

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xydalba 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži dalbavancinklorid što odgovara 500 mg dalbavancina.

Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 20 mg dalbavancina.

Razrijeđena otopina za infuziju mora imati konačnu koncentraciju od 1 do 5 mg/ml dalbavancina (vidjeti dio 6.6).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak bijele ili gotovo bijele do blijedo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xydalba je indicirana za liječenje akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika od rođenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza dalbavancina je 1500 mg primijenjena kao jednokratna infuzija u dozi od 1500 mg ili kao infuzija u dozi od 1000 mg nakon koje tjedan dana kasnije slijedi druga infuzija u dozi od 500 mg (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Preporučena doza dalbavancina je jednokratna doza na temelju dobi i težine bolesnika.

Doza dalbavancina u pedijatrijskih bolesnika

Dobna skupina	Doza (režim s jednokratnom dozom)
Od rođenja do manje od 6 godina	22,5 mg/kg (najviše 1500 mg)
Od 6 do manje od 18 godina	18 mg/kg (najviše 1500 mg)

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle i pedijatrijske bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do 79 ml/min). Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle bolesnike koji se redovito liječe hemodijalizom (3 puta tjedno) i dalbavancin se može davati bez obzira na vrijeme hemodijalize.

U odraslih bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega čiji je klirens kreatinina < 30 ml/min i koji se ne liječe redovitom hemodijalizom, preporučena doza se smanjuje na 1000 mg dalbavancina primijenjenih kao jednokratna infuzija ili 750 mg nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 375 mg (vidjeti dio 5.2).

Nema dovoljno podataka za davanje preporuke o prilagodbi doze u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 18 godina s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min/1,73 m² i bolesnika u dobi od < 3 mjeseca s oštećenjem funkcije bubrega koje je definirano kao kreatinin u serumu ≥ 2 puta veći od gornje granice normale, ili izlučivanje urina $< 0,5$ ml/kg/h, ili potreba za dijalizom. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali se ne može dati preporuka o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze dalbavancina za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A). Pri propisivanju dalbavancina bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B & C) potreban je oprez, jer nema raspoloživih podataka za određivanje odgovarajućeg doziranja (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Intravenska primjena

Xydalba se mora rekonstituirati i nakon toga razrijediti prije primjene intravenskom infuzijom tijekom 30-minutnog razdoblja. Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Dalbavancin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom preosjetljivosti na ostale glikopeptide jer može doći do križne preosjetljivosti. Ako se pojavi alergijska reakcija na dalbavancin, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i započeti odgovarajuću terapiju za alergijsku reakciju.

Proljev povezan s *Clostridioides* (prijašnji *Clostridium*) *difficile*

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s antibakterijskim lijekovima prijavljeni su pri primjeni gotovo svih antibiotika te mogu varirati u težini od blagih do po život opasnih. Stoga je važno uzeti u obzir tu dijagnozu u bolesnika u kojih se pojavi proljev za vrijeme ili neposredno nakon liječenja dalbavancinom (vidjeti dio 4.8). U takvim okolnostima, potrebno je razmotriti prestanak primjene dalbavancina i primjenu potpornih mjera zajedno s primjenom specifične terapije za *Clostridioides* (prijašnji *Clostridium*) *difficile*. Ti se bolesnici nikada ne smiju liječiti lijekovima koji smanjuju peristaltiku.

Reakcije povezane s infuzijom

Xydalba se primjenjuje intravenskom infuzijom u ukupnom trajanju od 30 minuta kako bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom. Brze intravenske infuzije glikopeptidnih antibakterijskih lijekova mogu uzrokovati reakcije, uključujući navale crvenila u gornjem dijelu tijela, urtikariju, svrbež i/ili osip. Prekid ili usporavanje infuzije može rezultirati prestankom ovih reakcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti dalbavancina u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min su ograničeni. Na temelju simulacija, potrebno je prilagođavanje doze za odrasle bolesnike s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega čiji je klirens kreatinina < 30 ml/min i koji se ne liječe redovitom hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Nema dovoljno podataka za davanje preporuke o prilagodbi doze u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 18 godina s klirensom kreatinina manjim od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i bolesnika u dobi od < 3 mjeseca s oštećenjem funkcije bubrega, koje je definirano kao kreatinin u serumu ≥ 2 puta veći od gornje granice normale, ili izlučivanje urina $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$, ili potreba za dijalizom.

Mješovite infekcije

Kad se kod mješovitih infekcija posumnja na gram-negativne bakterije, bolesnike također treba liječiti odgovarajućim antibakterijskim lijekovima protiv gram-negativnih bakterija (vidjeti dio 5.1).

