

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xydalba 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje dalbavancínium-chlorid zodpovedajúci 500 mg dalbavancínu.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 20 mg dalbavancínu.

Zriedený infúzny roztok musí mať konečnú koncentráciu od 1 do 5 mg/ml dalbavancínu (pozri časť 6.6).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely, sivobiely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xydalba je indikovaná dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 3 mesiace a viac na liečbu akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSI) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Je potrebné venovať pozornosť oficiálnym pokynom pre správne používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka dalbavancínu je 1 500 mg podávaná ako jednorazová infúzia 1 500 mg alebo ako 1 000 mg, po ktorých o týždeň neskôr nasleduje 500 mg (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov

Odporúčaná dávka dalbavancínu je jednorazová dávka 18 mg/kg (maximálne 1 500 mg).

Dojčatá a deti vo veku od 3 mesiacov do menej ako 6 rokov

Odporúčaná dávka dalbavancínu je jednorazová dávka 22,5 mg/kg (maximálne 1 500 mg).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu \geq 30 až 79 ml/min) nie sú potrebné úpravy dávky. Úpravy dávky nie sú potrebné

u dospelých pacientov pravidelne podstupujúcich hemodialýzu (3-krát do týždňa) a dalbavancín sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie hemodialýzy.

U dospelých pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, u ktorých je klírens kreatinínu < 30 ml/min a ktorí pravidelne nepodstupujú hemodialýzu, sa odporúčaná dávka zníži na 1 000 mg a podá sa ako jednorazová infúzia alebo na 750 mg, po ktorých o týždeň neskôr nasleduje 375 mg (pozri časť 5.2).

Nie je k dispozícii dostatok informácií týkajúcich sa úpravy odporúčanej dávky pre pacientov mladších ako 18 rokov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m². Aktuálne dostupné informácie sú opísané v časti 5.2, nie je však možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) sa neodporúča žiadna úprava dávky dalbavancínu. Pri predpisovaní dalbavancínu pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B a C) je potrebná opatrnosť, keďže k dispozícii nie sú žiadne údaje na stanovenie vhodného dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dalbavancínu u detí vo veku < 3 mesiace neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie

Xydalba sa musí rekonštituovať a následne ďalej zriediť pred podaním vo forme intravenózne infúzie po dobu 30 minút. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti

Dalbavancín sa má podávať s opatnosťou pacientom so známou precitlivenosťou na iné glykopeptidy, pretože môže dôjsť ku skríženej precitlivenosti. Ak sa vyskytne alergická reakcia na dalbavancín, je potrebné podávanie prerušiť a začať vhodnú liečbu alergickej reakcie.

Hnačka vyvolaná *Clostridioides* (predtým *Clostridium*) *difficile*

Výskyt kolitídy súvisiacej s antibakteriálnym účinkom a pseudomembránovej kolitídy bol hlásený v súvislosti s použitím takmer všetkých antibiotík a môže sa vyskytovať v rozsahu od mierneho po život ohrozujúci stav. Preto je potrebné vziať do úvahy túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka počas alebo následne po užívaní dalbavancínu (pozri časť 4.8). V takom prípade sa má zvážiť prerušenie podávania dalbavancínu a použitie podporných opatrení spolu s podaním špecifickej liečby proti *Clostridioides* (predtým *Clostridium*) *difficile*. Títo pacienti nesmú byť nikdy liečení liekmi, ktoré potláčajú peristaltiku.

Reakcie súvisiace s infúziou

Xydalba sa má podávať vo forme intravenózne infúzie a celkový čas podávania infúzie má byť 30 minút, aby sa minimalizovalo riziko reakcií súvisiacich s infúziou. Rýchla intravenózna infúzia

glykopeptidových antibiotík môže spôsobiť reakcie vrátane sčervenania hornej časti tela, žihľavky, svrbenia a/alebo vyrážky. Zastavenie alebo spomalenie infúzie môže mať za následok vymiznutie týchto reakcií.

Porucha funkcie obličiek

Informácie o účinnosti a bezpečnosti dalbavancínu u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sú obmedzené. Na základe simulácií je úprava dávky potrebná u dospelých pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, ktorých klírens kreatinínu je < 30 ml/min a ktorí nepodstupujú pravidelnú hemodialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2). Nie je k dispozícii dostatok informácií týkajúcich sa úpravy odporúčanej dávky pre pacientov mladších ako 18 rokov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m².

Zmiešané infekcie

V prípade zmiešaných infekcií s podozrením na prítomnosť gramnegatívnych baktérií, je potrebná aj liečba pomocou vhodných antibakteriálnych látok, ktoré sú účinné na gramnegatívne baktérie (pozri časť 5.1).

Rezistentné (necitlivé) mikroorganizmy

Používanie antibiotík môže podporiť premnoženie rezistentných (necitlivých) mikroorganizmov. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Obmedzené množstvo klinických údajov

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti dalbavancínu v prípade, že sú podané viac ako dve dávky (s odstupom jedného týždňa). V hlavných skúšaniach ABSSSI boli typy liečených infekcií obmedzené iba na celulitídu/eryzipel (ružu), abscesy a infekcie rán. Nie sú skúsenosti s dalbavancínom v liečbe pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Výsledky receptorovej skriningovej štúdie *in vitro* nenaznačujú pravdepodobnosť interakcie s inými terapeutickými cieľmi alebo potenciál pre klinicky významné farmakodynamické interakcie (pozri časť 5.1).

Klinické štúdie ohľadom interakcie dalbavancínu s inými liečivami sa neuskutočnili.

Potenciálne účinky iných liekov na farmakokinetiku dalbavancínu

Dalbavancín nie je metabolizovaný CYP enzýmami *in vitro*, preto súbežné podávanie induktorov alebo inhibítorov CYP s veľkou pravdepodobnosťou neovplyvňuje farmakokinetiku dalbavancínu.

