

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat dalbavancine hydrochloride overeenkomend met 500 mg dalbavancine.

Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg dalbavancine.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

Wit tot gebroken wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xydalba is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuren (ABSSSI) bij volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden of ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis dalbavancine is 1.500 mg, toegediend ofwel als een enkelvoudige infusie van 1.500 mg of als een dosis van 1.000 mg, één week later opgevolgd met 500 mg (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar

De aanbevolen dosering van dalbavancine is een enkelvoudige dosis van 18 mg/kg (maximaal 1.500 mg).

Zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 6 jaar

De aanbevolen dosering van dalbavancine is een enkelvoudige dosis van 22,5 mg/kg (maximaal 1.500 mg).

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Bij volwassen patiënten met een chronische nierfunctiestoornis, die een creatinineklaring van < 30 ml/min hebben en geen regelmatige hemodialyse ondergaan, moet de aanbevolen dosis worden teruggebracht naar 1.000 mg toegediend als een enkelvoudige infusie ofwel naar 750 mg één week later opgevolgd met 375 mg (zie rubriek 5.2).

Er is onvoldoende informatie om doseringsaanpassing aan te bevelen voor patiënten jonger dan 18 jaar met een creatinineklaring van lager dan 30 ml/min/1,73 m². De momenteel beschikbare informatie wordt beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dalbavancine bij kinderen < 3 maanden oud zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

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

Clostridioides (voorheen *Clostridium*) *difficile*-gerelateerde diarree

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

Reacties gerelateerd aan de infusie

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

Nierfunctiestoornis

Informatie over de werkzaamheid en veiligheid van dalbavancine bij patiënten die een creatinineklaring van < 30 ml/min hebben, is beperkt. Op basis van simulaties is een aanpassing nodig van de dosis voor volwassen patiënten met een chronische nierfunctiestoornis en een creatinineklaring van < 30 ml/min die geen regelmatige hemodialyse ondergaan (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er is onvoldoende informatie om doseringsaanpassing aan te bevelen voor patiënten jonger dan 18 jaar met een creatinineklaring van lager dan 30 ml/min/1,73 m².

Menginfecties

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

Niet-gevoelige organismen

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

Beperkingen van de klinische gegevens

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Xydalba wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het potentiële verwachte voordeel duidelijk het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In fase 2/3 klinische studies hebben 2.473 volwassen patiënten dalbavancine toegediend gekregen als een enkelvoudige infusie van óf 1.500 mg óf 1.000 mg gevolgd door 500 mg één week later.

De vaakst voorkomende bijwerkingen die bij ≥ 1 % van de patiënten die met dalbavancine werden behandeld optraden, waren: misselijkheid (2,4 %), diarree (1,9 %) en hoofdpijn (1,3 %), en deze klachten waren doorgaans licht of matig van ernst.

Overzichtstabel van bijwerkingen (tabel 1)

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

Tabel 1.

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

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Klassegerelateerde bijwerkingen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid van dalbavancine werd geëvalueerd in één klinisch fase 3-onderzoek waaraan 168 pediatrische patiënten met ABSSSI deelnamen, in de leeftijd van pasgeboren tot jonger dan 18 jaar, die werden behandeld met dalbavancine (90 patiënten behandeld met een enkelvoudige dosis dalbavancine en 78 patiënten, allen van 3 maanden of ouder, behandeld met twee doses dalbavancine). In het algemeen waren de veiligheidsbevindingen van dalbavancine bij deze pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar betreffende de behandeling van een overdosering met dalbavancine, aangezien er geen dosisbeperkende toxiciteit werd waargenomen tijdens klinische studies. In fase 1-studies zijn enkelvoudige doses van maximaal 1.500 mg en cumulatieve doses van maximaal 4.500 mg toegediend aan gezonde vrijwilligers gedurende een periode van maximaal 8 weken, waarbij geen klinisch zorgwekkende tekenen van toxiciteit of laboratoriumresultaten werden gezien.

In fase 3-studies kregen patiënten enkelvoudige doses toegediend van maximaal 1.500 mg.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Dalbavancine is een bactericide lipoglycopeptide.

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

Resistentiemechanisme

Alle gramnegatieve bacteriën hebben een inherente resistentie tegen dalbavancine.