Organizmi koji nisu osjetljivi na lijek

Primjena antibiotika može potaknuti prekomjerni rast mikroorganizama koji nisu osjetljivi na lijek. Ako se pojavi superinfekcija za vrijeme liječenja, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Ograničenja kliničkih podataka

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti dalbavancina kad se primjenjuje u više od dvije doze (u razmaku od jednog tjedna) su ograničeni. U glavnim ispitivanjima akutnih bakterijskih infekcija kože i kožnih struktura, vrste liječenih infekcija bile su ograničene samo na celulitis/erizipel, apscese i infekcije rana. Nema iskustva s dalbavancinom u liječenju teško imunokompromitiranih bolesnika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rezultati *in vitro* ispitivanja receptora (engl. *receptor screening study*) ne upućuju na vjerojatnu interakciju s drugim terapijskim metama ili potencijal za klinički relevantne farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 5.1).

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova s dalbavancinom.

Potencijal utjecaja drugih lijekova na farmakokinetiku dalbavancina.

Dalbavancin se ne metabolizira putem enzima CYP *in vitro*, stoga nije vjerojatno da istodobna primjena s induktorima ili inhibitorima CYP-a utječe na farmakokinetiku dalbavancina.

Nije poznato je li dalbavancin supstrat jetrenih transportera zaduženih za unos i efluks. Istodobna primjena s inhibitorima tih transportera može povećati izloženost dalbavancinu. Primjeri takvih inhibitora transportera su: pojačani inhibitori proteaze, verapamil, kinidin, itakonazol, klaritromicin i ciklosporin.

Potencijal utjecaja dalbavancina na farmakokinetiku drugih lijekova.

Očekuje se nizak potencijal interakcije dalbavancina s lijekovima koji se metaboliziraju putem enzima CYP jer dalbavancin nije ni inhibitor ni induktor enzima CYP *in vitro*. Nema podataka o dalbavancinu kao inhibitoru CYP2C8.

Nije poznato je li dalbavancin inhibitor transportera. Ne može se isključiti povećana izloženost supstratima transportera osjetljivim na inhibiciju aktivnosti transportera, kao što su statini i digoksin, ako se primjenjuju u kombinaciji s dalbavancinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni dalbavancina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Xydalba tijekom trudnoće, osim ako potencijalna očekivana korist jasno opravdava potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dalbavancin u majčino mlijeko. Međutim, dalbavancin se izlučuje u mlijeko štakora u laktaciji i mogao bi se izlučivati u majčino mlijeko u ljudi. Dalbavancin se peroralno ne apsorbira dobro; međutim, ne može se isključiti utjecaj na gastrointestinalnu ili oralnu floru dojenčeta. Potrebno je odlučiti da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje lijekom Xydalba uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xydalba može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, s obzirom na to da je kod malog broja bolesnika prijavljena omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 2/3, 2473 odrasla bolesnika primila su dalbavancin u obliku jednokratne infuzije od 1500 mg ili kao 1000 mg nakon čega je tjedan dana kasnije slijedila doza od 500 mg. Najčešće nuspojave koje su se pojavile u ≥ 1 % bolesnika liječenih dalbavancinom bile su mučnina (2,4 %), proljev (1,9 %) i glavobolja (1,3 %), te su uglavnom bile blage ili umjerene težine.

Tablični popis nuspojava (tablica 1)

Sljedeće su nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima faze 2/3 s dalbavancinom. Nuspojave su klasificirane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti proizlaze iz sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$).

Tablica 1.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		vulvovaginalna gljivična infekcija, infekcija mokraćnog trakta, gljivična infekcija, kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides</i> (prijašnji <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , oralna kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija, trombocitoza, eozinofilija, leukopenija, neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	disgeuzija, omaglica	
Krvožilni poremećaji		navale crvenila, flebitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev	konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija, nelagoda u abdomenu, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, urtikarija, osip	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		vulvovaginalni pruritus	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		reakcije povezane s infuzijom	
Pretrage		povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena mokraćna kiselina u krvi, poremećeni testovi funkcije jetre, povišene transaminaze, povišena alkalna fosfataza u krvi, povećan broj trombocita, povišena tjelesna temperatura, povišeni jetreni enzimi, povišena gama-glutamil transferaza	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave skupine lijekova

