

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xydalba 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää dalbavansiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mg:aa dalbavansiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg dalbavansiinia.

Laimennetun infuusionesteen lopullisen dalbavansiinipitoisuuden on oltava 1-5 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xydalba on tarkoitettu ihon ja ihorakenteiden akuutin bakteeri-infektion (ABSSSI) hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset ohjeet koskien bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos ja hoidon kesto aikuisille

Dalbavansiinin suositeltu annos aikuispotilaille, joilla on ihon tai ihorakenteiden akuutteja bakteeri-infektioita, on 1 500 mg, joka annetaan joko 1 500 mg:n kertainfuusiona tai kahtena annoksena: 1 000 mg ja viikon kuluttua tästä 500 mg (ks. kohta 5.1 ja 5.2).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 –79 ml/min). Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, jotka käyvät säännöllisessä hoitosuunnitelman mukaisessa hemodialyysissä (3 kertaa/viikko), ja dalbavansiinia voidaan antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka eivät käy säännöllisessä hoitosuunnitelman mukaisessa hemodialyysissa, dalbavansiinin suositeltu annos on pienennettävä joko 1 000 mg:aan, joka annetaan kertainfuusiona, tai 750 mg:aan, jonka jälkeen viikon kuluttua annetaan 375 mg (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Dalbavansiiniannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dalbavansiinia potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B ja C), koska tietoja sopivan annostuksen määrittämiseksi ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dalbavansiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa (vastasyntyneistä < 18 vuoden ikäisiin) ei ole vielä varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Antotapa

Laskimoon

Xydalba on saatettava käyttövalmiiksi ja edelleen laimennettava ennen sen antamista infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana. Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Xydalba-valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille glykopeptideille, sillä ristiylherkkyyttä saattaa esiintyä. Jos potilaalle ilmaantuu allerginen reaktio Xydalba-valmisteelle, antaminen on lopetettava ja allergisen reaktion asianmukainen hoito aloitettava.

Clostridium difficile -bakteeriin liittyvä ripuli

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkia antibiootteja käytettäessä, ja vaikeusasteeltaan ne voivat vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi koliitin mahdollisuus on syytä ottaa huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia dalbavansiinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällaisessa tapauksessa on harkittava dalbavansiinihoidon lopettamista ja tukitoimenpiteitä sekä spesifisen *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista. Näitä potilaita ei saa koskaan hoitaa peristaltiikkaa lamaavilla lääkevalmisteilla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Xydalba on annettava infuusiona laskimoon, ja infuusion kokonaiskeston on oltava 30 minuuttia, jotta infuusioon liittyvien reaktioiden riski jää mahdollisimman pieneksi. Glykopeptidejä sisältävien bakteerilääkkeiden nopea infuusio laskimoon voi aiheuttaa ns. ”punaniskaoireyhtymää” (”red man syndrome”) muistuttavia reaktioita, kuten ylävartalon punoitusta, nokkosihottumaa, kutinaa ja/tai ihottumaa. Nämä reaktiot voivat loppua, kun infuusio lopetetaan tai sitä hidastetaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa dalbavansiinin tehosta ja turvallisuudesta potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, on niukasti. Simulaatioiden perusteella annoksen muuttaminen on tarpeen kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka eivät saa säännöllistä hemodialyysihoidoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Seka-infektiot

Seka-infektioissa, joissa potilaalla epäillään olevan gramnegatiivisia bakteereja, hänelle on annettava myös sopivaa gramnegatiivisiin bakteereihin kohdistuvaa bakteerilääkettä tai -lääkkeitä (ks. kohta 5.1).

Ei-herkät organismit

Antibioottien käyttö saattaa edistää ei-herkkien mikrobien liikakasvua. Jos superinfektio kehittyy hoidon aikana, asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Kliinisten tietojen rajallisuus

Saatavilla on vain vähän tietoa yli kahtena annoksena (viikon välein) annetun dalbavansiinin turvallisuudesta ja tehosta. Tärkeimmissä ihon ja ihorakenteiden akuuttien bakteeri-infektioiden tutkimuksissa hoidettuja infektioityyppejä olivat vain seuraavat: selluliitti/ruusu, absessit ja haava-infektiot. Dalbavansiinin käyttämisestä vaikeasti immuunipuutteisten potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reseptorien seulontatutkimuksesta *in vitro* saadut tulokset eivät viittaa todennäköiseen yhteisvaikutukseen muiden terapeuttisten kohteiden kanssa eivätkä kliinisesti relevanttien farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuuteen (ks. kohta 5.1).

Dalbavansiinilla ei ole tehty kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia.

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus dalbavansiinin farmakokinetiikkaan

Dalbavansiini ei metaboloitu CYP-entsyymien kautta *in vitro*, joten samanaikaisesti annetut CYP:n indusorit tai estäjät eivät todennäköisesti vaikuta dalbavansiinin farmakokinetiikkaan.

Ei tiedetä, onko dalbavansiini maksakertymän ja effluksikuljetusproteiinien substraatti. Samanaikainen antaminen näiden kuljettajaproteiinien estäjien kanssa saattaa lisätä altistusta dalbavansiinille. Esimerkkejä tällaisista kuljettajaproteiinien estäjistä ovat tehostetut proteaasin estäjät, verapamiili, kinidiini, itrakonatsoli, klaritromysiini ja siklosporiini.

