von Dalbavancin, die denjenigen, die bei der empfohlenen Dosis bei Menschen erhalten werden, ähnlich sind. Die *in vivo*-PK/PD-Beziehungen von Dalbavancin für *S. aureus* wurden mit einem neutropenischen Tierinfektionsmodell untersucht, welches zeigte, dass die Nettoerduktion im \log_{10} der koloniebildenden Einheiten (KBE) am größten war, wenn höhere Dosen weniger häufig verabreicht wurden.

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit gegen die für ABSSSI aufgelisteten Krankheitserreger, die *in vitro* sensibel für Dalbavancin waren, nachgewiesen:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- *Streptococcus anginosus*-Gruppe (beinhaltet *S. anginosus*, *S. intermedius* und *S. constellatus*)

Antibakterielle Wirkung gegen andere relevante Krankheitserreger

Die klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Krankheitserreger wurde nicht nachgewiesen, obwohl *in vitro*-Studien darauf hindeuten, dass sie in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen sensibel für Dalbavancin sein würden:

- Streptokokken der Gruppe G
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus spp.*

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xydalba eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei ABSSSI

gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dalbavancin wurde bei gesunden Probanden, Patienten und besonderen Bevölkerungsgruppen untersucht. Die systemische Aufnahme von Dalbavancin ist nach Einzeldosen in einem Bereich von 140 bis 1120 mg dosisproportional, was eine lineare Pharmakokinetik von Dalbavancin zeigt. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen, die bei gesunden Erwachsenen einmal wöchentlich für bis zu 8 Wochen (1000 mg an Tag 1, gefolgt von bis zu 7 wöchentlichen 500 mg-Dosen) verabreicht wurden, wurde keine Akkumulation von Dalbavancin beobachtet.

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 372 (Bereich von 333 bis 405) Stunden. Die Pharmakokinetik von Dalbavancin wird am besten mit einem Drei-Kompartiment-Modell beschrieben (α - und β -Verteilungsphasen, gefolgt von einer terminalen Eliminationsphase). Somit lag die Verteilungshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$), die den größten Teil des klinisch relevanten Konzentrationszeitprofils bildet, im Bereich von 5 bis 7 Tagen und ist konsistent mit der einmal wöchentlichen Dosierung.

Die folgende Tabelle 2 zeigt die erwarteten pharmakokinetischen Parameter nach zwei Dosen bzw. einer Dosis.

Tabelle 2

Mittelwert (SD) der pharmakokinetischen Parameter von Dalbavancin unter Verwendung der populationsbasierten PK-Analyse¹

Parameter	Zwei Dosen²	Einzeldosis³
C_{\max} (mg/L)	Tag 1: 281 (52) Tag 8: 141 (26)	Tag 1: 411 (86)
$AUC_{0-\text{Day}14}$ (mg•h/L)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

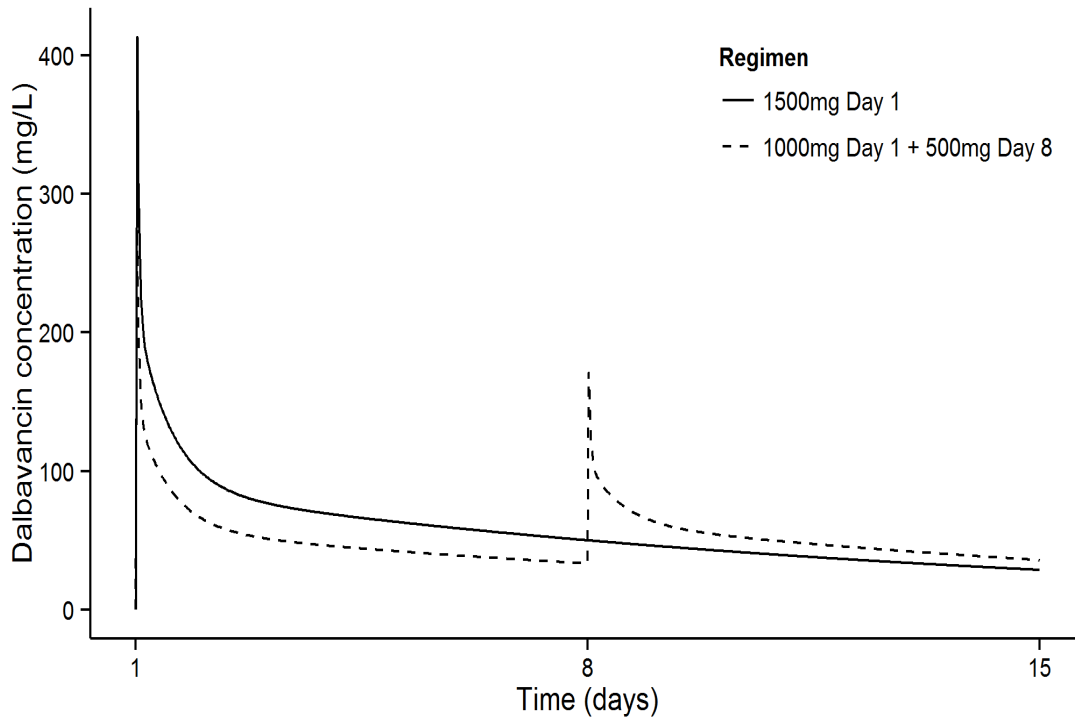
¹ Quelle: DAL-MS-01.