Ototoksičnost je povezana s primjenom glikopeptida (vankomicin i teikoplanin). Bolesnici koji primaju terapiju istodobno s ototoksičnim lijekom, kao što je aminoglikozid, mogu biti pod povećanim rizikom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost dalbavancina procijenjena je u jednom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je uključivalo 169 pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura (ili sumnjom na ili potvrđenom sepsom ako su mlađi od 3 mjeseca) liječenih dalbavancinom (91 bolesnik liječen jednokratnom dozom dalbavancina i 78 bolesnika, svi u dobi od 3 mjeseca i stariji, liječeni režimom od dvije doze dalbavancina). Od tih 169 pedijatrijskih bolesnika, 58 su bili adolescenti (12 godina i stariji), 49 su bila djeca u dobi od 6 godina do manje od 12 godina, 35 su bila djeca u dobi od 2 godine do manje od 6 godina, 17 su bila djeca u dobi od 3 mjeseca do manje od 2 godine, a 10 je bilo mlađe od 3 mjeseca. Dodatno, u otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju faze 1, jednokratna primjena dalbavancina procijenjena je u 8 bolesnika mlađih od 3 mjeseca. U ova dva klinička ispitivanja 18 djece bilo je mlađe od 3 mjeseca, uključujući 3 nedonoščadi i 5 novorođenčadi rođenih u terminu. Sveukupno, dobivena saznanja o sigurnosti dalbavancina u tih pedijatrijskih bolesnika bila su slična onima uočenima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja dalbavancinom jer toksičnost koja ograničava dozu nije uočena u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima faze 1, zdravi dobrovoljci primili su jednokratne doze do 1500 mg i kumulativne doze do 4500 mg tijekom razdoblja do 8 tjedana bez znakova toksičnosti ili laboratorijskih rezultata koji bi uzrokovali kliničku zabrinutost. U ispitivanjima faze 3 bolesnici su primili jednokratne doze do 1500 mg.

Liječenje predoziranja dalbavancinom sastoji se od promatranja i općih mjera potpore. Iako ciljani podaci u vezi primjene hemodijalize za liječenje predoziranja nisu dostupni, potrebno je napomenuti da je u ispitivanju faze 1 kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega hemodijalizom u roku od 3 sata uklonjeno manje od 6 % preporučene doze dalbavancina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, glikopeptidni antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XA04.

Mehanizam djelovanja

Dalbavancin je baktericidni lipoglikopeptid.

Njegov mehanizam djelovanja na osjetljive gram-pozitivne bakterije uključuje prekid sinteze stanične stijenke vezanjem na terminalni D-alanil-D-alanin osnovnog peptida u nastajućem peptidoglikanu stanične stijenke, što sprječava unakrsno povezivanje (transpeptidaciju i transglikozilaciju) pojedinih disaharida i rezultira smrću bakterijske stanice.

Mehanizam rezistencije

Sve gram-negativne bakterije urođeno su rezistentne na dalbavancin.

Rezistencija na dalbavancin kod *Staphylococcus* spp. i *Enterococcus* spp. posredovana je s VanA, genotipom koji rezultira modifikacijom ciljnog peptida u nastajućoj staničnoj stijenci. Na temelju *in vitro* ispitivanja, na aktivnost dalbavancina ne utječu druge skupine gena rezistencije na vankomicin.

MIK vrijednosti dalbavancina više su za stafilokoke umjereno osjetljive na vankomicin (VISA) nego za sojeve potpuno osjetljive na vankomicin. Ako izolati s višim MIK-om dalbavancina predstavljaju stabilne fenotipove i koreliraju s rezistencijom na druge glikopeptide, tada bi vjerojatan mehanizam mogao biti porast broja glikopeptidnih ciljeva u nastajućem peptidoglikanu.

Križna rezistencija između dalbavancina i drugih skupina antibiotika nije primijećena u *in vitro* ispitivanjima. Rezistencija na meticilin ne utječe na aktivnost dalbavancina.

Interakcije s drugim antibakterijskim lijekovima

U *in vitro* ispitivanjima, nije primijećen antagonizam između dalbavancina i drugih antibiotika koji se često primjenjuju (npr. cefepim, ceftazidim, ceftriakson, imipenem, meropenem, amikacin, aztreonam, ciprofloksacin, piperacilin/tazobaktam i trimetoprim/sulfametoksazol) kad su ispitivani na 12 vrsti gram-negativnih patogena (vidjeti dio 4.5).

Grafične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za dalbavancin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD)

Baktericidna aktivnost protiv stafilokoka *in vitro* ovisno je o vremenu pri serumskim koncentracijama dalbavancina sličnim onima dobivenim pri preporučenim dozama u ljudi. *In vivo* odnos farmakokinetike i farmakodinamike dalbavancina za *S. aureus* ispitivan je pomoću neutropenijskog modela infekcije na životinjama. To je pokazalo da antibakterijska aktivnost dalbavancina, kako se čini, najbolje korelira s omjerom površine ispod krivulje koncentracije i vremena za nevezani lijek u plazmi prema minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (fAUC/MIK).