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

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

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

Interactie met andere antibacteriële stoffen

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

Breekpunten van de gevoeligheidstesten

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

- *Staphylococcus* spp: Gevoeligheid $\leq 0,125$ mg/l; Resistentie $> 0,125$ mg/l,
- Betahemolytische streptococci uit Groepen A, B, C, G: Gevoeligheid $\leq 0,125$ mg/l; Resistentie $> 0,125$ mg/l,
- Viridans-groep streptococci (Alleen de *Streptococcus anginosus*-groep): Gevoeligheid $\leq 0,125$ mg/l; Resistentie $> 0,125$ mg/l.

PK/PD-relatie

Bactericide activiteit tegen staphylococci *in vitro* is tijdafhankelijk bij serumconcentraties van dalbavancine, vergelijkbaar met de concentraties die verkregen zijn in de aanbevolen dosis voor mensen. De PK/PD-relatie van dalbavancine met *S. aureus* *in vivo* werd onderzocht met behulp van een neutropenisch model van een dierlijke infectie. Hieruit bleek dat de antibacteriële activiteit van dalbavancine het sterkst correleert met de verhouding tussen de oppervlakte onder de ongebonden-plasmaconcentratie-tijdcurve en de minimale remmende concentratie ($fAUC/MIC$).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

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

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

Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

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

- Groep G streptococci,

- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Pediatrische patiënten

Xydalba is geëvalueerd bij pediatrische patiënten in de leeftijd van pasgeboren tot < 18 jaar met ABSSSI in één open-label, gerandomiseerd, comparatorgecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek. Het onderzoek omvatte 168 patiënten behandeld met dalbavancine (90 patiënten behandeld met een enkelvoudige dosis dalbavancine en 78 patiënten, allen in de leeftijd van 3 maanden en ouder, behandeld met twee doses dalbavancine) en 30 patiënten behandeld met de comparator. Het primaire doel was het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Xydalba, en de secundaire doelen waren onder meer beoordeling van de werkzaamheid en farmacokinetiek. Werkzaamheid was een beschrijvend eindpunt. Het klinische genezingspercentage bij TOC (*test of cure*) (mITT) was 95,1 % (78/82) in de Xydalba-arm met één dosis, 97,3 % (72/74) in de Xydalba-arm met twee doses en 100 % (30/30) in de comparatorarm.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Tabel 2.

Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van dalbavancine voor volwassenen bij populatie PK-analyse¹

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

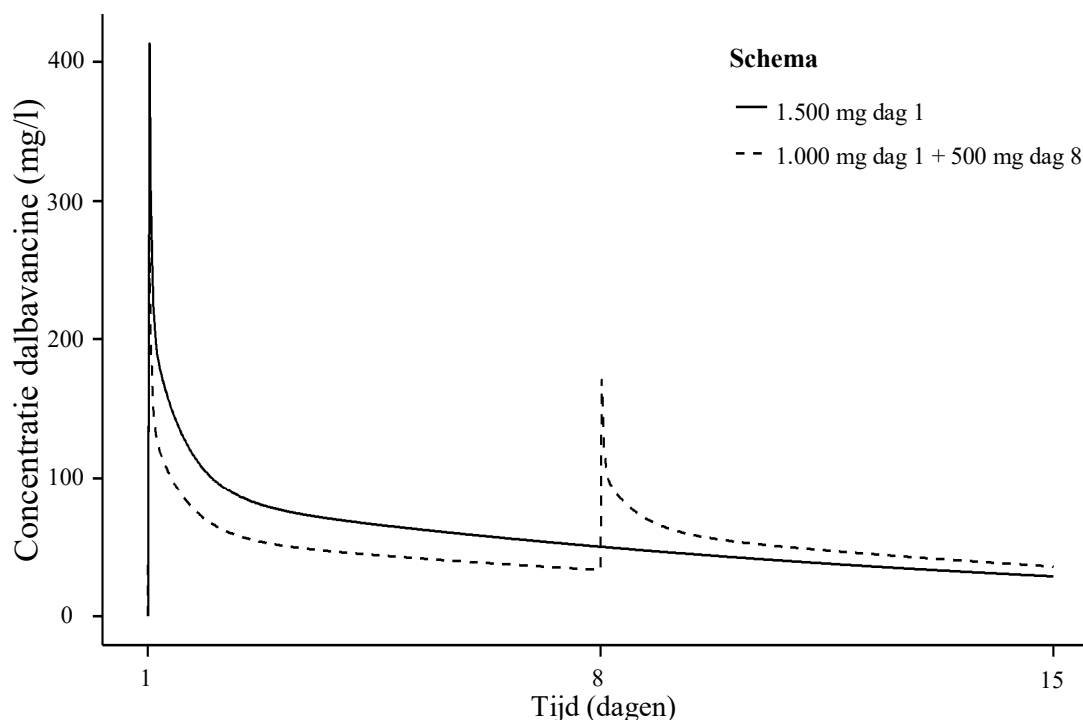
¹ Bron: DAL-MS-01.