² 1000 mg an Tag 1 + 500 mg an Tag 8; Probanden von Studie DUR001-303 mit auswertbarer PK-Probe.

³ 1500 mg; Probanden von Studie DUR001-303 mit auswertbarer PK-Probe.

Die Dalbavancin-Plasmakonzentrationszeit nach zwei Dosen bzw. einer Dosis ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1. Dalbavancin-Konzentrationen im Plasma gegenüber der Zeit bei einem typischen ABSSSI-Patienten (Simulation auf Basis eines bevölkerungsbezogenen Pharmakokinetikmodells) für die Verabreichung als Einmaldosis und als zwei Dosen.



Verteilung

Die Clearance und das Verteilungsvolumen im stationären Zustand sind zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Infektionen vergleichbar. Das Verteilungsvolumen im stationären Zustand war ähnlich dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen. Dalbavancin ist reversibel an menschliche Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Die Plasmaproteinbindung von Dalbavancin beträgt 93 % und wird nicht in Abhängigkeit der Wirkstoffkonzentration, Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz verändert. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 1000 mg bei gesunden Probanden betrug der AUC in der Hautblasenflüssigkeit (gebundenes und ungebundenes Dalbavancin) ca. 60 % des Plasma-AUC an Tag 7 nach der Dosis.

Biotransformation

Im menschlichen Plasma wurden keine signifikanten Mengen von Metaboliten festgestellt. Die Metaboliten Hydroxy-Dalbavancin und Mannosyl-Aglykon wurden im Urin nachgewiesen (< 25 % der verabreichten Dosis). Die Stoffwechselwege, die für die Bildung dieser Metaboliten verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert; jedoch sind aufgrund des relativ geringen Beitrags des Metabolismus zur Gesamtelimination von Dalbavancin keine Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln durch Hemmung oder Induktion des Metabolismus von Dalbavancin zu erwarten. Hydroxy-Dalbavancin und Mannosyl-Aglykon zeigen gegenüber Dalbavancin deutlich geringere antibakterielle Wirkungen.

Elimination

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1000 mg bei gesunden Probanden wurden durchschnittlich 19 % bis 33 % der verabreichten Dalbavancin-Dosis als Dalbavancin und 8 % bis 12 % als Metaboliten-Hydroxy-Dalbavancin im Urin ausgeschieden. Etwa 20 % der verabreichten Dosis wurden in den Fäzes ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Dalbavancin wurde bei 28 Probanden mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen und bei 15 übereinstimmenden Kontrollprobanden mit normaler Nierenfunktion untersucht. Nach einer Einzeldosis von 500 mg oder 1000 mg Dalbavancin war bei Probanden mit leichter (CL_{CR} 50 - 79 ml/min), mittelschwerer (CL_{CR} 30 – 49 ml/min) und schwerer ($CL_{CR} < 30$ ml/min) Nierenfunktionsstörung die mittlere Plasma-Clearance (CL_T) um 11 %, 35 % beziehungsweise 47 % im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion verringert. Der mittlere AUC bei Probanden mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min lag ca. um das 2-Fache höher. Die klinische Bedeutung der Verringerung der mittleren Plasma- CL_T und des damit verbundenen Anstiegs des $AUC_{0-\infty}$, die in diesen Studien zur Pharmakokinetik von Dalbavancin bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung festgestellt wurden, wurde nicht nachgewiesen. Die Pharmakokinetik von Dalbavancin bei Probanden mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die eine regelmäßige Dialyse (3 Mal/Woche) erhielten, war ähnlich wie bei den Probanden mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, und weniger als 6 % der verabreichten Dosis werden nach einer 3-stündigen Hämodialyse beseitigt. Für Dosierungsanweisungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.2.