Dalbavansiinin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Dalbavansiinin yhteisvaikutuspotentiaali CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa on odotettavasti pieni, sillä se ei ole CYP-entsyymien estäjä eikä indusori *in vitro*. Tietoja dalbavansiinista CYP2C8:n estäjänä ei ole.

Ei tiedetä, onko dalbavansiini kuljettajaproteiinien estäjä. Lisääntynyttä altistusta sellaisten kuljettajaproteiinien substraateille, jotka ovat herkkiä kuljettajaproteiinien estetyille aktiivisuudelle, kuten statiineille ja digoksiinille, ei voida sulkea pois, jos niitä annetaan yhdessä dalbavansiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dalbavansiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Xydalba-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dalbavansiini ihmisen rintamaitoon. Dalbavansiini erittyy kuitenkin imettävien rottien maitoon ja saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon. Dalbavansiini ei imeydy suun kautta hyvin; vaikutusta rintamaitoa saavan imeväisen maha-suolikanavan flooraan tai suun flooraan ei kuitenkaan voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai jatketaanko sitä tai lopetetaanko Xydalba-hoito vai jatketaanko sitä, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xydalba-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska pienellä määrällä potilaita on raportoitu heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

2 473 potilasta sai dalbavansiinia faasin 2/3 kliinisissä tutkimuksissa joko 1 500 mg kerta-infusiona tai 1 000 mg ja viikon kuluttua 500 mg. Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi 1 prosentilla dalbavansiinilla hoidetuista potilaista, olivat pahoinvointi (2,4 %), ripuli (1,9 %) ja päänsärky (1,3 %). Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Dalbavansiinin faasin 2/3 kliinisissä tutkimuksissa on havaittu seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määriteltä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, virtsatieinfektio, sieni-infektio, <i>Clostridium difficile</i> -koliitti, suun kandidiaasi	
Veri ja imukudos		anemia, trombosytoosi, eosinofilia, leukosytopenia, neutropenia	
Immuunijärjestelmä			anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahalun väheneminen	
Psyykkiset häiriöt		unettomuus	
Hermosto	päänsärky	dysgeusia, heitehuimaus	
Verisuonisto		punoitus (flushing), flebiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä	bronkospasmi

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ripuli	ummetus, vatsakipu, dyspepsia, vatsavaivat, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudος		kutina, nokkosihottuma, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat		ulkosynnyttimien ja emättimen kutina	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		infuusioon liittyvät reaktiot	
Tutkimukset		suurentunut veren laktaattidehydrogenaasiarvo, suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut veren virtsahappopitoisuus, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, suurentuneet transaminaasiarvot, suurentunut veren AFOS-arvo, suurentunut verihiutaleiden määrä, ruumiinlämmön kohoaminen, suurentuneet maksan entsyymiärvot, suurentunut glutamyyli transferaasiarvo	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Farmakologiseen ryhmään liittyvät haittavaikutukset

Ototoksisuus on liitetty glykopeptidien (vankomysiinin ja teikoplaniinin) käyttöön; samanaikaisesti ototoksisella lääkkeellä, kuten aminoglykosidilla, hoidetuilla potilailla riski voi olla suurentunut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dalbavansiinin yliannostuksen hoidosta ei ole saatavissa erityistä tietoa, koska kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta. Faasin 1 tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 1 500 mg:n kerta-annoksia ja 4 500 mg:n kumulatiivisia annoksia korkeintaan 8 viikon jakson aikana. Merkkejä toksisuudesta ei havaittu, eivätkä laboratoriotulokset antaneet aiheutta kliinisiin toimenpiteisiin. Faasin 3 tutkimuksissa potilaille on annettu enintään 1 500 mg:n kerta-annoksia.

Dalbavansiinin yliannostuksen hoito koostuu seurannasta ja yleisistä tukitoimenpiteistä. Vaikka saatavilla ei ole tietoja erityisesti hemodialyysin käytöstä yliannostuksen hoidossa, on huomioitava, että eräissä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä faasin 1 tutkimuksessa alle 6 % suositellusta dalbavansiiniannoksesta oli poistunut 3 tunnin hemodialyysin jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, peptidoglykaanibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XA04.

Vaikutusmekanismi

Dalbavansiini on bakterisidinen lipoglykopeptidi.

Se vaikuttaa sille herkkiin grampositiivisiin bakteereihin estämällä soluseinämän synteesiä: se sitoutuu

kantapeptidin terminaaliseen D-alanyyli-D-alaniiniin soluseinämän naskentissa peptidoglykaanissa estäen disakkaridin alayksiköitä muodostamasta ristisidoksia (transpeptidaatio ja transglykosylaatio), mikä johtaa bakteerisolujen kuolemaan.

Resistenssimekanismi

Kaikki gramnegatiiviset bakteerit ovat luontaisesti resistenttejä dalbavansiinille.

Staphylococcus- ja *Enterococcus*-lajien dalbavansiiniresistenssiin vaikuttaa välillisesti VanA-geenityyppi, joka saa aikaan kohdepeptidin modifikaation naskentissa soluseinämässä.