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

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

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

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



Distributie

Klaring en steady-state distributievolume zijn vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en voor patiënten met infecties. Het steady-state distributievolume was gelijk aan het volume aan extracellulaire vloeistof. Dalbavancine is reversibel gebonden aan menselijke plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. De dalbavancine plasma-eiwitbinding is 93 % en wordt niet gewijzigd als een functie van geneesmiddelconcentratie, nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie. Na een enkele

intraveneuze dosis van 1.000 mg bij gezonde vrijwilligers, liep de AUC in vochtblazen in de huid op (gebonden en ongebonden dalbavancine) naar ongeveer 60 % van de plasma-AUC op dag 7 na toediening van de dosis.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na toediening van een enkele dosis van 1.000 mg aan gezonde proefpersonen werd gemiddeld 19 % tot 33 % van de toegediende dosis dalbavancine uitgescheiden in de urine als dalbavancine en 8 % tot 12 % als de metaboliet hydroxy-dalbavancine. Circa 20 % van de toegediende dosis werd in de feces uitgescheiden.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

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

Er zijn geen waargenomen PK-gegevens beschikbaar voor pediatrie patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De voorspelde gemiddelde AUC van dalbavancine voor pediatrie proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) was ongeveer 13-30 % hoger in vergelijking met pediatrie patiënten met een normale nierfunctie die met dezelfde dosis werden behandeld, op basis van populatiefarmacokinetische modellen.

Leverfunctiestoornis

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

Geslacht

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van dalbavancine is beoordeeld bij 218 individuele pediatrische patiënten [in de leeftijd van 4 dagen tot en met 17 jaar, onder wie een premature neonaat (zwangerschapsduur 36 weken; n = 1) en atermen neonaten (zwangerschapsduur 37 tot en met 40 weken; n = 6)] met een creatinineklaring van 30 ml/min/1,73 m² of hoger. Er is onvoldoende informatie om de blootstelling aan dalbavancine te beoordelen bij de pediatrische patiënten met een creatinineklaring van lager dan 30 ml/min/1,73 m². Het door het model voorspelde plasma-AUC_{0-120h} van dalbavancine bij premature neonaten bij de geboorte (zwangerschapsduur 26 weken tot < 37 weken) was ongeveer 60 % van dat bij volwassen patiënten.

Tabel 3.

Gesimuleerde gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van dalbavancine voor pediatrische en volwassen personen met behulp van populatie-PK-analyse¹

Parameter	Premature neonaat	Atermen neonaat	Jonge zuigeling	Zuigeling	Peuter	Kind	Adolescent	Volwassene
Leeftijdsbereik	Zwangerschapsduur 26 - < 37 weken	Geboorte - 1 maand	1 maand - < 3 maanden	3 maanden - < 2 jaar	2 jaar - < 6 jaar	6 jaar - < 12 jaar	12 jaar - < 18 jaar	≥ 18 jaar
Dosis	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1.500 mg
C _{max} (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC _{0-120h} (mg•u/l)	6.620 (2.000)	9.000 (2.900)	9.080 (3.000)	9.490 (3.100)	10.200 (3.200)	8.870 (2.900)	9.060 (3.100)	10.800 (3.200)

¹Bron: DAL-MS-02.