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Dalbavancin wurde bei 17 Probanden mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz untersucht und mit 9 übereinstimmenden gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Der mittlere AUC blieb bei Probanden mit leichter Leberinsuffizienz im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion unverändert; allerdings verringerte sich bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz der mittlere AUC um 28 % beziehungsweise 31 %. Die Ursache und die klinische Bedeutung der verminderten Exposition bei Probanden mit mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz sind unbekannt. Für Dosierungsanweisungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.2.

Geschlecht

Weder bei gesunden Probanden noch bei Patienten mit Infektionen wurden klinisch signifikante geschlechtsbedingte Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Dalbavancin beobachtet. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung empfiehlt sich nicht.

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Dalbavancin änderte sich mit dem Alter nicht signifikant; daher ist eine altersspezifische Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Erfahrungen mit Dalbavancin bei älteren Menschen sind eingeschränkt: 276 Patienten ≥ 75 Jahre wurden in klinische Studien der Phasen 2/3 eingeschlossen, von denen 173 Dalbavancin erhielten. Es wurden Patienten im Alter von bis zu 93 Jahren in klinische Studien aufgenommen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xydalba bei Kindern im Alter von der Geburt bis 18 Jahren wurden noch nicht nachgewiesen.

Insgesamt wurden bei 10 pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren, die rückgängige Infektionen hatten, Einzeldosen von entweder 1000 mg Dalbavancin (Körpergewicht ≥ 60 kg) oder 15 mg/kg Dalbavancin (Körpergewicht < 60 kg) verabreicht.

Mittlere Plasma-Expositionen für Dalbavancin basierend auf AUC_{inf} (17.495 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und 16.248 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) und C_{max} (212 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und 191 $\mu\text{g}/\text{ml}$) waren bei der Verabreichung von 1000 mg bei pädiatrischen Probanden (12-16 Jahre) mit einem Gewicht von > 60 kg (61,9 - 105,2 kg) oder von 15 mg/kg bei pädiatrischen Probanden mit einem Gewicht von < 60 kg (47,9-58,9 kg) ähnlich. Die ersichtliche terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ war bei Dalbavancin-Dosen von 1000 mg und 15 mg/kg mit

Mittelwerten von 227 beziehungsweise 202 Stunden ähnlich. Das Sicherheitsprofil von Dalbavancin bei den Probanden zwischen 12 und 16 Jahren in dieser Studie entsprach dem beobachteten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen, die mit Dalbavancin behandelt wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Dalbavancin-Toxizität wurde nach einer täglichen intravenösen Anwendung für eine Dauer von bis zu 3 Monaten bei Ratten und Hunden untersucht. Dosisabhängige Toxizität umfasste Serumchemie und histologische Nachweise von Nieren- und Leberschäden, reduzierten Erythrozyten-Parametern und Reizung der Injektionsstelle. Nur bei Hunden wurden dosisabhängig Infusionsreaktionen, charakterisiert durch Haut-Schwellung und/oder -Rötung (nicht in Verbindung mit der Injektionsstelle), Schleimhautblässe, Salivation, Erbrechen, Sedierung und mäßige Blutdrucksenkungen und Herzfrequenzanstiege, beobachtet. Diese Infusionsreaktionen waren vorübergehend (innerhalb von 1 Stunde nach der Anwendung abgeklungen) und wurden auf Histaminfreisetzung zurückgeführt. Bei Ratten entsprach das Dalbavancin-Toxizitätsprofil bei Jungtieren demjenigen, welches zuvor bei adulten Tieren mit denselben Dosierungen (mg/kg / Tag) beobachtet wurde.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Bei Ratten zeigten sich bei Expositionen, die etwa um das 3-Fache über der klinischen Exposition lagen, verminderte Fruchtbarkeit und ein erhöhtes Auftreten von Embryo-Letalität, Reduzierungen des Fetalgewichts und der Skelettossifikation und erhöhte Neugeborenensterblichkeit. Bei Kaninchen traten Aborte in Verbindung mit maternaler Toxizität auf, wobei die Expositionen unterhalb des menschlichen Therapiebereichs lagen.

Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Dalbavancin war in einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Laktose-Monohydrat
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Natriumchlorid-Lösungen könnten eine Ausfällung verursachen und dürfen nicht zur Rekonstitution oder Verdünnung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 4 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität von Xydalba, sowohl für das rekonstituierte Konzentrat als auch für die verdünnte Lösung wurde für 48 Stunden bei ≤ 25 °C nachgewiesen. Die Gesamtdauer von der Rekonstitution bis zur Anwendung darf 48 Stunden nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Sofern es nicht sofort verwendet wird, liegen die Zeiten und Bedingungen der Aufbewahrung des angebrochenen

Arzneimittels vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Für Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

48-ml-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (Typ-I-Glas) mit Elastomer-Stopfen und grüner Flip-Off-Kappe.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Xydalba muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und anschließend mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden.

Die Xydalba-Durchstechflaschen sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung

Für die Rekonstitution und Verdünnung von Xydalba müssen aseptische Bedingungen eingehalten werden.

1. Der Inhalt jeder Durchstechflasche muss rekonstituiert werden, indem langsam 25 ml Wasser für Injektionszwecke zugegeben werden.
2. **Nicht schütteln.** Um ein Aufschäumen zu verhindern, die Durchstechflasche abwechselnd vorsichtig schwenken und umdrehen, bis deren Inhalt vollständig gelöst ist. Die Rekonstitutionszeit kann bis zu 5 Minuten betragen.
3. Das rekonstituierte Konzentrat in der Durchstechflasche enthält 20 mg/ml Dalbavancin.
4. Das rekonstituierte Konzentrat muss eine klare, farblose bis gelbe Lösung und frei von sichtbaren Partikeln sein.
5. Das rekonstituierte Konzentrat muss weiter mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden.
6. Zum Verdünnen muss das entsprechende Volumen von 20 mg/ml-Konzentrat von der Durchstechflasche in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsflasche, die 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung enthält, übertragen werden. Zum Beispiel: 25 ml des Konzentrats enthalten 500 mg Dalbavancin.
7. Nach der Verdünnung muss die Infusionslösung eine endgültige Konzentration von 1 bis 5 mg/ml Dalbavancin aufweisen
8. Die Infusionslösung muss eine klare, farblose bis gelbe Lösung und frei von sichtbaren Partikeln sein.
9. Wenn Schwebstoffe oder eine Verfärbung festgestellt werden, muss die Lösung entsorgt werden.

Xydalba darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen gemischt werden. Lösungen mit Natriumchlorid können eine Ausfällung verursachen und dürfen NICHT zur

Rekonstitution oder Verdünnung verwendet werden. Die Kompatibilität des rekonstituierten Xydalba-Konzentrats wurde nur mit einer 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung nachgewiesen.

Entsorgung

Nicht-verwendete Reste der rekonstituierten Lösung entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/986/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Danach muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen regelmäßige, aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Produkts im Einklang mit den Anforderungen in der EURD-Liste unter Artikel 107c(7) der Richtlinie 2001/83/EG, veröffentlicht im europäischen Internetportal für Arzneimittel, einreichen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Wenn die Termine für die Einreichung eines regelmäßigen, aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts und die Aktualisierung eines RMP zusammenfallen, können sie gleichzeitig eingereicht werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dalbavancin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Dalbavancin-Hydrochlorid äquivalent zu 500 mg Dalbavancin.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Dalbavancin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (E421),
Laktose-Monohydrat,
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Einstellung)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Nur für den einmaligen Gebrauch

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/986/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat
Dalbavancin
intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xydalba 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dalbavancin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xydalba und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Ihnen Xydalba gegeben wird?
3. Wie wird Ihnen Xydalba gegeben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xydalba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xydalba und wofür wird es angewendet?