Nie je známe, či je dalbavancín substrátom pre hepatickú absorpciu a efluxné transportéry. Súbežné podávanie s inhibítormi týchto transportérov môže zvýšiť expozíciu dalbavancínu. Príkladmi takýchto inhibítorov transportérov sú posilnené inhibítory proteázy, verapamil, chinidín, itraconazol, klaritromycín a cyklosporín.

Potenciálne účinky dalbavancínu na farmakokinetiku iných liekov

Očakáva sa nízky interakčný potenciál dalbavancínu na liečivá metabolizované CYP enzýmami, pretože toto liečivo nie je ani inhibítor, ani induktor CYP enzýmov *in vitro*. K dispozícii nie sú žiadne údaje o dalbavancíne ako o inhibítore CYP2C8.

Nie je známe, či je dalbavancín inhibítorom transportérov. Zvýšená expozícia transportným substrátom citlivým na inhibovanú aktivitu transportéru, ako sú statíny a digoxín, sa v kombinácii s dalbavancínom nedajú vylúčiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití dalbavancínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Xydalba sa neodporúča počas tehotenstva, ak potenciálny očakávaný prínos jednoznačne neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dalbavancín vylučuje do ľudského mlieka. Dalbavancín sa však vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov a je možné, že sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Dalbavancín sa po perorálnom podaní dostatočne nevstrebáva; nie je však možné vylúčiť vplyv na gastrointestinálnu flóru alebo ústnu flóru dojčeného dieťaťa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Xydalbou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali zníženú fertilitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xydalba môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože u malého počtu pacientov sa hlásili závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách fázy 2/3 bol dalbavancín podávaný 2 473 dospelým pacientom ako jednorazová infúzia 1 500 mg alebo ako 1 000 mg, po ktorých o týždeň neskôr nasledovalo 500 mg. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli u $\geq 1\%$ pacientov liečených dalbavancínom, boli nevoľnosť (2,4 %), hnačka (1,9 %) a bolesť hlavy (1,3 %) a boli vo všeobecnosti mierne alebo stredne závažné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (tabuľka 1)

V klinických skúšaní fázy 2/3 s dalbavancínom sa zistili nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú zoradené do tried orgánových systémov podľa frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu sú zoradené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 1.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy		vulvovaginálna mykotická infekcia, infekcia močových ciest, plesňová infekcia, kolitída spôsobená <i>Clostridioides</i> (predtým <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , kandidóza ústnej dutiny	
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, trombocytóza, eozinofília, leukopénia, neutropénia	
Poruchy imunitného systému			anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		nespavosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	dysgeúzia, závraty	
Poruchy ciev		sčervenanie, flebitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, hnačka	zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, abdominálny diskomfort, vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, žihľavka, vyrážka	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálne svrbenie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		reakcie súvisiace s infúziou	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená laktát dehydrogenáza v krvi, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená kyselina močová v krvi, abnormálny výsledok testu funkcie pečene, zvýšené transaminázy, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený počet krvných doštičiek, zvýšená telesná teplota, zvýšenie hepatálnych enzýmov, zvýšená gama-glutamyltransferáza	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Skupinové nežiaduce reakcie

S použitím glykopeptidov (vankomycín a teikoplanín) sa spája ototoxicita; pacienti, ktorí sú súbežne liečení ototoxickým liečivom, ako je aminoglykozid, môžu mať zvýšené riziko ototoxicity.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť dalbavancínu bola hodnotená v jednom klinickom skúšaní fázy 3, ktorého sa zúčastnilo 168 pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov s ABSSSI liečených dalbavancínom (90 pacientov liečených jednorazovou dávkou dalbavancínu a 78 pacientov, všetci vo veku 3 mesiace a viac, liečených dvojdávkovým režimom dalbavancínu). Celkovo boli zistenia týkajúce sa

bezpečnosti dalbavancínu u týchto pediatrických pacientov podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne špecifické informácie týkajúce sa liečby predávkovania dalbavancínom, keďže dávku obmedzujúca toxicita sa v klinických štúdiách nepozorovala. V štúdiách fázy 1 dostávali zdraví dobrovoľníci jednorazové dávky až do 1 500 mg a kumulatívne dávky až do 4 500 mg počas obdobia až 8 týždňov bez žiadnych prejavov toxicity alebo bez laboratórnych výsledkov klinickej významnosti. V štúdiách fázy 3 dostávali pacienti jednorazové dávky až do 1 500 mg.

Liečba predávkovania dalbavancínom má pozostávať z pozorovania a všeobecnej podpornej starostlivosti. Hoci nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie týkajúce sa použitia hemodialýzy na liečbu predávkovania, je potrebné podotknúť, že v štúdií fázy 1 u pacientov s poruchou funkcie obličiek bolo po 3 hodinách hemodialýzy odstránených menej ako 6 % odporúčanej dávky dalbavancínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, glykopeptidové antibiotiká, ATC kód: J01XA04.

Mechanizmus účinku

Dalbavancín je baktericídny lipoglykopeptid.

Mechanizmus jeho účinku u citlivých grampozitívnych baktérií spočíva v narušení syntézy bunkovej steny naviazaním na koncový D-alanyl-D-alanín kmeňového peptidu vo vznikajúcej bunkovej stene peptidoglykán, pričom sa zabráni krížovej väzbe (transpeptidácii a transglykozylácii) disacharidových podjednotiek, čo vedie k smrti bakteriálnej bunky.

Mechanizmus rezistencie

Všetky gramnegatívne baktérie sú inherentne rezistentné voči dalbavancínu.

Rezistencia na dalbavancín u druhov *Staphylococcus* a druhov *Enterococcus* je spôsobená VanA, genotypom, ktorý spôsobuje modifikáciu cieľového peptidu vo vznikajúcej bunkovej stene. Na základe štúdií *in vitro* nie je aktivita dalbavancínu ovplyvnená inými triedami génov sprostredkujúcich rezistenciu voči vankomycínu.