In vitro -tutkimusten perusteella muut vankomysiinin resistenssigeenien luokat eivät vaikuta dalbavansiinin aktiivisuuteen.

Dalbavansiinin MIC-arvot ovat suurempia vankomysiiniherkkyydeltään alentuneilla stafylokokkeilla (VISA) kuin vankomysiinille täysin herkällä kannoilla. Jos ne isolaatit, joilla on suuremmat dalbavansiinin MIC-arvot, edustavat stabiileja fenotyyppejä ja korreloivat muiden glykopeptidien resistenssin kanssa, todennäköinen mekanismi olisi glykopeptidikohteiden määrän kasvu naskentissa peptidoglykaanissa.

Dalbavansiinin ja muiden antibioottiryhmien välillä ei havaittu ristiresistenssiä *in vitro* -tutkimuksissa. Metisilliiniresistenssillä ei ole vaikutusta dalbavansiinin aktiivisuuteen.

Yhteisvaikutukset muiden bakteerilääkkeiden kanssa

In vitro -tutkimuksissa ei ole havaittu antagonismia dalbavansiinin ja muiden yleisesti käytettävien antibioottien (eli kefepiimin, keftatsidiimin, keftriaksonin, imipeneemin, meropeneemin, amikasiinin, atstreonaamin, siprofloksasiinin, piperasilliinin/tatsobaktaamin ja trimetopriimin/sulfametoksatsolin) välillä, kun niitä on testattu 12:ta gramnegatiivista patogeenilajia vastaan (ks. kohta 4.5).

Herkkyydestauksen raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) herkkyysteille asettamat raja-arvot pienimmälle bakteerin kasvua estävälle pitoisuudelle (MIC) ovat seuraavat:

- *Staphylococcus*-lajit: herkkä 0,125 mg/l; resistentti > 0,125 mg/l
- beetahemolyyttiset streptokokit, ryhmät A, B, C, G: herkkä 0,125 mg/l; resistentti > 0,125 mg/l
- viridans-ryhmän streptokokit (vain *Streptococcus anginosus* -ryhmä): herkkä 0,125 mg/l; resistentti > 0,125 mg/l.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Bakterisidinen aktiivisuus stafylokokkeja vastaan *in vitro* on aikariippuvainen dalbavansiinin seerumipitoisuuksilla, jotka vastaavat ihmisiltä mitattua seerumipitoisuutta käytettäessä suositeltua annosta. Dalbavansiinin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan *in vivo* -suhdetta *S. aureus* -lajin osalta tutkittiin käyttäen neutropeenista eläininfektioimallia. Se osoitti, että pesäkkeitä muodostavien yksiköiden (CFU) log₁₀-arvon nettovähentymä oli suurin silloin, kun suurempia annoksia annettiin harvemmin.

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Teho ihon ja ihorakenteiden akuutteja bakteeri-infektioita (ABSSSI) aiheuttavia dalbavansiinille herkkiä patogeeneja vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* -ryhmä (mukaan lukien *S. anginosus*, *S. intermedius* ja

S. constellatus)

Antibakteerinen aktiivisuus muita relevantteja patogeeneja vastaan

Kliinistä tehoa seuraavia patogeeneja vastaan ei ole osoitettu, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä dalbavansiinille hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

- ryhmän G streptokokit
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus*-lajit.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xydalba-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa käyttöaiheessa ihon ja ihorakenteiden akuutit bakteeri-infektiot (ks. kohdat 4.2 ja 5.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa on luonnehdittu terveillä tutkittavilla, potilailla ja erityisryhmillä. Systeemiset altistukset dalbavansiinille ovat annosriippuvaisia 140–1 120 mg:n kerta-annosten jälkeen, mikä osoittaa dalbavansiinin lineaarisen farmakokinetiikan. Dalbavansiinin kumuloitumista ei havaittu terveillä aikuisilla sen jälkeen kun heille oli annettu toistuvasti laskimonsisäisiä infuusioita kerran viikossa enintään 8 viikon ajan (1 000 mg päivänä 1, minkä jälkeen annettiin enintään 7 viikottaista 500 mg:n annosta).

Keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 372 tuntia (vaihteluväli 333–405 tuntia). Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa voidaan parhaiten kuvata kolmitilamallilla (- ja - jakautumisvaiheet, jota seuraa terminaalinen eliminaatiovaihe). Jakautumisen puoliintumisaika ($t_{1/2}$), joka muodostaa suurimman osan kliinisesti relevantista pitoisuus-aikaprofiilista, vaihteli 5 vuorokaudesta 7 vuorokauteen ja on yhdenmukainen kerran viikossa suoritettujen annostelun kanssa.

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään dalbavansiinin arvioidut farmakokineettiset parametrit kahden annoksen hoidon ja kerta-annoshoidon jälkeen.