Xydalba enthält den Wirkstoff Dalbavancin, ein **Antibiotikum** aus der Glykopeptid-Gruppe.

Xydalba wird bei **Erwachsenen für die Behandlung von Infektionen der Haut oder der unter der Haut liegenden Gewebeschichten** angewendet.

Xydalba wirkt, indem es bestimmte Bakterien abtötet, die schwere Infektionen verursachen können. Es tötet diese Bakterien ab, indem es die Bildung der Bakterienzellwände stört.

Wenn Ihre Infektion durch unterschiedliche Bakterien verursacht ist, kann Ihr Arzt Sie neben Xydalba noch mit weiteren Antibiotika behandeln.

2. Was müssen Sie beachten, bevor Ihnen Xydalba gegeben wird?

Xydalba darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dalbavancin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Xydalba gegeben wird:

- Wenn Sie **Nierenprobleme** haben oder hatten. Je nach Zustand Ihrer Nieren könnte Ihr Arzt die Dosis reduzieren müssen.
- Wenn Sie an **Durchfall** leiden oder zuvor an Durchfall gelitten haben, als Sie mit Antibiotika behandelt wurden.

- Wenn Sie gegen andere Antibiotika wie Vancomycin oder Teicoplanin **allergisch** sind.

Durchfall während oder nach der Behandlung

Bitte informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn bei Ihnen **während** oder **nach** der Behandlung **Durchfall** auftritt. Nehmen Sie keinerlei Arzneimittel gegen Ihren Durchfall, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt abzusprechen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Intravenöse Infusionen mit diesen Arten von Antibiotika können eine Rötung des Oberkörpers, Nesselsucht, Juckreiz und/oder Hautausschläge verursachen. Sollte diese Art von Reaktionen bei Ihnen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, die Infusion zu stoppen oder zu verlangsamen.

Andere Infektionen

Die Anwendung von Antibiotika ermöglicht manchmal die Entwicklung einer neuen und andersartigen Infektion. Wenn dies der Fall sein sollte, informieren Sie Ihren Arzt. Dieser wird über das weitere Vorgehen entscheiden.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Die Anwendung von Xydalba bei Kindern unter 18 Jahren wurde noch nicht untersucht.

Anwendung von Xydalba zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Xydalba wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Dies liegt daran, dass nicht bekannt ist, welche Auswirkungen es auf ein ungeborenes Kind haben könnte. Bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob Xydalba bei Ihnen angewendet wird.

Es ist nicht bekannt, ob Xydalba beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Ihr Kind stillen. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob bei Ihnen Xydalba angewendet wird. Wenn Ihnen Xydalba gegeben wird, sollten Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xydalba kann Schwindel verursachen. Beim Lenken eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, nachdem Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wurde.

Xydalba enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie wird Ihnen Xydalba gegeben?

Xydalba wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben.

Xydalba wird als Einzeldosis von 1500 mg oder in zwei Dosen im Abstand von einer Woche gegeben: 1000 mg an Tag 1 und 500 mg an Tag 8.

Xydalba wird Ihnen durch einen Tropf 30 Minuten lang über eine Vene (intravenös) direkt in Ihren Blutstrom gegeben.

Patienten mit chronischen Nierenproblemen

Wenn Sie an chronischen Nierenproblemen leiden, könnte Ihr Arzt entscheiden, die Dosis zu reduzieren.

Wenn Sie eine größere Menge von Xydalba erhalten haben, als Sie sollten

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie befürchten, dass Ihnen zu viel Xydalba verabreicht wurde.