Minimálne inhibičné koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) dalbavancínu sú vyššie pre stafylokoky intermediálne rezistentné voči vankomycínu (vancomycin-intermediate staphylococci, VISA) ako pre kmene úplne citlivé na vankomycín. Ak izoláty s vyššími MIC dalbavancínu predstavujú stabilné fenotypy a sú v korelácii s rezistenciou voči ostatným glykopeptidom, potom pravdepodobný mechanizmus spočíva vo zvýšení počtu glykopeptidových cieľov vo vznikajúcom peptidoglykáne.

Skrížená rezistencia medzi dalbavancínom a inými triedami antibiotík sa nepozorovala v štúdiách *in vitro*. Rezistencia voči meticilínu nemá žiadny vplyv na aktivitu dalbavancínu.

Interakcie s inými antibiotikami

V *in vitro* štúdiách nebolo pozorované žiadne protikladné pôsobenie dalbavancínu a iných bežne používaných antibiotík (napr. cefepím, ceftazidím, ceftriaxón, imipeném, meropeném, amikacín, aztreonam, ciprofloxacín, piperacilín/tazobaktám a trimetoprim/sulfametoxazol) pri testovaní proti 12 druhom gramnegatívnych patogénov (pozri časť 4.5).

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty MIC stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú:

- druhy *Staphylococcus*: citlivé $\leq 0,125$ mg/l; rezistentné $> 0,125$ mg/l,
- beta-hemolytické streptokoky skupín A, B, C, G: citlivé $\leq 0,125$ mg/l; rezistentné $> 0,125$ mg/l,
- skupina viridujúcich streptokokov (iba skupina *Streptococcus anginosus*): citlivé $\leq 0,125$ mg/l, rezistentné $> 0,125$ mg/l.

FK/FD vzťah

Baktericídna aktivita voči stafylokokom *in vitro* pri sérových koncentráciách dalbavancínu podobných tým, ktoré sa dosiahli pri odporúčanej dávke u ľudí, je závislá od času. *In vivo* FK/FD vzťah dalbavancínu k *S. aureus* sa skúmal s použitím neutropenického modelu infekcie u zvierat. Toto preukázalo, že antibakteriálna aktivita dalbavancínu sa zdá byť v najlepšej korelácii s pomerom plochy pod krivkou neviazanej plazmatickej koncentrácie v čase k minimálnej inhibičnej koncentrácii (fAUC/MIC).

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách sa preukázala účinnosť proti patogénom uvádzaným pre ABSSSI, ktoré boli citlivé na dalbavancín *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- skupina *Streptococcus anginosus* (vrátane *S. anginosus*, *S. intermedius* a *S. constellatus*).

Antibakteriálna aktivita proti ostatným relevantným patogénom

Klinická účinnosť nebola stanovená proti nasledovným patogénom, aj keď *in vitro* štúdie naznačujú, že môžu byť citlivé na dalbavancín v prípade absencie získaného mechanizmu rezistencie:

- streptokoky skupiny G
- *Clostridium perfringens*
- druhy *Peptostreptococcus*

Pediatrická populácia

Xydalba bola hodnotená u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do < 18 rokov s ABSSSI v jednom otvorenom, randomizovanom, komparátorom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy 3. Do štúdie bolo zaradených 168 pacientov liečených dalbavancínom (90 pacientov liečených jednorazovou dávkou dalbavancínu a 78 pacientov, všetci vo veku 3 mesiace a viac, liečených dvojdvávkovým režimom dalbavancínu) a 30 pacientov liečených komparátorom. Primárnym cieľom bolo posúdenie bezpečnosti a znášanlivosti Xydalby a sekundárnymi cieľmi boli posúdenie účinnosti a farmakokinetiky. Účinnosť bola popisným cieľovým ukazovateľom. Miera klinického vyliečenia

v TOC (mITT) bola 95,1 % (78/82) v ramene s jednorazovou dávkou Xydalby, 97,3 % (72/74) v ramene s dvomi dávkami Xydalby a 100 % (30/30) v ramene s komparátorom.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Xydalbou v liečbe ABSSSI v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dalbavancínu bola popísaná u zdravých ľudí, pacientov a u osobitných skupín populácie. Systémová expozícia dalbavancínu je závislá od dávky po podaní jednorazových dávok v rozsahu od 140 do 1 120 mg, indikujúca lineárnu farmakokinetiku dalbavancínu. Nebolo pozorované žiadne akumulovanie dalbavancínu po niekoľkonásobnej intravenózne infúzií podávanej jedenkrát týždenne po dobu až 8 týždňov (1 000 mg 1. deň, po čom nasledovalo až 7 týždenných dávok po 500 mg) u zdravých dospelých.

Priemerný polčas konečnej eliminácie ($t_{1/2}$) bol 372 (rozsah 333 až 405) hodín. Farmakokinetika dalbavancínu je najlepšie popísaná pomocou trojdielneho modelu (α a β distribučné fázy, po ktorých nasleduje konečná eliminačná fáza). Distribučný polčas ($t_{1/2\beta}$), ktorý predstavuje zásadnú súčasť klinicky relevantnej závislosti koncentrácie od času, sa tak pohyboval v rozsahu 5 až 7 dní a je konzistentný s dávkovaním raz týždenne.

Odhadované farmakokinetické parametre dalbavancínu po dvojdávkovom režime a po režime s podaním jednorazovej dávky sú uvedené v tabuľke 2 nižšie.

Tabuľka 2.