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena navedenih za akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura koji su bili osjetljivi na dalbavancin *in vitro*:

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

Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Klinička djelotvornost nije ustanovljena protiv sljedećih patogena iako *in vitro* ispitivanja upućuju na to da su možda osjetljivi na dalbavancin u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije:

- streptokoki skupine G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Pedijatrijska populacija

Lijek Xydalba je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do < 18 godina s akutnom bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura, ili sumnjom na ili potvrđenom sepsom ako su mlađi od 3 mjeseca, u jednom otvorenom, randomiziranom, usporednim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3. Ispitivanje je uključivalo 169 bolesnika liječenih dalbavancinom (91 bolesnik liječen jednom dozom dalbavancina i 78 bolesnika, svi u dobi od 3 mjeseca i stariji, liječenih režimom od dvije doze dalbavancina) i 30 bolesnika liječenih usporednim lijekom. Sedam od 10 uključenih bolesnika mlađih od 3 mjeseca imalo je sumnju na ili potvrđenu sepsu. Primarni cilj bio je procijeniti sigurnost i podnošljivost dalbavancina, a sekundarni ciljevi uključivali su procjenu djelotvornosti i farmakokinetike. Djelotvornost je bila deskriptivna mjera ishoda. Stopa kliničkog izlječenja pri TOC (engl. *test of cure*, TOC) kontroli (mITT) bila je 95,2 % (79/83) u skupini s jednokratnom dozom dalbavancina, 97,3 % (72/74) u skupini s dvije doze dalbavancina i 100 % (30/30) u usporednoj skupini.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika dalbavancina opisana je u zdravih ispitanika, bolesnika i posebnih populacija. Sistemska izloženost dalbavancinu proporcionalna je dozi nakon jednokratnih doza u rasponu od 140 do 1120 mg, što ukazuje na linearnu farmakokinetiku dalbavancina. Nije primijećena akumulacija dalbavancina nakon višestrukih intravenskih infuzija primijenjenih jednom tjedno u trajanju do 8 tjedana (1000 mg prvi dan, nakon čega je slijedilo do 7 tjednih doza od 500 mg) u zdravih odraslih osoba.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) iznosila je 372 (raspon 333 do 405) sata. Farmakokinetiku dalbavancina najbolje opisuje model s tri odjeljka (α i β faze distribucije nakon čega slijedi faza terminalne eliminacije). Tako se distribucijski poluvijek ($t_{1/2\beta}$), koji čini većinu klinički relevantnog profila koncentracija-vrijeme nalazi u rasponu od 5 do 7 dana i u skladu je s doziranjem jednom tjedno.

Procijenjeni farmakokinetički parametri dalbavancina nakon primjene režima s dvije doze i režima s jednokratnom dozom prikazani su u tablici 2. u nastavku.

Tablica 2.

Srednje vrijednosti (SD) farmakokinetičkih parametara dalbavancina za odrasle određenih analizom populacijske farmakokinetike¹

Parametar	Režim s dvije doze ²	Režim s jednokratnom dozom ³
C_{max} (mg/l)	1. dan: 281 (52)	1. dan: 411 (86)
	8. dan: 141 (26)	
AUC _{0-dan14} (mg•h/l)	18 100 (4600)	20 300 (5300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

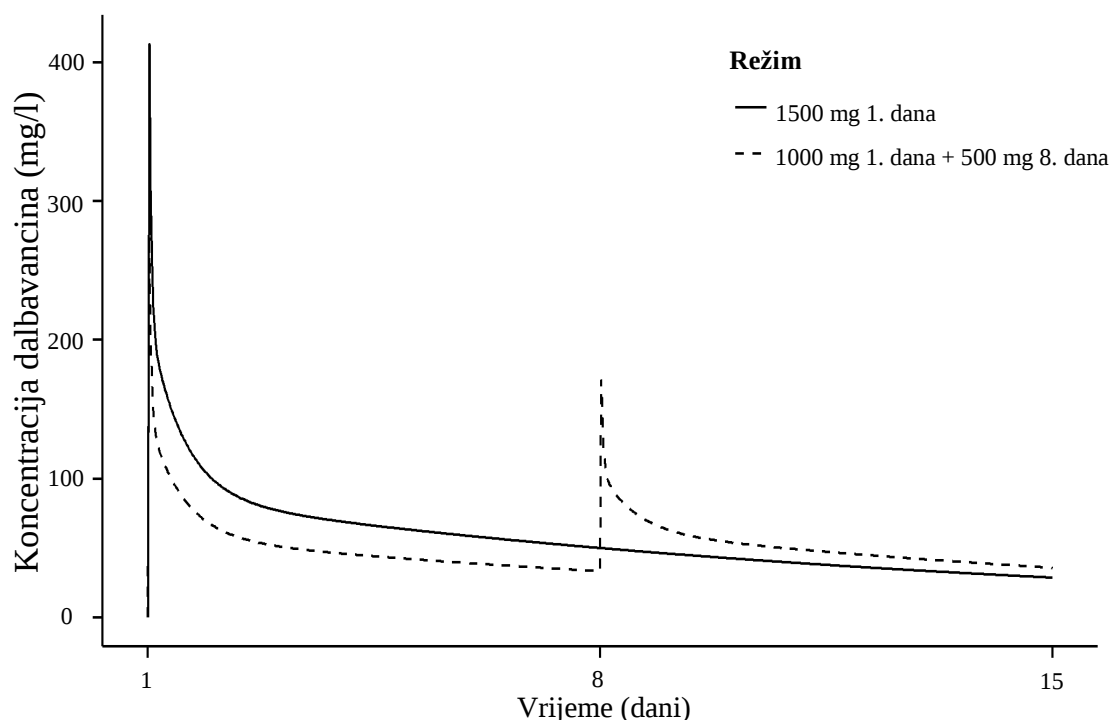
¹ Izvor: DAL-MS-01.