Wenn Sie eine Dosis von Xydalba verpassen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie befürchten, dass Sie die zweite Dosis nicht erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Beschwerden bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend medizinische Hilfe:

- **Plötzliches Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge; schwerer Hautausschlag; Juckreiz; Engegefühl im Hals oder Rachen; Blutdruckabfall; Schluckbeschwerden und/oder Atembeschwerden.** Diese können Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion und lebensbedrohlich sein. Diese schwerwiegende Reaktion wurde als eine seltene Nebenwirkung gemeldet. Dies kann bei bis zu 1 von 1000 behandelten Personen auftreten.
- **Bauchschmerzen (Magenschmerzen) und/oder wässriger Durchfall.** Die Beschwerden können sich verschlimmern oder nicht abklingen und der Stuhlgang kann Blut oder Schleim enthalten. Dies können Anzeichen einer Darminfektion sein. In diesem Fall sollten Sie **keine** Arzneimittel einnehmen, die die Darmbewegung hemmen oder verlangsamen. Darminfektion wurde als eine gelegentliche Nebenwirkung gemeldet. Dies kann bei bis zu 1 von 100 behandelten Personen auftreten.
- **Veränderungen des Hörvermögens.** Dies wurde bei einem ähnlichen Arzneimittel als eine Nebenwirkung gemeldet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Nachfolgend sind andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Xydalba gemeldet wurden, aufgeführt.

Wenn Sie irgendwelche der folgenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal:

Häufig - kann bei bis zu 1 von 10 behandelten Personen auftreten:

- Kopfschmerz
- Übelkeit
- Durchfall

Gelegentlich - kann bei bis zu 1 von 100 behandelten Personen auftreten:

- Vaginalinfektionen, Pilzinfektionen, Mundsoor
- Harnwegsinfektionen
- Anämie (verringerte Zahl der roten Blutkörperchen), hohe Zahl der Blutplättchen (Thrombozytose), erhöhte Zahl von einer Art weißer Blutkörperchen, genannt Eosinophilen, (Eosinophilie), geringe Zahl von anderen Arten weißer Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie)
- Veränderungen bei anderen Bluttests
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Verändertes Geschmackempfinden
- Entzündung und Schwellung der Oberflächenadern, Rötung
- Husten
- Bauchschmerzen und Bauchbeschwerden, Verdauungsstörungen, Verstopfung
- Veränderte Leberfunktionswerte
- Zunahme der alkalischen Phosphatase (ein im Körper vorhandenes Enzym)
- Juckreiz, Nesselsucht
- Juckreiz im Genitalbereich (Frauen)
- Schmerzen, Rötung oder Schwellung an der Infusionsstelle
- Hitzegefühl
- Anstieg von Gamma-Glutamyltransferase (ein Enzym, das von der Leber und anderen Körpergeweben produziert wird) im Blut
- Hautausschlag
- Erbrechen

Selten - kann bei bis zu 1 von 1000 behandelten Personen auftreten:

- Atembeschwerden (Bronchospasmus)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem (gemäß Anhang V) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

5. Wie ist Xydalba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach "Verw. bis" angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnet in der Originalverpackung: Es sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

Die zubereitete Xydalba-Infusionslösung darf nicht verwendet werden, wenn irgendwelche Partikel vorhanden sind oder die Lösung trüb ist.

Xydalba ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xydalba enthält ?

- Der Wirkstoff ist Dalbavancin. Jede Durchstechflasche enthält Dalbavancin-Hydrochlorid äquivalent zu 500 mg Dalbavancin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Lactose-Monohydrat, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (nur zur pH-Einstellung).

Wie Xydalba aussieht und Inhalt der Packung

Das Xydalba-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in einer 48-ml-Durchstechflasche aus Glas mit grüner Flip-Off-Kappe enthalten. Die Durchstechflasche enthält weißes bis blassgelbes Pulver.

Es ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lettland/Lietuva

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

Bulgarien/България

Анджелини Фарма България ЕООД
бул. Асен Йорданов 10
BG-София 1592

Luxembourg/Luxemburg

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

Тел.: + 359 2 975 1395

office@angelini.bg

Tschechische Republik/Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Páteřní 1216/7

CZ-635 00 Brno

Tel: + 420 546 123 111

info@angelini.cz

Dänemark/Danmark

Cardiome UK Limited

Tlf: +45 8082 6022

Deutschland

Cardiome UK Limited

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

Estland/Eesti

Lorenzo Pharma OÜ

Koidu str. 20-19

EE-10136 Tallinn

Tel: + 372 604 1669

Griechenland/Ελλάδα

ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE

ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας

GR-14564 Νέα Κηφισιά

Τηλ: + 30 210 626 9200

info@angelinipharma.gr

Spanien/España

Angelini Farmacèutica S.A.