Priemerné (SD) farmakokinetické parametre dalbavancínu pre dospelých pomocou FK analýzy populácie¹

Parameter	Dvojdávkový režim ²	Režim jednorazovej dávky ³
C_{max} (mg/l)	1. deň: 281 (52) 8. deň: 141 (26)	1. deň: 411 (86)
AUC _{0-14. deň} (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

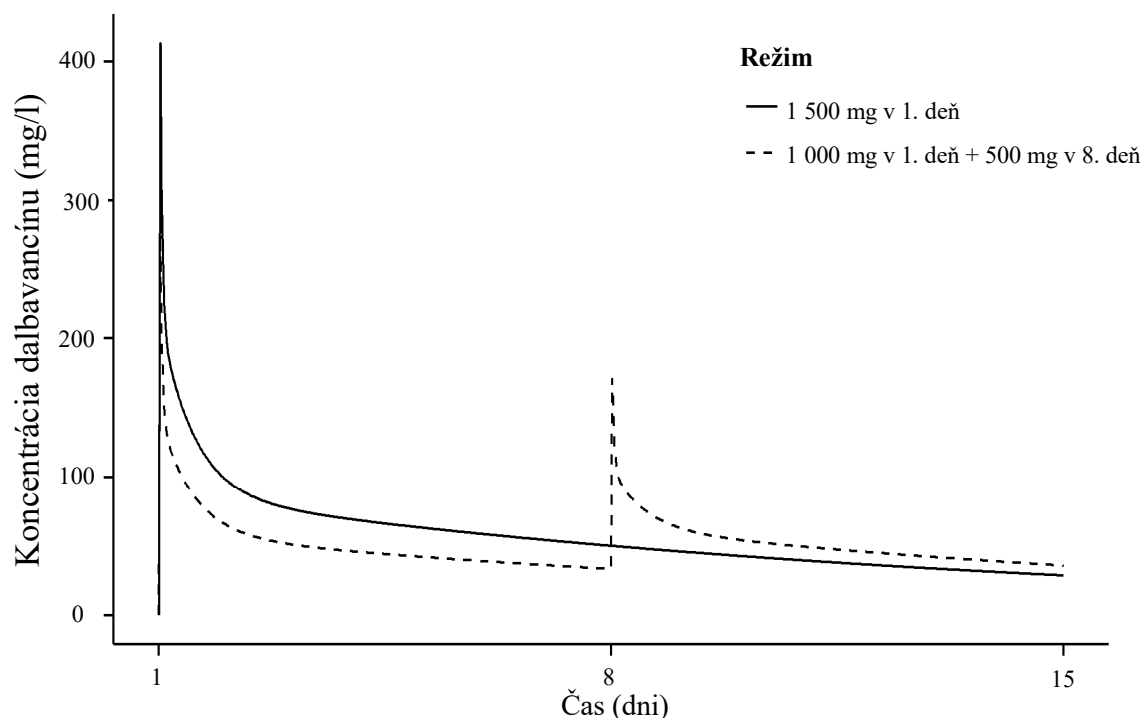
¹ Zdroj: DAL-MS-01.

² 1 000 mg v 1. deň + 500 mg v 8. deň, osoby zo štúdie DUR001-303 s vyhodnotiteľnou FK vzorkou.

³ 1 500 mg; osoby zo štúdie DUR001-303 s vyhodnotiteľnou FK vzorkou.

Plazmatické koncentrácie dalbavancínu po dvojdávkovom režime a po režime s podaním jednorazovej dávky sú zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1. Plazmatické koncentrácie dalbavancínu v porovnaní s časom u typického dospelého pacienta s ABSSSI (simulácia využívajúca populačný farmakokinetický model) pre režim jednorazovej dávky aj dvojdávkový režim.



Distribúcia

Klírens a distribučný objem v rovnovážnom stave sú porovnateľné medzi zdravými a pacientami s infekciou. Distribučný objem v rovnovážnom stave bol podobný, ako objem extracelulárnej kvapaliny. Dalbavancín sa reverzibilne viaže na proteíny ľudskej plazmy, primárne na albumín. Väzba dalbavancínu na plazmatické proteíny je 93 % a nemení sa ani v závislosti od koncentrácie lieku ani v prípade renálnej insuficiencie alebo hepatálnej insuficiencie. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 1 000 mg u zdravých dobrovoľníkov sa hodnota AUC v tekutine pľuzgierov na koži rovnala (viazaný a neviazaný dalbavancín) približne 60 % AUC v plazme v 7. deň po podaní dávky.

Biotransformácia

V ľudskej plazme neboli pozorované metabolity v významných množstvách. Metabolity hydroxydalbavancín a manózyl aglykón boli pozorované v moči (< 25 % podanej dávky). Metabolické cesty zodpovedné za tvorbu týchto metabolitov neboli identifikované; avšak kvôli relatívne malému príspevku metabolizmu ku celkovému vylúčeniu dalbavancínu sa interakcie liek-liek v dôsledku inhibície alebo indukcie metabolizmu dalbavancínu neočakávajú. Hydroxydalbavancín a manózyl aglykón vykazujú značne nižšiu antibakteriálnu aktivitu v porovnaní s dalbavancínom.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej 1 000 mg dávky zdravým osobám, v priemere 19 % až 33 % podanej dávky dalbavancínu bolo vylúčených močom vo forme dalbavancínu a 8 % až 12 % vo forme metabolitu hydroxydalbavancínu. Približne 20 % podanej dávky sa vylúčilo stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika dalbavancínu sa hodnotila u 28 dospelých osôb s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek a u 15 zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou obličiek. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg alebo 1 000 mg dalbavancínu sa priemerný plazmatický klírens (CL_T) znížil o 11 %, 35 % a 47 % u osôb s miernou (CL_{CR} 50 – 79 ml/min), stredne závažnou (CL_{CR} 30 – 49 ml/min) a závažnou ($CL_{CR} < 30$ ml/min) poruchou funkcie obličiek v tomto poradí v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Priemerná AUC u osôb s klírensom kreatinínu < 30 ml/min bola približne 2-násobne vyššia. Klinický význam zníženia priemernej plazmatickej CL_T a s tým spojené zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ pozorované v týchto farmakokinetických štúdiách dalbavancínu u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek, sa nestanovil. Farmakokinetika dalbavancínu u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, ktorí pravidelne podstupovali renálnu dialýzu (3-krát/týždeň) bola podobná tej, aká bola pozorovaná u osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a menej ako 6 % podanej dávky sa vylúči po 3 hodinách hemodialýzy. Pokyny týkajúce sa dávkovania u dospelých osôb s poruchou funkcie obličiek sú uvedené v časti 4.2.