Taulukko 2

Dalbavansiinin farmakokineettisten parametrien keskiarvo (keskihajonta) farmakokineettisella populaatioanalyysillä määritettyinä¹

Parametri	Kahden annoksen hoito ²	Kerta-annoshoito ³
C_{\max} (mg/l)	Päivä 1: 281 (52) Päivä 8: 141 (26)	Päivä 1: 411 (86)
AUC_{0-14} (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

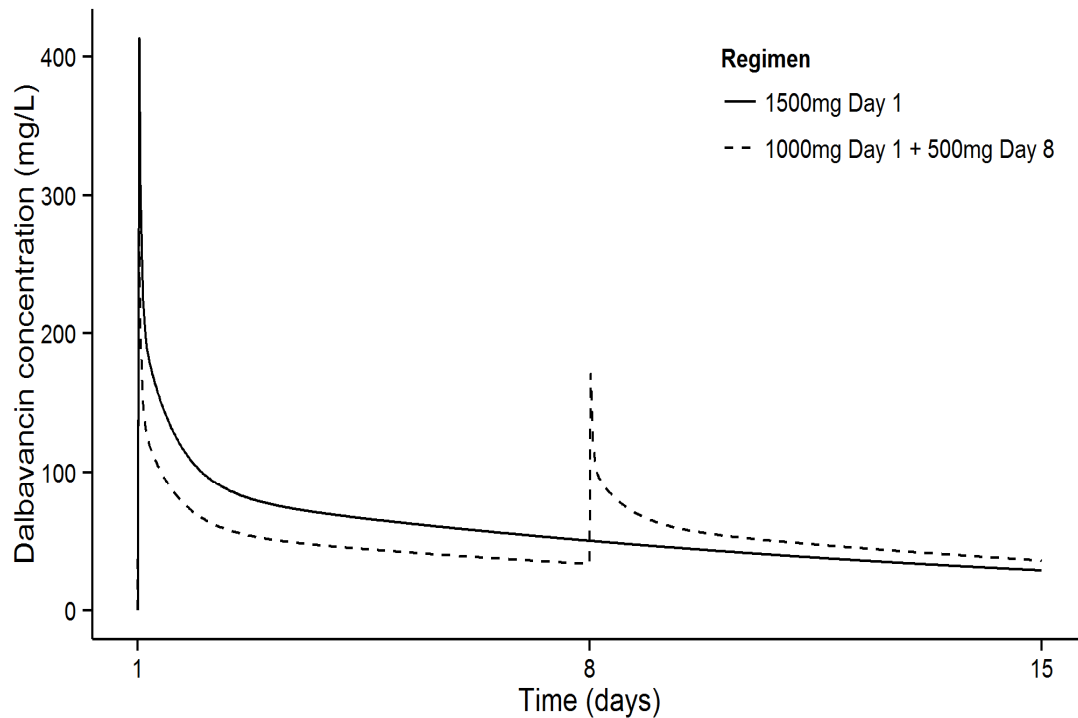
¹ Lähde: DAL-MS-01.

² 1 000 mg päivänä 1 + 500 mg päivänä 8; tutkimuksen DUR001-303 tutkittavat, joiden farmakokineettinen näyte oli arvioitavissa.

³ 1 500 mg; tutkimuksen DUR001-303 tutkittavat, joiden farmakokineettinen näyte oli arvioitavissa.

Kuvassa 1 esitetään dalbavansiinipitoisuudet plasmassa ajan funktiona kahden annoksen hoidon ja kerta-annoshoidon jälkeen.

Kuva 1. Dalbavansiinipitoisuudet plasmassa ajan funktiona tyypillisellä ihon ja ihorakenteiden akuuttia bakteri-infektiota sairastavalla potilaalla (simulaatio, jossa käytetään populaatiofarmakokineettistä mallia) sekä kerta-annoshoidossa että kahden annoksen hoidossa



Jakautuminen

Vakaan tilan puhdistuma ja jakautumistilavuus terveiden tutkittavien ja infektiopotilaiden välillä ovat vertailukelpoisia. Vakaan tilan jakautumistilavuus oli samanlainen kuin solunulkoisen nesteen tilavuus. Dalbavansiini sitoutuu palautuvasti ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Dalbavansiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 93 %, eikä se muutu lääkkeen pitoisuuden, munuaisten vajaatoiminnan tai maksan vajaatoiminnan mukaan. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin laskimoon 1 000 mg:n kerta-annos, ihon rakkulanesteen AUC-arvo kohosi (sitoutunut ja vapaa dalbavansiini) noin 60 prosenttiin verrattuna plasman AUC-arvoon annoksen jälkeisenä päivänä 7.

Biotransformaatio

Metaboliitteja ei ole havaittu merkittävässä määrin ihmisen plasmassa. Hydroksidalbavansiini- ja mannosyyliglykoninimisiä metaboliitteja on havaittu virtsassa (< 25 % annetusta annoksesta). Näiden metaboliittien tuottamisesta huolehtivia aineenvaihduntareittejä ei ole tunnistettu, mutta koska aineenvaihdunnan osuus dalbavansiinin kokonaiseliminaatiosta on suhteellisen pieni, dalbavansiinin metabolian estämisen tai induktion aiheuttamia lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Hydroksidalbavansiinin ja mannosyyliglykonin antibakteerinen aktiivisuus on huomattavasti pienempi kuin dalbavansiinin vastaava aktiivisuus.