² 1000 mg 1. dan + 500 mg 8. dan; ispitanici u ispitivanju DUR001-303 s PK uzorkom koji se mogao ocijeniti.

³ 1500 mg; ispitanici u ispitivanju DUR001-303 s PK uzorkom koji se mogao ocijeniti.

Krivulja ovisnosti koncentracije dalbavancina u plazmi o vremenu nakon režima s dvije doze odnosno režima s jednokratnom dozom prikazana je na slici 1.

Slika 1. Koncentracije dalbavancina u plazmi u odnosu na vrijeme u tipičnog odraslog bolesnika s bakterijskom infekcijom kože i kožnih struktura (simulacija pomoću populacijskog farmakokinetičkog modela) za režim s jednokratnom dozom i režim s dvije doze.



Distribucija

Klirens i volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih ispitanika usporedivi su s onima u bolesnika s infekcijom. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan volumenu izvanstanične tekućine. Dalbavancin se reverzibilno veže na proteine ljudske plazme, prvenstveno na albumin. Vezanje dalbavancina na proteine plazme iznosi 93 % i ne mijenja se kao funkcija koncentracije lijeka, bubrežne ili jetrene insuficijencije. Nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg u zdravih dobrovoljaca AUC u tekućini u mjehurićima na koži (vezani i nevezani dalbavancin) iznosio je oko 60 % AUC-a plazme 7. dan nakon primjene doze.

Biotransformacija

Metaboliti u ljudskoj plazmi nisu uočeni u značajnim količinama. Metaboliti hidroksidalbavancin i manozil aglikon otkriveni su u urinu (< 25 % od primijenjene doze). Metabolički putovi odgovorni za stvaranje tih metabolita nisu identificirani; međutim, zahvaljujući relativno malom doprinosu metabolizma ukupnoj eliminaciji dalbavancina, ne očekuju se interakcije lijekova putem inhibicije ili indukcije metabolizma dalbavancina. Hidroksidalbavancin i manozil aglikon pokazali su značajno slabiju antibakterijsku aktivnost u usporedbi s dalbavancinom.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne doze od 1000 mg zdravim ispitanicima, prosječno je 19 % do 33 % primijenjene doze dalbavancina izlučeno u urinu u obliku dalbavancina, a 8 % do 12 % u obliku metabolita hidroksidalbavancina. Oko 20 % primijenjene doze je izlučeno u stolici.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika dalbavancina procijenjena je u 28 odraslih ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega i u 15 podudarnih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Nakon jednokratne doze od 500 mg ili 1000 mg dalbavancina, srednja vrijednost klirensa u plazmi (CL_T) smanjena je 11 %, 35 %, i 47 % u ispitanika s blagim (CL_{CR} 50 – 79 ml/min), umjerenim (CL_{CR} 30 – 49 ml/min) odnosno teškim ($CL_{CR} < 30$ ml/min) oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Srednja vrijednost AUC-a u ispitanika s klirensom kreatinina < 30 ml/min je bila otprilike dvaput veća. Klinički značaj smanjenja srednje vrijednosti CL_T u plazmi i povezano povećanje $AUC_{0-\infty}$ uočeno u ovim farmakokinetičkim ispitivanjima dalbavancina u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen. Farmakokinetika dalbavancina u ispitanika u završnom stadiju bolesti bubrega u kojih se redovito provodi hemodijaliza (3 puta tjedno) bila je slična onoj uočenoj u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, te se manje od 6 % primijenjene doze ukloni nakon 3 sata hemodijalize. Za upute o doziranju u odraslih ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega vidjeti dio 4.2.