Nie sú k dispozícii žiadne pozorované farmakokinetické údaje pre pediatrických pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Predpokladaná priemerná hodnota AUC dalbavancínu pre pediatrických pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) bola približne o 13 – 30 % vyššia v porovnaní s pediatrickými pacientmi s normálnou funkciou obličiek liečenými rovnakou dávkou, na základe populačného farmakokinetického modelovania.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika dalbavancínu sa hodnotila u 17 osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene a porovnávala sa s 9 zodpovedajúcimi zdravými osobami s normálnou funkciou pečene. Priemerné AUC sa nemenilo u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, priemerná AUC sa však znížila o 28 % a 31 %, v tomto poradí, u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene. Príčina a klinický význam zníženého účinku u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene nie sú známe. Pokyny týkajúce sa dávkovania u osôb s poruchou funkcie pečene sú uvedené v časti 4.2.

Pohlavie

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike dalbavancínu týkajúce sa pohlavia, a to ani u zdravých osôb, ani u pacientov s infekciami. Nie sú odporúčané žiadne úpravy dávkovania na základe pohlavia.

Staršie osoby

Farmakokinetika dalbavancínu sa s vekom výrazne nemenila; preto nie je potrebné upravovať dávkovanie v závislosti od veku (pozri časť 4.2). Skúsenosti s dalbavancínom u starších ľudí sú limitované: 276 pacientov vo veku ≥ 75 rokov bolo zaradených do klinických štúdií fázy 2/3, z ktorých 173 dostalo dalbavancín. Do klinických štúdií boli zaradení pacienti až do veku 93 rokov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika dalbavancínu bola hodnotená u 218 jednotlivých pediatrických pacientov [vek 4 dni až 17 rokov vrátane predčasne narodeného novorodenca (gestačný vek 36 týždňov, $n = 1$) a novorodenca narodeného v termíne (gestačný vek 37 až 40 týždňov, $n = 6$)] s klírensom kreatinínu 30 ml/min/1,73 m² a viac. Nie je k dispozícii dostatok informácií na posúdenie expozície dalbavancínu u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m². Modelom predpovedaná hodnota AUC_{0-120h} dalbavancínu v plazme u predčasne narodených novorodencov pri narodení (gestačný vek 26 týždňov až < 37 týždňov) bola na úrovni približne 60 % hodnoty u dospelých pacientov.

Tabuľka 3.

Simulované priemerné (SD) farmakokinetické parametre dalbavancínu pre pediatrických a dospelých pacientov pomocou FK analýzy populácie¹

Parameter	Predčasne narodený novorodenec	Novorodenec narodený v termíne	Malé dojča	Dojča	Batoľa	Dieťa	Dospievajúci	Dospelý
Vekový rozsah	GA 26 – < 37 týždňov	Narodenie – 1 mesiac	1 mes.– < 3 mes.	3 mes. – < 2 roky	2 roky – < 6 rokov	6 rokov – < 12 rokov	12 rokov – < 18 rokov	≥ 18 rokov
Dávka	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•h/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)

¹ Zdroj: DAL-MS-02.

Vo všetkých pediatrických vekových skupinách bola percentuálna miera pacientov, ktorí dosiahli FK/FD ciele *in vivo* aktivity lieku, na úrovni 90 % alebo viac pre MIC až do 0,125 mg/l.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita dalbavancínu bola hodnotená po jeho každodennom intravenóznom podávaní po dobu 3 mesiacov potkanom a psom. Toxicita v závislosti od dávky bola stanovená na základe chemických rozborov séra a histologických nálezov poškodenia obličiek a pečene, znížených parametrov červených krviniek a podráždenia miesta vpichu. Iba u psov sa reakcia na podanie infúzie v súvislosti s dávkou prejavila vo forme opuchnutia pokožky a/alebo sčervenania (nie v súvislosti s miestom vpichu injekcie), zblednutia sliznice, slinenia, vracania, sedácie a mierneho poklesu krvného tlaku a zvýšenia srdcového tepu. Tieto reakcie na podanie infúzie boli prechodné (odznegli do 1 hodiny po podaní dávky) a boli pripisované vylučovaniu histamínu. Profil toxicity dalbavancínu u mladých potkanov sa zhodoval s tým, ktorý bol predtým pozorovaný u dospelých potkanov pri rovnakej veľkosti dávky (mg/kg/deň).

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov nepreukázali žiadne prejavy teratogenného účinku. U potkanov pri vystavení účinkom približne 3-násobkom klinických dávok bola pozorovaná znížená fertilita a zvýšený výskyt embryonálnej letality, zníženie hmotnosti plodu a skeletálnej osifikácie a zvýšenie neonatálnej úmrtnosti. U králikov dochádzalo k potratom v súvislosti s materskou toxicitou pri vystavení dávkam nižším ako je terapeutický rozsah u ľudí.

Štúdie dlhodobej karcinogenity neboli vykonané. Dalbavancín nebol mutagénny ani klastogénny v sérii *in vitro* a *in vivo* testoch genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
monohydrát laktózy
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Roztoky chloridu sodného môžu spôsobiť vyzrážanie a nesmú sa používať na rekonštitúciu ani riedenie (pozri časť 6.6).