Eliminaatio

Sen jälkeen kun terveille tutkittaville oli annettu 1 000 mg:n kerta-annos dalbavansiinia, tästä annoksesta keskimäärin 19–33 % erittyi virtsaan dalbavansiinina ja 8–12 % sen metaboliittina, hydroksidalbavansiinina. Noin 20 % annetusta annoksesta erittyi ulosteisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 28 tutkittavalla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, ja 15 vastaavalla verrokilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sen jälkeen kun 500 mg:n tai 1 000 mg:n kerta-annos dalbavansiinia oli annettu, keskimääräinen puhdistuma plasmassa (CL_T) väheni 11 %, 35 % ja 47 % lievää (CL_{CR} 50–79 ml/min), kohtalaista (CL_{CR} 30–49 ml/min) ja vaikeaa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tässä järjestyksessä, verrattuna terveisiin tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Keskimääräinen AUC-arvo oli noin 2 kertaa suurempi niillä tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min. Näissä farmakokineettisissä dalbavansiinitutkimuksissa havaittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen plasman CL_T -arvon lasku ja siihen liittyvä $AUC_{0-\infty}$ -arvon nousu, jonka kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Tutkittavilla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat säännöllisesti suunnitelman mukaista munuaisdialyysihoidoa (3 kertaa/viikko), dalbavansiinin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, ja alle 6 % annetusta annoksesta on poistunut 3 tunnin kuluttua hemodialyysistä. Annostusohjeet munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 17 tutkittavalla, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, verraten sitä 9 vastaavaan terveeseen tutkittavaan, joiden maksa toimi normaalisti. Keskimääräinen AUC ei muuttunut tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti, mutta keskimääräinen AUC-arvo laski 28 % kohtalaista ja 31 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien alentuneen altistuksen syytä tai kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annostusohjeet maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 4.2.

Sukupuoli

Dalbavansiinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja terveillä tutkittavilla eikä infektipotilailla. Annoksen muuttamista sukupuolen perusteella ei suositella.

Iäkkäät

Dalbavansiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkitsevästi iän myötä; sen vuoksi annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2). Dalbavansiinista iäkkäiden hoidossa on vain vähän kokemusta: 276 potilasta iältään ≥ 75 vuotta osallistui faasin 2/3 klinisiin tutkimuksiin; näistä 173 sai dalbavansiinia. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana enintään 93-vuotiaita potilaita.

Pediatriset potilaat

Xydalba-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa (vastasyntyneistä < 18 vuoden ikäisiin) ei ole vielä varmistettu.

Yhteensä 10 pediatriselle potilaalle, jotka olivat 12–16-vuotiaita ja joilla oli paranevia infektioita, annettiin kerta-annoksina joko 1 000 mg dalbavansiinia (potilaan paino ≥ 60 kg) tai dalbavansiinia 15 mg/kg (potilaan paino < 60 kg).

Dalbavansiinin keskimääräiset plasmapitoisuudet, perustuen AUC_{inf} -arvoihin (17 495 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 16 248 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ja C_{max} -arvoihin (212 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja 191 $\mu\text{g}/\text{ml}$), olivat samanlaiset, kun sitä oli annettu 1 000 mg:n annoksena pediatrisille potilaille (12–16-vuotiaille), joiden paino oli > 60 kg (61,9–105,2 kg) tai annoksena 15 mg/kg pediatrisille potilaille, joiden paino oli < 60 kg (47,9–58,9 kg). Ilmeinen terminaalinen $t_{1/2}$ -aika oli samanlainen dalbavansiinin annoksilla 1 000 mg ja 15 mg/kg, keskiarvojen ollessa vastaavasti 227 ja 202 tuntia. Dalbavansiinin turvallisuusprofiili 12–16-vuotiailla tutkittavilla oli tässä tutkimuksessa yhdenmukainen dalbavansiinilla hoidettujen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dalbavansiinin toksisuutta on arvioitu sen jälkeen kun valmistetta on annettu päivittäin laskimonsisäisesti noin 3 kuukauden ajan rotille ja koirille. Annoksesta riippuvaan toksisuuteen sisältyivät seerumin laboratorioarvot ja munuaisten ja maksan vaurioita osoittavat histologiset merkit, alentuneet punasoluarvot ja injektiokohdan ärsytys. Vain koirilla havaittiin annosriippuvaisesti infuusiosta johtuvia reaktioita, joista tyypillisiä olivat ihon turvotus ja/tai punoitus (ei liity injektiokohtaan), limakalvojen kalpeus, syljeneritys, oksentelu, sedaatio sekä lievä verenpaineen aleneminen ja sydämen lyöntitiheyden lisääntyminen. Nämä infuusioreaktiot olivat ohimeneviä (korjaantuivat 1 tunnin kuluessa annostelusta) ja johtuivat histamiinin vapautumisesta. Dalbavansiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli yhdenmukainen aiemmin täysikasvuisilla rotilla samansuuruisilla annoksilla (mg/kg/vrk) havaitun toksisuusprofiilin kanssa.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä teratogeenisista vaikutuksista. Kun altistukset rotilla olivat noin 3 kertaa kliinistä altistusta suurempia, havaittiin hedelmällisyyden alenemista ja alkiokuolemien ilmaantuvuuden lisääntymistä, sikiön painon ja luuston kovettumisen vähenemistä sekä vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä. Kaneilla ilmeni emon toksisuuteen liittyviä keskenmenoja altistuksen ollessa ihmisellä käytettyä terapeuttista annosaluetta pienempi.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Dalbavansiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen useissa *in vitro*- ja *in vivo* -geenitoksisuustesteissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Laktoosimonohydraatti
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Natriumkloridiliuokset voivat saada aikaan saostumista, eikä niitä saa käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen tai laimentamiseen (ks. kohta 6.6).