In alle pediatrische leeftijdsgroepen was het percentage patiënten dat de PK/PD-doelen met betrekking tot de *in-vivo*-geneesmiddelactiviteit bereikte, 90 % of hoger voor MIC's tot 0,125 mg/l.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder: 4 jaar

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

In elke verpakking bevindt zich één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Xydalba injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie en verdunning

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

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

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

Als dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt om naast Xydalba andere geneesmiddelen toe te dienen, dan moet de lijn worden gespoeld voor en na elke Xydalba-infusie met 5 % glucose-oplossing voor infusie.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten zal de dosis Xydalba variëren afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van het kind tot een maximum van 1.500 mg. Breng de vereiste dosis gereconstitueerde dalbavancine-oplossing, volgens de bovenstaande instructies, gebaseerd op het gewicht van het kind, over van de flacon naar een zak of fles met 5%-glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie. De verdunde oplossing moet een uiteindelijke dalbavancineconcentratie hebben van 1-5 mg/ml.

In tabel 4 hieronder staat informatie om een infusieoplossing te bereiden met een uiteindelijke concentratie van 2 mg/ml of 5 mg/ml (voldoende voor de meeste scenario's), toe te dienen met een spuitpomp, om een dosis van 22,5 mg/kg te bereiken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot en met 12 maanden met een gewicht van 3 tot en met 12 kg. Alternatieve concentraties kunnen worden bereid, maar moeten een uiteindelijk concentratiebereik hebben van 1-5 mg/ml dalbavancine. Zie tabel 4 om de berekeningen te bevestigen. De getoonde waarden zijn bij benadering. Merk op dat de tabel NIET alle mogelijke berekende doses voor elke leeftijdsgroep omvat, maar gebruikt kan worden om het volume bij benadering te schatten ter controle van de berekening.

Tabel 4. Bereiding van Xydalba (uiteindelijke infusieconcentratie van 2 mg/ml of 5 mg/ml, toe te dienen met een spuitpomp) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot en met 12 maanden (dosis van 22,5 mg/kg)

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (mg) om 22,5 mg/kg te bereiken	Volume gereconstitueerde dalbavancine-oplossing (20 mg/ml) uit de flacon op te trekken (ml)	Volume verdunningsmiddel (5%-glucose-oplossing, 50 mg/ml) toe te voegen voor het mengen (ml)	Uiteindelijke concentratie dalbavancine-infusie-oplossing	Totaal volume gedoseerd door spuitpomp (ml)
3	67,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	33,8
4	90,0				45,0
5	112,5				56,3
6	135,0				67,5
7	157,5				78,8
8	180,0				90,0
9	202,5	20 ml	60 ml	5 mg/ml	40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Verwijderen

Alle resten van de gereconstitueerde oplossing moeten worden weggegooid.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/14/986/001

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 19 februari 2015
Datum van laatste verlenging: 5 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN met betrekking TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

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

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
dalbavancine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/14/986/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon-etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xydalba 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dalbavancine

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

Xydalba wordt gebruikt om **volwassenen en kinderen in de leeftijd van 3 maanden en ouder met huidinfecties of infecties in de onderliggende lagen van de huid** te behandelen.

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

Diarree gedurende of na de behandeling

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

Reacties gerelateerd aan de infusie

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

Andere infecties

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

Kinderen

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen die jonger zijn dan 3 maanden. Het gebruik van Xydalba door kinderen die jonger zijn dan 3 maanden, is niet voldoende onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Xydalba bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

- **Volwassenen:** Xydalba wordt gegeven in een enkelvoudige dosis van 1.500 mg of in twee doses met een tussenperiode van één week: 1.000 mg op dag 1 en 500 mg op dag 8.
- **Kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar:** Xydalba wordt gegeven in een enkelvoudige dosis van 18 mg/kg (maximaal 1.500 mg).
- **Zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 6 jaar:** Xydalba wordt gegeven in een enkelvoudige dosis van 22,5 mg/kg (maximaal 1.500 mg).

De dosis voor kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 18 jaar wordt door de arts berekend op basis van de leeftijd en het gewicht van het kind.