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok: 4 roky

Chemická a fyzikálna stabilita Xydalby počas používania sa pre rekonštituovaný koncentrát, ako aj pre zriedený roztok preukázala počas 48 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej. Celková stabilita počas používania od rekonštitúcie po podanie nesmie presiahnuť 48 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii a zriedení tohto lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazová injekčná liekovka zo skla typu I s objemom 48 ml so zátkou z elastoméru a zeleným odklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Xydalba musí byť pre podanie vo forme infúzie rozpustená v sterilnej vode na injekciu a následne zriedená s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Injekčné liekovky Xydalby sú určené len na jednorazové použitie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie

Pri rekonštitúcii a riedení Xydalby sa musí používať aseptická technika.

1. Obsah každej injekčnej liekovky sa musí rekonštituovať pomalým pridávaním 25 ml vody na injekcie.
2. **Nepretrepávať.** Aby ste zabránili tvorbe peny, striedajte jemný krúživý pohyb a obracanie injekčnej liekovky, kým sa jej obsah úplne rozpustí. Čas rekonštitúcie môže byť až 5 minút.
3. Rekonštituovaný koncentrát v injekčnej liekovke obsahuje 20 mg/ml dalbavancínu.
4. Rekonštituovaný koncentrát musí byť číry, bezfarebný až žltý roztok bez akýchkoľvek viditeľných častíc.
5. Rekonštituovaný koncentrát sa musí následne zriediť s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
6. Na zriedenie rekonštituovaného koncentráta sa príslušný objem koncentráta s koncentráciou 20 mg/ml musí preniesť z injekčnej liekovky do intravenózneho vaku alebo fľaše obsahujúcej infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Napríklad: 25 ml koncentráta obsahuje 500 mg dalbavancínu.
7. Po zriedení musí mať infúzny roztok konečnú koncentráciu 1 až 5 mg/ml dalbavancínu.
8. Infúzny roztok musí byť číry, bezfarebný až žltý roztok bez akýchkoľvek viditeľných častíc.
9. Ak sa spozoruje prítomnosť čiastočiek alebo zmena sfarbenia, roztok musí byť zlikvidovaný.

Xydalba sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Roztoky chloridu sodného môžu spôsobiť vyžrážanie a NESMÚ sa používať na rekonštitúciu ani riedenie.

Kompatibilita rekonštituovaného koncentrátu Xydalby bola stanovená len s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Ak sa tá istá intravenózna linka používa aj na podávanie iných liekov okrem Xydalby, linka sa má pred a po každej infúzii Xydalby prepláchnuť s 5 % infúznym roztokom glukózy.

Použitie v pediatrickej populácii

U pediatrických pacientov sa dávka Xydalby bude líšiť v závislosti od veku a hmotnosti dieťaťa, až do maximálnej výšky 1 500 mg. Preneste požadovanú dávku rekonštituovaného roztoku dalbavancínu podľa pokynov uvedených vyššie, na základe hmotnosti dieťaťa, z injekčnej liekovky do intravenózneho vaku alebo fľaše obsahujúcej infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia dalbavancínu v zriedenom roztoku musí byť 1 až 5 mg/ml.

V tabuľke 4 nižšie sú uvedené informácie na prípravu infúzneho roztoku s konečnou koncentráciou 2 mg/ml alebo 5 mg/ml (dostatočná koncentrácia pre väčšinu prípadov) na podanie injekčnou pumpou, s cieľom dosiahnuť dávku vo výške 22,5 mg/kg u pediatrických pacientov vo veku od 3 do 12 mesiacov a hmotnosťou od 3 do 12 kg. Existuje aj možnosť prípravy iných koncentrácií, konečný rozsah koncentrácie dalbavancínu však musí byť 1 až 5 mg/ml. Výpočty si potvrdte v tabuľke 4. Uvedené hodnoty sú približné. Upozorňujeme, že tabuľka NEZAHŔŇA všetky možné vypočítané dávky pre každú vekovú skupinu, môže sa však použiť na odhadnutie približného objemu na overenie výpočtu.

Tabuľka 4. Príprava Xydalby (konečná koncentrácia roztoku 2 mg/ml alebo 5 mg/ml na podanie injekčnou pumpou) u pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov (dávka 22,5 mg/kg)

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (mg) na dosiahnutie koncentrácie 22,5 mg/kg	Objem rekonštituovaného roztoku dalbavancínu (20 mg/ml), ktorý sa má natiahnuť z injekčnej liekovky (ml)	Objem riediaceho roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pridávaného na zmiešanie (ml)	Konečná koncentrácia infúzneho roztoku dalbavancínu	Celkový objem podaný injekčnou pumpou (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

Likvidácia

Akkoľvek množstvo nespotrebovaného rekonštituovaného roztoku musí byť zlikvidované.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/986/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. februára 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. december 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Xydalba 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
dalbavancín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje dalbavancínium-chlorid zodpovedajúci 500 mg dalbavancínu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 20 mg dalbavancínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

manitol (E421)
monohydrát laktózy
hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/986/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Xydalba 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
dalbavancín
intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xydalba 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok dalbavancín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xydalba a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xydalbu
3. Ako sa Xydalba podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xydalbu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xydalba a na čo sa používa

Xydalba obsahuje liečivo dalbavancín, ktoré je **antibiotikum** zo skupiny glykopeptidov.

Xydalba sa používa na liečbu **dospelých a detí vo veku 3 mesiace a viac s infekciami kože alebo tkanív podkožnej vrstvy**.

Xydalba účinkuje tak, že zabíja určité baktérie, ktoré môžu spôsobiť závažné infekcie. Tieto baktérie zabíja tým, že narušuje tvorbu bunkových stien baktérií.