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai infuusioliuosten kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 4 vuotta

Xydalba-valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina sekä käyttövalmiiksi saatettuna liuoksena että laimennettuna liuoksena 48 tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa. Käyttöön liittyvä kokonaisaika käyttövalmiiksi saattamisesta antoon ei saa ylittää 48 tuntia.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen tai laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Ei saa jäätää.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöinen 48 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on elastomeerista valmistettu tulppa ja vihreä napsautuskorkki.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xydalba saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, minkä jälkeen valmiste laimennetaan 50 mg/ml:n (5-prosenttiseen) glukoosi-infuusionesteeseen.

Xydalba-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen

Xydalba-valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

1. Jokaisen injektiopullon sisältö on saatettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen hitaasti 25 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä.
2. **Ei saa ravistaa.** Vaahtoamisen välttämiseksi pyörittele välillä injektiopulloa ja kääntele sitä välillä ylösalaisin varovasti, kunnes sen sisältö on täysin liennut. Käyttövalmiiksi saattaminen voi kestää 5 minuuttia.
3. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti injektiopullossa sisältää 20 mg/ml dalbavansiinia.
4. Käyttövalmiiksi saatetun konsentraatin on oltava kirkas, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
- 5- Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti on edelleen laimennettava 50 mg/ml:n (5-prosenttisellä) glukoosi-infuusioliuksella.
6. Käyttövalmiiksi saatetun konsentraatin laimentamista varten tarvittava määrä 20 mg/ml:n konsentraattia siirretään injektiopullosta infuusionestepussiin tai -pulloon, jossa on 50 mg/ml:n (5-prosenttista) glukoosi-infuusioliuosta. Esimerkki: 25 ml konsentraattia sisältää 500 mg dalbavansiinia.
7. Laimentamisen jälkeen infuusioliuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1–5 mg/ml dalbavansiinia.
8. Infuusioliuoksen on oltava kirkas, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
9. Jos hiukkasia tai värjäytymistä havaitaan, liuos on hävitettävä.

Xydalba-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai infuusioliuosten kanssa. Natriumkloridia sisältävät liuokset voivat saada aikaan saostumista, ja niitä EI saa käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen tai laimentamiseen. Käyttövalmiiksi saatetun Xydalba-konsentraatin yhteensopivuus on varmistettu ainoastaan 50 mg/ml:n (5-prosenttisen) glukoosi-infuusioliuoksen kanssa.

Jos samalla infuusiioletkulla annetaan muita lääkkeitä Xydalba-valmisteen lisäksi, letku on huuhdeltava 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuksella aina ennen Xydalba-infuusion antoa ja sen jälkeen.

Hävittäminen

Hävitä käyttövalmiiksi saatetun liuoksen mahdollinen käyttämättä jäänyt osa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/986/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. helmikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Iso-Britannia

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400, Irlanti

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN TAI KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden velvoitteiden mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitusvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107c artiklassa 107c (7) ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvikotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xydalba 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
dalbavansiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää dalbavansiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mg:aa dalbavansiinia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg dalbavansiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421)
Laktoosimonohydraatti
Natriumhydroksidi ja/tai suolahappo (pH:n säätämiseen)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/986/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektionipullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xydalba 500 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
dalbavansiini
laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xydalba 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos dalbavansiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xydalba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Xydalmaa
3. Miten sinulle annetaan Xydalmaa
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xydalban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xydalba on ja mihin sitä käytetään

Xydalba sisältää vaikuttavana aineena dalbavansiinia, joka on glykopeptidiryhmään kuuluva **antibiootti**.

Xydalmaa käytetään **aikuisten ihoinfektioiden tai ihonalaisten kerrosten lihaskudoksen infektioiden hoitoon**.

Xydalba vaikuttaa tappamalla tiettyjä bakteereita, jotka voivat aiheuttaa vakavia infektioita. Se tappaa näitä bakteereita häiritsemällä bakteerien soluseinämien muodostumista.

Jos elimistössäsi on muitakin bakteereita, jotka ovat infektioita aiheuttajia, lääkäri saattaa määrätä sinulle hoidoksi muita antibiootteja Xydalban lisäksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Xydalmaa

Älä käytä Xydalmaa, jos olet **allerginen** dalbavansiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Xydalmaa,

- jos sinulla on tai on ollut **munuaisvaivoja**. Munuaistesi voinnista riippuen lääkärin on ehkä pienennettävä annostasi.
- jos sinulla on **ripulia** tai jos sinulla on aiemman antibioottihoidon yhteydessä ollut ripulia
- jos olet **allerginen** muille antibiooteille, kuten vankomysiinille tai teikoplaniinille.

Ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen

Jos sinulla ilmenee **ripulia** hoidon **aikana** tai sen **jälkeen**, kerro siitä lääkärille **välittömästi**. Älä ota ripulilääkkeitä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Laskimonsisäiset infuusiot, joissa annetaan tämäntyyppisiä antibiootteja, voivat aiheuttaa ylävartalon punoitusta, nokkosihottumaa, kutinaa ja/tai ihottumia. Jos sinulla ilmenee tämäntyyppisiä reaktioita, lääkäri saattaa päättää lopettaa infuusion tai hidastaa sitä.

Muut infektiot

Antibioottien käytön yhteydessä voi toisinaan päästä kehittymään uusi, erilainen infektio. Jos näin tapahtuu, kerro asiasta lääkärille. Hän päättää jatkohoidosta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Xydalban käyttöä alle 18-vuotiaille lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Xydalba

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Xydalban käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä, koska sen mahdollista vaikutusta sikiöön ei tunneta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro näistä asioista lääkärille, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, annetaanko sinulle Xydalbaa.

Ei tiedetä, kulkeutuuko Xydalba ihmisen rintamaitoon. Kysy lääkäriltä neuvoa, ennen kuin imetät lastasi. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, annetaanko sinulle Xydalbaa. Kun saat Xydalbaa, et saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xydalba saattaa aiheuttaa heitehuimausta. Ole varovainen ajaessasi tai käyttäessäsi koneita saatuaasi tätä lääkettä.

Xydalba sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten sinulle annetaan Xydalbaa

Xydalban antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Xydalba annetaan 1 500 mg:n kerta-annoksena tai kahtena annoksena viikon välein: 1 000 mg päivänä 1 ja 500 mg päivänä 8.

Xydalbaa annetaan tiputuksessa suoraan verenkiertoosi laskimon kautta (laskimonsisäisesti) 30 minuutin aikana.

Potilaat, joilla on kroonisia munuaissairauksia

Jos sinulla on kroonisia munuaissairauksia, lääkäri saattaa pienentää samaasi annosta.

Jos sinulle annetaan enemmän Xydalbaa kuin pitäisi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos olet huolestunut siitä, että sinulle on saatettu antaa liian paljon Xydalbaa.

Jos Xydalba-annos jää saamatta

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos olet huolestunut siitä, että toinen annos jää ottamatta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista, ilmoita siitä heti lääkärille, koska saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- **Huulten, kasvojen, kurkun tai kielen äkillinen turvotus; vaikea ihottuma; kutina; kiristävä tunne kurkussa; verenpaineen lasku; nielemisvaikeudet ja/tai hengitysvaikeudet.** Nämä kaikki voivat olla merkkejä yliherkkyysoireista ja voivat olla hengenvaarallisia. Tätä vaikeaa reaktiota on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena. Se voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.
- **Vatsakipu ja/tai vetinen ripuli.** Nämä oireet voivat muuttua vaikeiksi tai jatkuviksi, ja ulosteen joukossa voi olla verta tai limaa. Nämä saattavat olla merkkejä suolistoinfektioista. Tässä tilanteessa **ei pidä** ottaa lääkkeitä, jotka lopettavat suolen tyhjentymisen tai hidastavat sitä. Suolistoinfektioita on raportoitu melko harvinaisena haittavaikutuksena. Se voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta.
- **Kuulon muutokset.** Tätä on raportoitu haittavaikutuksena käytettäessä samanlaista lääkettä. Esiintymistiheyttä ei tunneta, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin:

Muita Xydalbaan liitettyjä haittavaikutuksia on lueteltu alla.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

Yleinen – voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä:

- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli.

Melko harvinainen – voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta:

- emätininfektiot, sieni-infektiot, sammas (suun hiivasieni-infektio)
- virtsatieinfektiot
- anemia (punasolujen vähyys), verihitaleiden runsaus (trombosytoosi), eosinofiilimisten valkosolujen lisääntynyt määrä veressä (eosinofilia), muuntotyyppisten valkosolujen vähyys (leukosytopenia, neutropenia)

- muutokset muissa verikokeissa
- vähentynyt ruokahalu
- univaikeudet
- heitehuimaus
- makuaistin muutos
- pintalaskimoiden tulehdus ja turvotus, punoitus
- yskä
- vatsakipu ja epämiellyttävä tunne vatsassa, ruoansulatushäiriö, ummetus
- maksan toimintakokeiden poikkeavuudet
- alkalisen fosfataasin (eräs elimistön entsyymi) lisääntyminen
- kutina, nokkosihottuma
- kutina sukupuolielimissä (naiset)
- kipu, punoitus tai turvotus paikassa, johon infuusio annettiin
- kuumotus
- gammaglutamylitransferaasin (maksan ja elimistön muiden kudosten tuottama entsyymi) pitoisuuden nousu veressä
- ihottuma
- oksentelu.

Harvinainen – voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta:

- hengitysvaikeudet (bronkospasmi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset **haittavaikutuksia**, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xydalban säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektio-pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita, jos se pidetään avaamattomana alkuperäispakkauksessa.

Valmistettua Xydalba-infusionestettä ei pidä käyttää, jos siinä on hiukkasia tai jos liuos on samea.