Nema dovoljno podataka za davanje preporuke o prilagodbi doze u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 18 godina s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min/1,73 m². Bolesnici u dobi od < 3 mjeseca s oštećenjem funkcije bubrega, koje je definirano kao kreatinin u serumu ≥ 2 puta veći od gornje granice normale, ili izlučivanje urina $< 0,5$ ml/kg/h, ili potreba za dijalizom, bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Za 18 pedijatrijskih bolesnika u dobi od < 3 mjeseca koji su bili uključeni u klinička ispitivanja, raspon normaliziranog klirensa kreatinina (na temelju Schwartzove jednadžbe) bio je od 34 do 118 ml/min/1,73 m². Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Predviđena srednja vrijednost AUC-a dalbavancina za pedijatrijske ispitanike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) bila je približno 13 – 30 % viša u usporedbi s pedijatrijskim bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega liječenih istom dozom, na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika dalbavancina procijenjena je u 17 ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i uspoređena je s 9 podudarnih zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Srednja vrijednost AUC-a bila je nepromijenjena u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Međutim, srednja vrijednost AUC-a smanjena je za 28 % kod ispitanika s umjerenim, odnosno 31 % kod ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Uzrok i klinički značaj smanjene izloženosti kod ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre nisu poznati. Za upute o doziranju u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre vidjeti dio 4.2.

Spol

Nisu uočene klinički značajne razlike povezane sa spolom u farmakokinetici dalbavancina u zdravih ispitanika ili bolesnika s infekcijom. Nije potrebno prilagođavanje doze na temelju spola.

Starije osobe

Farmakokinetika dalbavancina nije se značajno mijenjala s dobi; prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze na temelju dobi (vidjeti dio 4.2). Iskustvo s dalbavancinom kod starijih osoba je ograničeno: 276 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina bilo je uključeno u klinička ispitivanja faze 2/3, od kojih je 173 primilo dalbavancin. Bolesnici u dobi do 93 godine starosti bili su uključeni u klinička ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dalbavancina procijenjena je u 219 pedijatrijskih bolesnika [u dobi od 4 dana do 17 godina, uključujući nedonošćad (gestacijska dob od 32 do < 37 tjedana; n = 3) i novorođenčad u terminu (gestacijska dob od 37 do 40 tjedana; n = 5)]. Modelom predviđena srednja vrijednost AUC_{0-120h} dalbavancina u plazmi u nedonošćadi pri rođenju (gestacijska dob od 32 tjedna do < 37 tjedana) iznosila je približno 62 % vrijednosti u odraslih bolesnika, dok je vrijednost AUC_{0-120h} u starijim pedijatrijskim skupinama bila 84 % – 96 % vrijednosti u odraslih bolesnika. Međutim, u svim pedijatrijskim dobnim skupinama, postotak bolesnika koji su postigli farmakokinetičko/farmakodinamičke ciljeve povezane s *in vivo* aktivnosti lijeka bio je iznad 90 % za MIK-ove do 0,5 mg/l.

Tablica 3.

Simulirana srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara dalbavancina u pedijatrijskih i odraslih bolesnika na temelju populacijske farmakokinetičke analize¹

Parametar	Nedonošće	Novorođenče u terminu	Mlade dojenče	Dojenče	Mlade dijete	Dijete	Adolescent	Odrasli
Dobni raspon	GD 26 – <37 tjedana	Rođenje – 1 mjesec	1 mjesec – < 3 mjeseca	3 mjesec – < 2 godine	2 godine – < 6 godina	6 godina – < 12 godina	12 godina – < 18 godina	≥ 18 godina
Doza	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	1500 mg
C _{max} (mg/l)	228 (88)	305 (130)	305 (130)	306 (130)	303 (130)	258 (110)	250 (110)	417 (110)
AUC _{0-120h} (mg•h/l)	6480 (2000)	8930 (2900)	9040 (3000)	9470 (3100)	10 100 (3300)	8850 (2900)	9030 (3100)	10 500 (3100)

¹ Izvor: DAL-MS-03.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost dalbavancina procijenjena je nakon svakodnevne intravenske primjene u trajanju do 3 mjeseca kod štakora i pasa. Toksičnost ovisna o dozi uključila je dokaze biokemijske pretrage seruma i histološke dokaze bubrežnog i jetrenog oštećenja, smanjene parametre eritrocita i nadražaj na mjestu primjene. Samo u pasa primijećene su reakcije na infuziju karakterizirane oticanjem kože i/ili crvenilom (nepovezanim s mjestom primjene), bljeditom sluznice, salivacijom, povraćanjem, sedacijom i umjerenim sniženjem krvnog tlaka te porastom srčane frekvencije ovisno o dozi. Ove reakcije na infuziju bile su prolazne (povukle su se u roku od 1 sata nakon doze) i bile su pripisane otpuštanju histamina. Profil toksikosti dalbavancina u mladih štakora bio je u skladu s onim prethodno uočenim kod odraslih štakora pri istoj razini doze (mg/kg na dan).

Ispitivanja reproduktivne toksikosti u štakora i kunića nisu dokazala teratogeni učinak. U štakora, pri izloženosti otprilike 3 puta većoj od kliničke izloženosti, uočena je smanjena plodnost i povećana incidencija smrtnosti zametka, smanjenje težine ploda i osifikacije skeleta i povećana smrtnost novorođenih. Kod kunića je došlo do pobačaja zajedno s toksikosti za majku pri izloženostima manjim od terapijskog raspona u ljudi.