C. Osi, 7

E-08034 Barcelona

Tel: + 34 93 253 4500

Frankreich/France

CORREVIO

Tél: +33 (0)1 77 68 89 17

Kroatien/Hrvatska

Angelini Pharma Österreich GmbH, Podružnica,
za promidžbu Zagreb

Hektorovićevo 2/5

HR-10000 Zagreb

Tel: + 385 1 644 8232

Irland/Ireland

Cardiome UK Limited

Tel: +41 848 00 79 70

Ungarn/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

Niederlande/Nederland

Cardiome UK Limited

Tel: +31 (0)20 808 32 06

Norwegen/Norge

Cardiome UK Limited

Tlf: +41 848 00 79 70

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

Brigittenauer Lände 50-54

1200 Wien

Tel: + 43 5 9606 0

office@angelini.at

Polen/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

Rumänien/România

Angelini Pharmaceuticals România SRL

Str. Drumea Rădulescu, Nr. 52, Sector 4

RO-București 040336

Tel: + 40 21 331 6767

office@angelini.ro

Slowenien/Slovenija

Angelini Pharma d.o.o.

Koprška ulica 108 A

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 1 544 65 79
info@angelini.si

Island/Ísland

Cardiome UK Limited
Sími: +41 848 00 79 70

Slowakische Republik/Slovenská republika

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

Italien/Italia

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

Finnland/Suomi/Finland

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

Zypern/Κύπρος

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

Schweden/Sverige

Cardiome UK Limited
Tel: +46 (0)8 408 38440

Lettland/Latvija

SIA Livorno Pharma
Vīlandes str. 17-1
LV-1010 Riga
Tel: + 371 6721 1124

Großbritannien/United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die nachfolgenden Informationen sind ausschließlich für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Vor der Verschreibung bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beachten.

Xydalba muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und anschließend mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden.

Die Xydalba-Durchstechflaschen sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung

Für die Rekonstitution und Verdünnung von Xydalba müssen aseptische Bedingungen eingehalten werden.

1. Der Inhalt jeder Durchstechflasche muss rekonstituiert werden, indem langsam 25 ml Wasser für Injektionszwecke zugegeben werden.
2. **Nicht schütteln.** Um ein Aufschäumen zu verhindern, die Durchstechflasche abwechselnd vorsichtig schwenken und umdrehen, bis deren Inhalt vollständig gelöst ist. Die Rekonstitutionszeit kann bis zu 5 Minuten betragen.
3. Das rekonstituierte Konzentrat in der Durchstechflasche enthält 20 mg/ml Dalbavancin.
4. Das rekonstituierte Konzentrat muss eine klare, farblose bis gelbe Lösung und frei von sichtbaren Partikeln sein.
5. Das rekonstituierte Konzentrat muss weiter mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung verdünnt werden.
6. Zum Verdünnen muss das entsprechende Volumen von 20 mg/ml-Konzentrat aus der Durchstechflasche in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsflasche, die 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung enthält, übertragen werden. Zum Beispiel: 25 ml des Konzentrats enthalten 500 mg Dalbavancin.
7. Nach der Verdünnung muss die Infusionslösung eine endgültige Konzentration von 1 bis 5 mg/ml Dalbavancin aufweisen
8. Die Infusionslösung muss eine klare, farblose bis gelbe Lösung und frei von sichtbaren Partikeln sein.
9. Wenn Schwebstoffe oder eine Verfärbung festgestellt werden, muss die Lösung entsorgt werden.

Xydalba darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen gemischt werden. Lösungen mit Natriumchlorid könnten eine Ausfällung verursachen und dürfen NICHT zur Rekonstitution oder Verdünnung verwendet werden. Die Kompatibilität des rekonstituierten Xydalba-Konzentrats wurde nur mit einer 50 mg/ml Glucose-Infusionslösung nachgewiesen.

Entsorgung

Nicht-verwendete Reste der rekonstituierten Lösung entsorgen.

Nicht-verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen entsprechend den nationalen Vorschriften entsorgt werden.