Xydalba on kertakäyttöinen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xydalba sisältää

- Vaikuttava aine on dalbavansiini. Yksi kuiva-aineinjektio-pullo sisältää dalbavansiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mg:aa dalbavansiinia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), laktoosimonohydraatti, suolahappo ja/tai natriumhydroksidi (vain pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskooko (-koot)

Xydalba-kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, toimitetaan lasisessa 48 ml:n injektiopullossa, jossa on vihreä napsautuskorkki. Injektiopullo sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

Se on saatavana 1 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonsaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400, Irlanti

Valmistaja

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Country Armagh BT63 5UA
Iso-Britannia

Allergan Pharmaceuticals International Ltd.,
Clonsaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400, Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgia/België/Belgique/Belgien

Correvio
Tél/Tel: +32 (0)28 08 86 20
medinfo@correvio.com

Liettua/Lietuva

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

Bulgaria/

. 10
BG- 1592
Te .: + 359 2 975 1395
office@angelini.bg

Luxemburg

Correvio
Tél/Tel: +41 848 00 79 70
medinfo@correvio.com

Tšekki/ eská republika

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

Unkari/Magyarország

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

Tanska/Danmark

Correvio
Tlf: +45 8082 6022
medinfo@correvio.com

Malta

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70
medinfo@correvio.com

Saksa/Deutschland

Correvio

Alankomaat/Nederland

Correvio

Tel: +49 (0)69 33 29 62 76
medinfo@correvio.com

Viro/Eesti

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

Kreikka/

ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE
&

A 4 &
GR-14564
: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Espanja/España

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

Ranska/France

Correvio
Tél: +33 (0)1 77 68 89 17
medinfo@correvio.com

Kroatia/Hrvatska

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

Ireland

Correvio
Tel: +41 848 00 79 70
medinfo@correvio.com

Islanti/Ísland

Correvio
Sími: +41 848 00 79 70
medinfo@correvio.com

Italia

Angelini S.p.A
Viale Amelia 70
I-00181 Roma

Tel: +31 (0)20 808 32 06
medinfo@correvio.com

Norja/Norge

Correvio
Tlf: +41 848 00 79 70
medinfo@correvio.com

Itävalta/Österreich

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

Puola/Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Podle na 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. Dr. Carol Davila, Nr. 9, Sector 5
RO-Bucure ti 050451
Tel: + 40 21 331 6767
office@angelini.ro

Slovenia/Slovenija

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

Slovakia/Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Correvio
Puh/Tel: +41 848 00 79 70
medinfo@correvio.com

Tel: + 39 06 78 0531

Kypros/
ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE
&

A 4 &
GR-14564
: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Latvia/Latvija
SIA Livorno Pharma
V landes str. 17-1
LV-1010 Riga
Tel: + 371 6721 1124

Ruotsi/Sverige
Correvio
Tel: +46 (0)8 408 38440
medinfo@correvio.com

Yhdistynyt kuningaskunta/United Kingdom
Correvio
Tel: +44 (0)203 002 8114
medinfo@correvio.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen lääkkeen määräämistä.

Xydalba saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, minkä jälkeen valmiste laimennetaan 50 mg/ml:n (5-prosenttiseen) glukoosi-infuusionesteeseen.

Xydalba-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen

Xydalba-valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

1. Jokaisen injektiopullon sisältö on saatettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen hitaasti 25 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä.
2. **Ei saa ravistaa.** Vaahtoamisen välttämiseksi pyörittele välillä injektiopulloa ja kääntele sitä välillä ylösalaisin varovasti, kunnes sen sisältö on täysin liuennut. Käyttövalmiiksi saattaminen voi kestää 5 minuuttia.
3. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti injektiopullossa sisältää 20 mg/ml dalbavansiinia.
4. Käyttövalmiiksi saatetun konsentraatin on oltava kirkas, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
5. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti on edelleen laimennettava 50 mg/ml:n (5-prosenttisellä) glukoosi-infuusioliuoksella.
6. Käyttövalmiiksi saatetun konsentraatin laimentamiseen tarvittava määrä 20 mg/ml:n konsentraattia siirretään injektiopullostani infuusionestepussiin tai -pulloon, jossa on 50 mg/ml:n (5-prosenttista) glukoosi-infuusioliuosta. Esimerkki: 25 ml konsentraattia sisältää 500 mg dalbavansiinia.
7. Laimentamisen jälkeen infuusioliuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1–5 mg/ml dalbavansiinia.
8. Infuusioliuoksen on oltava kirkas, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
9. Jos hiukkasia tai värjäytymistä havaitaan, liuos on hävitettävä.

Xydalba-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai infuusioliuosten kanssa. Natriumkloridia sisältävät liuokset voivat saada aikaan saostumista, ja niitä EI saa käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen tai laimentamiseen. Käyttövalmiiksi saatetun Xydalba-konsentraatin yhteensopivuus on varmistettu ainoastaan 50 mg/ml:n (5-prosenttisen) glukoosi-infuusioliuoksen kanssa.

Jos samalla infuusioletkulla annetaan muita lääkkeitä Xydalba-valmisteen lisäksi, letku on huuhdeltava 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuoksella aina ennen Xydalba-infuusion antoa ja sen jälkeen.

Hävittäminen

Hävitä käyttövalmiiksi saatetun liuoksen mahdollinen käyttämättä jäänyt osa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.