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Dalbavancin nije bio mutagen niti klastogen u seriji *in vitro* i *in vivo* testova genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
laktoza hidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Otopine natrijevog klorida mogu uzrokovati taloženje i ne smiju se koristiti za rekonstituciju ili razrjeđivanje (vidjeti dio 6.6).

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak: 4 godine

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka Xydalba tijekom uporabe za rekonstituirani koncentrat i za razrijeđenu otopinu iznosi 48 sati na ili ispod 25 °C. Ukupna stabilnost lijeka tijekom uporabe od rekonstitucije do primjene ne smije prijeći 48 sati.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te obično ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I od 48 ml za jednokratnu uporabu, s elastomernim čepom i zelenim *flip-off* zatvaračem.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Xydalba se mora rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije i nakon toga razrijediti 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.

Bočice lijeka Xydalba namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Upute za rekonstituciju i razrjeđivanje

Za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka Xydalba mora se koristiti aseptička tehnika.

1. Sadržaj jedne bočice mora se rekonstituirati polaganim dodavanjem 25 ml vode za injekcije.
2. **Nemojte tresti bočicu.** Kako biste izbjegli pjenjenje, naizmjenično lagano vrtite i preokrećite bočicu, dok se njen sadržaj potpuno ne otopi. Vrijeme rekonstitucije može trajati do 5 minuta.
3. Rekonstituirani koncentrat u bočici sadrži 20 mg/ml dalbavancina.

4. Rekonstituirani koncentrat mora biti bistra, bezbojna do žuta otopina bez vidljivih čestica.
5. Rekonstituirani koncentrat mora se dodatno razrijediti 5 %-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.
6. Za razrjeđivanje rekonstituiranog koncentrata, odgovarajući volumen koncentrata od 20 mg/ml mora se iz bočice prebaciti u vrećicu ili bocu za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu (50 mg/ml) otopinu glukoze. Npr.: 25 ml koncentrata sadrži 500 mg dalbavancina.
7. Nakon razrjeđivanja, otopina za infuziju mora imati konačnu koncentraciju od 1 do 5 mg/ml dalbavancina.
8. Otopina za infuziju mora biti bistra, bezbojna do žuta otopina bez vidljivih čestica.
9. Ako otopina sadrži čestice ili promijeni boju, ona se mora baciti.

Xydalba se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama. Otopine koje sadrže natrijev klorid mogu uzrokovati taloženje i NE SMIJU se koristiti za rekonstituciju i razrjeđivanje. Kompatibilnost rekonstituiranog koncentrata lijeka Xydalba ustanovljena je samo s 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.

Ako se ista infuzijska linija koristi i za primjenu drugih lijekova uz lijek Xydalba, prije i nakon svake primjene lijeka Xydalba liniju je potrebno isprati 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Za pedijatrijske bolesnike, doza lijeka Xydalba varirat će ovisno o dobi i tjelesnoj težini djeteta, do najviše doze od 1500 mg. Prebacite potrebnu dozu rekonstituirane otopine dalbavancina, prema gornjim uputama, na temelju tjelesne težine djeteta, iz bočice u vrećicu ili bocu za intravensku infuziju koja sadrži 5 %-tnu (50 mg/ml) otopinu glukoze. Razrijeđena otopina mora imati konačnu koncentraciju dalbavancina od 1 do 5 mg/ml.

Tablica 4 u nastavku pruža informacije za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 2 mg/ml ili 5 mg/ml (dovoljno za većinu slučajeva), koja se primjenjuje infuzijskom pumpom sa štrcaljkom, da bi se postigla doza od 22,5 mg/kg u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 12 mjeseci i tjelesne težine od 1 kg do 12 kg. Mogu se pripremiti drukčije koncentracije, ali konačna koncentracija mora biti u rasponu od 1 do 5 mg/ml dalbavancina. Pogledajte tablicu 4 za potvrđivanje izračuna. Prikazane vrijednosti su približne. Imajte na umu da tablica NE uključuje sve moguće izračunate doze za svaku dobnu skupinu, ali se može upotrijebiti za procjenu približnog volumena radi provjere izračuna.