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

Patiënten met chronische nierproblemen

Indien u chronische nierproblemen heeft, kan uw arts ervoor kiezen om de dosis te verlagen. Er is onvoldoende informatie om het gebruik van Xydalba bij kinderen met chronische nierproblemen aan te bevelen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

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

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

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

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

- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Diarree

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

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

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

- Moeilijkheden bij het ademen (bronchospasme)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

Xydalba is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

Xydalba poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in een glazen 48 ml injectieflacon met een groene flip-off verzegeling. De injectieflacon bevat wit tot gebroken wit tot lichtgeel poeder.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Fabrikant

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB MRA
Tel: +370 52649010

България

Анджелини Фарма България ЕООД
Тел.: +359 2 9751395
office@angelini.bg

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: +420 546 123 111

info@angelini.cz**Danmark**

Correvio

Tlf: +45 8082 6022

medicalinformation@advanzpharma.com**Deutschland**

Advanz Pharma Germany GmbH

Tel: +49 (0)800 1802 091

medicalinformation@advanzpharma.com**Eesti**

Lorenzo Pharma OÜ

Tel: +372 6041669

Ελλάδα

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.

Τηλ: + 30 210 626 9200

info@angelinipharma.gr**España**

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.

Tel: + 34 93 253 45 00

France

Correvio SAS

Tél: +33 (0)1 77 68 89 17

medicalinformation@advanzpharma.com**Hrvatska**

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

Ireland

Correvio

Tel: +352 1800 851 119

medicalinformation@advanzpharma.com**Ísland**

Correvio

Sími: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel: + 36 1 336 1614

drugsafety@angelini.hu**Malta**

Correvio

Tel: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Nederland**

Correvio

Tel: +31 (0)20 808 32 06

medicalinformation@advanzpharma.com**Norge**

Correvio

Tlf: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: + 43 5 9606 0

office@angelini.at**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 70 28 200

angelini@angelini.pl**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

Angelini Pharmaceuticals România SRL

Tel: + 40 21 331 6767

office@angelini.ro**Slovenija**

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: + 421 2 59 207 320

office@angelini.sk

Italia

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

Κύπρος

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Latvija

SIA Livorno Pharma
Tel: +371 67211124

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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

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

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

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

Xydalba injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor reconstitutie en verdunning

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

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

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

Als dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt om naast Xydalba andere geneesmiddelen toe te dienen, dan moet de lijn worden gespoeld voor en na elke Xydalba-infusie met 5 % glucose-oplossing voor infusie.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten zal de dosis Xydalba variëren afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van het kind tot een maximum van 1.500 mg. Breng de vereiste dosis gereconstitueerde dalbavancine-oplossing, volgens de bovenstaande instructies, gebaseerd op het gewicht van het kind, over van de flacon naar een zak of fles met 5 %-glucose-oplossing (50 mg/ml) voor intraveneuze infusie. De verdunde oplossing moet een uiteindelijke dalbavancineconcentratie hebben van 1-5 mg/ml.

In tabel 1 hieronder staat informatie om een infusieoplossing te bereiden met een uiteindelijke concentratie van 2 mg/ml of 5 mg/ml (voldoende voor de meeste scenario's), toe te dienen met een spuitpomp, om een dosis van 22,5 mg/kg te bereiken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot en met 12 maanden met een gewicht van 3 tot en met 12 kg. Alternatieve concentraties kunnen worden bereid, maar moeten een uiteindelijk concentratiebereik hebben van 1-5 mg/ml dalbavancine. Zie tabel 1 om de berekeningen te bevestigen. De getoonde waarden zijn bij benadering. Merk op dat de

tabel NIET alle mogelijke berekende doses voor elke leeftijdsgroep omvat, maar gebruikt kan worden om het volume bij benadering te schatten ter controle van de berekening.

Tabel 1. Bereiding van Xydalba (uiteindelijke infusieconcentratie van 2 mg/ml of 5 mg/ml, toe te dienen met een spuitpomp) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot en met 12 maanden (dosis van 22,5 mg/kg)

Gewicht patiënt (kg)	Dosis (mg) om 22,5 mg/kg te bereiken	Volume gereconstitueerde dalbavancine-oplossing (20 mg/ml) uit de flacon op te trekken (ml)	Volume verdunningsmiddel (5 %-glucose-oplossing, 50 mg/ml) toe te voegen voor het mengen (ml)	Uiteindelijke concentratie dalbavancine-infusie-oplossing	Totaal volume gedoseerd door spuitpomp (ml)
3	67,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	33,8
4	90,0				45,0
5	112,5				56,3
6	135,0				67,5
7	157,5				78,8
8	180,0				90,0
9	202,5	20 ml	60 ml	5 mg/ml	40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Verwijderen

Alle resten van de gereconstitueerde oplossing moeten worden weggegooid.

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

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.