Ak vašu infekciu spôsobili aj iné baktérie, váš lekár môže rozhodnúť predpísať vám okrem Xydalby aj ďalšie antibiotiká.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Xydalbu

Nepoužívajte Xydalbu ak ste **alergický** na dalbavancín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Xydalbu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte alebo ste mali **problémy s obličkami**. V závislosti od vášho veku a stavu vašich obličiek vám lekár možno bude musieť znížiť dávku;
- ak máte **hnačku**, alebo ste v minulosti mali hnačku po liečbe antibiotikami;
- ak ste **alergický** na iné antibiotiká, ako sú vankomycín alebo teikoplanín.

Hnačka počas alebo po liečbe

Ak sa u vás objaví **hnačka počas** alebo **po** liečbe, **okamžite** to povedzte svojmu lekárovi. Neužívajte akékoľvek lieky na liečbu hnačky bez toho, aby ste sa vopred neporadili so svojím lekárom.

Reakcie súvisiace s infúziou

Intravenózne infúzie (podávané do žily) tohto typu antibiotík môžu spôsobiť sčervenanie hornej časti tela, žihľavku, svrbenie a/alebo vyrážky. Ak spozorujete tieto typy reakcií, váš lekár môže rozhodnúť prerušiť alebo spomaliť infúziu.

Iné infekcie

Užívanie antibiotík môže niekedy spustiť rozvoj novej a inej infekcie. Ak k tomu dôjde, povedzte to svojmu lekárovi, aby mohol rozhodnúť o ďalšom postupe.

Deti

Tento liek nepodávajú deťom mladším ako 3 mesiace. Použitie Xydalby u detí mladších ako 3 mesiace nebolo dostatočne preskúmané.

Iné lieky a Xydalba

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Podávanie Xydalby počas tehotenstva sa neodporúča, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Je to preto, že nie je známe, aký účinok môže mať liek na nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Vy a váš lekár rozhodnete, či vám bude podaná Xydalba.

Nie je známe, či Xydalba prechádza do materského mlieka u ľudí. Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete dojčiť svoje dieťa. Vy a váš lekár rozhodnete, či vám bude podaná Xydalba. Ak vám podajú Xydalbu, nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xydalba môže spôsobiť závraty. Ak vám podali tento liek, buďte opatrný pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

Xydalba obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Xydalba podáva

Xydalbu vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

- **Dospelí:** Xydalba sa podáva v jednorazovej dávke 1 500 mg alebo v dvoch dávkach s odstupom jedného týždňa: 1 000 mg v 1. deň liečby a 500 mg v 8. deň liečby.
- **Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov:** Xydalba sa podáva v jednorazovej dávke 18 mg/kg (maximálne 1 500 mg).
- **Dojčatá a deti vo veku od 3 mesiacov do menej ako 6 rokov:** Xydalba sa podáva v jednorazovej dávke 22,5 mg/ml (maximálne 1 500 mg).

Dávku pre deti vo veku od 3 mesiacov do menej ako 18 rokov vypočíta lekár na základe veku a hmotnosti dieťaťa.

Xydalbu vám podajú po kvapkách cez žilu priamo do krvného obehu (intravenózne) počas 30 minút.

Pacienti s dlhodobými problémami s obličkami

Ak máte dlhodobé problémy s obličkami, váš lekár môže rozhodnúť znížiť vašu dávku. Nie je k dispozícii dostatok informácií, aby bolo možné odporučiť použitie Xydalby u detí s dlhodobými problémami s obličkami.

Ak vám podajú viac Xydalby, ako majú

Okamžite oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak máte podozrenie, že vám bola podaná priveľká dávka Xydalby.

Ak vynecháte dávku Xydalby

Ak máte podozrenie, že vám nepodali 2. dávku, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov – možno potrebujete pohotovostné lekárske ošetrovanie:

- **náhly opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka, rozsiahlu vyrážku, svrbenie, zovretie hrdla, pokles krvného tlaku, problém s prehĺtaním a/alebo ťažkosti s dýchaním.** Môžu to byť prejavy reakcie z precitlivenosti a môžu byť život ohrozujúce. Táto závažná reakcia sa hlásila ako zriedkavý vedľajší účinok. Môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb;
- **bolesť brucha (bolesť žalúdka) a/alebo vodnatá hnačka.** Tieto príznaky sa môžu zhoršovať alebo pretrvávajúť a stolica môže obsahovať krv alebo hlien. Môžu to byť prejavy črevnej infekcie. V takejto situácii **nesmiete** užívať lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú vyprázdňovanie stolice. Črevná infekcia sa hlásila ako menej častý vedľajší účinok. Môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb;
- **zmeny sluchu.** Tento vedľajší účinok sa hlásil pri podobnom lieku. Častota výskytu je neznáma (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené pri Xydalbe sú uvedené nižšie.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Časté - môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- bolesť hlavy,
- nevoľnosť (nauzea),
- hnačka.

Menej časté - môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- infekcie pošvy, infekcie spôsobené hubami, afta v ústnej dutine,
- infekcie močových ciest,

- anémia (nízka hladina červených krviniek), vysoký počet krvných doštičiek (trombocytóza), zvýšený počet bielych krviniek nazývaných eozinofily (eozinofília), nízke hladiny iných typov bielych krviniek (leukopénia, neutropénia),
- zmeny v iných vyšetreniach krvi,
- znížená chuť do jedla,
- ťažkosti so spánkom,
- závraty,
- zmeny vo vnímaní chuti,
- zápal a opuch povrchových ciev, sčervenanie,
- kašeľ,
- bolesť brucha a neprijemný pocit v bruchu, porucha trávenia, zápcha,
- abnormálne výsledky testov pečeňových funkcií,
- zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy (enzým, ktorý sa nachádza v tele),
- svrbenie, žihľavka,
- svrbenie pohlavných orgánov (u žien),
- bolesť, sčervenanie alebo opuch v mieste podania infúzie,
- pocit horúčavy,
- zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy v krvi (enzým, ktorý sa tvorí v pečeni alebo iných tkanivách v tele),
- vyrážka,
- vracanie.

Zriedkavé - môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:

- ťažkosti s dýchaním (bronchospazmus).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne **akýkoľvek vedľajší účinok**, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xydalbu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie v prípade, že sa uchováva neotvorený v pôvodnom obale.

Prípravený infúzny roztok Xydalby sa nesmie použiť, ak sú v ňom prítomné akékoľvek pevné častice alebo ak je roztok zakalený.

Xydalba je určená len na jednorazové použitie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xydalba obsahuje

- Liečivo je dalbavancín. Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje dalbavancínium-chlorid

- zodpovedajúci 500 mg dalbavancínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), monohydrát laktózy, kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný (iba na úpravu pH).

Ako vyzerá Xydalba a obsah balenia

Xydalba prášok na koncentrát na infúzny roztok balený v sklenenej injekčnej liekovke s objemom 48 ml so zeleným odklápacím viečkom. Injekčná liekovka obsahuje biely, sivobiely až svetložltý prášok.

Je dostupná v balení obsahujúcom 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

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

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, County Armagh BT63 5UA
Veľká Británia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft
Tel: + 36 1 336 1614
drugsafety@angelini.hu

Danmark

Correvio
Tlf: +45 8082 6022
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

Correvio
Tel: +44 (0)208 588 9131
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

Italia

Angelini Pharma S.p.A
Tel: +39 06 78 0531

Κύπρος

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

Latvija

SIA Livorno Pharma
Tel: +371 6721 1124

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Xydalba musí byť pre podanie vo forme infúzie rozpustená v sterilnej vode na injekciu a následne zriedená s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Injekčné liekovky Xydalby sú určené len na jednorazové použitie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie

Pri rekonštitúcii a riedení Xydalby sa musí používať aseptická technika.

1. Obsah každej injekčnej liekovky sa musí rekonštituovať pomalým pridávaním 25 ml vody na injekcie.
2. **Nepretrepávať.** Aby ste zabránili tvorbe peny, striedajte jemný krúživý pohyb a obracanie injekčnej liekovky, kým sa jej obsah úplne rozpustí. Čas rekonštitúcie môže byť až 5 minút.
3. Rekonštituovaný koncentrát v injekčnej liekovke obsahuje 20 mg/ml dalbavancínu.
4. Rekonštituovaný koncentrát musí byť číry, bezfarebný až žltý roztok bez akýchkoľvek viditeľných častíc.
5. Rekonštituovaný koncentrát sa musí následne zriediť s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
6. Na zriedenie rekonštituovaného koncentrátu sa príslušný objem koncentrátu s koncentráciou 20 mg/ml musí preniesť z injekčnej liekovky do intravenózneho vaku alebo fľaše obsahujúcej infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Napríklad: 25 ml koncentrátu obsahuje 500 mg dalbavancínu.
7. Po zriedení musí mať infúzny roztok konečnú koncentráciu 1 až 5 mg/ml dalbavancínu.
8. Infúzny roztok musí byť číry, bezfarebný až žltý roztok bez akýchkoľvek viditeľných častíc.
9. Ak sa spozoruje prítomnosť čiaščiek alebo zmena sfarbenia, roztok musí byť zlikvidovaný.

Xydalba sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Roztoky chloridu sodného môžu spôsobiť vyžrážanie a NESMÚ sa používať na rekonštitúciu ani riedenie. Kompatibilita rekonštituovaného koncentrátu Xydalby bola stanovená len s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Ak sa tá istá intravenózna linka používa aj na podávanie iných liekov okrem Xydalby, linka sa má pred a po každej infúzii Xydalby prepláchnuť s 5 % infúznym roztokom glukózy.

Použitie v pediatrickej populácii

U pediatrických pacientov sa dávka Xydalby bude líšiť v závislosti od veku a hmotnosti dieťaťa, až do maximálnej výšky 1 500 mg. Preneste požadovanú dávku rekonštituovaného roztoku dalbavancínu podľa pokynov uvedených vyššie, na základe hmotnosti dieťaťa, z injekčnej liekovky do intravenózneho vaku alebo fľaše obsahujúcej infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia dalbavancínu v zriedenom roztoku musí byť 1 až 5 mg/ml.

V tabuľke 1 nižšie sú uvedené informácie na prípravu infúzneho roztoku s konečnou koncentráciou 2 mg/ml alebo 5 mg/ml (dostatočná koncentrácia pre väčšinu prípadov) na podanie injekčnou pumpou, s cieľom dosiahnuť dávku vo výške 22,5 mg/kg u pediatrických pacientov vo veku od 3 do 12 mesiacov a hmotnosťou od 3 do 12 kg. Existuje aj možnosť prípravy iných koncentrácií, konečný rozsah koncentrácie dalbavancínu však musí byť 1 až 5 mg/ml. Výpočty si potvrdte v tabuľke 1. Uvedené hodnoty sú približné. Upozorňujeme, že tabuľka NEZAHŔŇA všetky možné vypočítané dávky pre každú vekovú skupinu, môže sa však použiť na odhadnutie približného objemu na overenie výpočtu.

Tabuľka 1. Príprava Xydalby (konečná koncentrácia roztoku 2 mg/ml alebo 5 mg/ml na podanie injekčnou pumpou) u pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov (dávka 22,5 mg/kg)

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (mg) na dosiahnutie koncentrácie 22,5 mg/kg	Objem rekonštituovaného roztoku dalbavancínu (20 mg/ml), ktorý sa má natiahnuť z injekčnej liekovky (ml)	Objem riediaceho roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pridávaného na zmiešanie (ml)	Konečná koncentrácia infúzneho roztoku dalbavancínu	Celkový objem podaný injekčnou pumpou (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	20 ml	60 ml	5 mg/ml	90,0
9	202,5				40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Likvidácia

Akékolvek množstvo nespotrebovaného rekonštituovaného roztoku musí byť zlikvidované.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.