Tablica 4. Priprema lijeka Xydalba (konačna koncentracija infuzije 2 mg/ml ili 5 mg/ml koja se primjenjuje infuzijskom pumpom sa štrcaljkom) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 12 mjeseci (doza 22,5 mg/kg)

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (mg) da bi se postiglo 22,5 mg/kg	Volumen rekonstituirane otopine dalbavancina (20 mg/ml) koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrjeđivanje - 5%-tna (50 mg/ml) otopina glukoze koju treba dodati za miješanje (ml)	Konačna koncentracija infuzijske otopine dalbavancina	Ukupan volumen doziran infuzijskom pumpom sa štrcaljkom (ml)
1	22,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	11,3
2	45,0				22,5
3	67,5				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

Zbrinjavanje

Bacite svu rekonstituiranu otopinu koja ostane neiskorištena.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/986/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. veljače 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 5. prosinca 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Via Vecchia del Pinocchio, 22
60131 Ancona
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Xydalba 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
dalbavancin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži dalbavancinklorid što odgovara 500 mg dalbavancina.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 20 mg dalbavancina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol (E421)
laktoza hidrat
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/986/001

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xydalba 500 mg prašak za koncentrat
dalbavancin
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

AbbVie (kao logotip)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Xydalba 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dalbavancin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xydalba i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Xydalba
3. Kako ćete primiti lijek Xydalba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xydalba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xydalba i za što se koristi

Xydalba sadrži djelatnu tvar dalbavancin, što je **antibiotik** iz skupine glikopeptida.

Xydalba se koristi za liječenje **odraslih osoba i djece od rođenja s infekcijama kože ili slojeva tkiva ispod kože.**

Xydalba djeluje tako što ubija određene bakterije koje mogu uzrokovati ozbiljne infekcije. Te bakterije ubija sprečavanjem stvaranja bakterijskih staničnih stijenki.

Ako kod Vas infekciju uzrokuju i druge vrste bakterija, liječnik može odlučiti liječiti Vas drugim antibioticima uz lijek Xydalba.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Xydalba

Nemojte primjenjivati lijek Xydalba ako ste alergični na dalbavancin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Xydalba:

- ako imate ili ste imali **tegoba s bubrežima**. Ovisno o Vašoj dobi i stanju Vaših bubrega, liječnik će Vam možda morati smanjiti dozu lijeka.
- ako imate **proljev** ili ste prije imali proljev dok ste bili liječeni antibioticima.
- ako ste **alergični** na druge antibiotike kao što su vankomicin ili teikoplanin.

Proljev za vrijeme ili nakon liječenja

Ako dobijete **proljev za vrijeme ili nakon** liječenja, **odmah** to recite svom liječniku. Nemojte uzimati nikakve lijekove za liječenje proljeva bez savjetovanja s liječnikom.

Reakcije povezane s infuzijom

Intravenske infuzije s ovim vrstama antibiotika mogu uzrokovati navale crvenila gornjeg dijela tijela, koprivnjaču, svrbež i/ili osip. Ako imate ovu vrstu reakcije, liječnik može odlučiti prekinuti ili usporiti infuziju.

Druge infekcije

Primjena antibiotika može ponekad uzrokovati nastanak novih i drugačijih infekcija. Ako se to dogodi, obratite se liječniku i on će odlučiti što učiniti.

Drugi lijekovi i Xydalba

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Xydalba se ne preporučuje u trudnoći osim ako to nije neophodno, zbog toga što nije poznat učinak lijeka na nerođeno dijete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Vi i liječnik odlučit ćete hoćete li primati lijek Xydalba.

Nije poznato prelazi li Xydalba u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku za savjet prije dojenja djeteta. Vi i liječnik odlučit ćete hoćete li uzimati lijek Xydalba. Ne smijete dojiti dok uzimate lijek Xydalba.

Upravljanje vozilima i strojevima

Xydalba može uzrokovati omaglicu. Budite oprezni pri upravljanju vozilima i strojevima nakon uzimanja ovog lijeka.

Xydalba sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti lijek Xydalba

Lijek Xydalba primijenit će Vam liječnik ili medicinska sestra.

- **Odrasli:** Xydalba se primjenjuje kao jednokratna doza od 1500 mg ili u dvije doze u razmaku od tjedan dana: 1000 mg prvog dana i 500 mg osmog dana.
- **Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina do manje od 18 godina:** Xydalba se daje u jednokratnoj dozi od 18 mg/kg (najviše 1500 mg).
- **Dojenčad i djeca u dobi od rođenja do manje od 6 godina:** Xydalba se daje u jednokratnoj dozi od 22,5 mg/kg (najviše 1500 mg).

Dozu za djecu u dobi od rođenja do manje od 18 godina izračunat će liječnik na temelju dobi i tjelesne težine djeteta.

Lijek Xydalba ćete primiti kapanjem (drip) izravno u krvotok kroz venu (intravenski) tijekom 30 minuta.

Bolesnici s kroničnim bubrežnim tegobama

Ako imate kronične bubrežne tegobe, liječnik Vam može odlučiti smanjiti dozu lijeka. Nema dovoljno podataka za davanje preporuke o uporabi lijeka Xydalba u djece s kroničnim bubrežnim problemima.

Ako primite više lijeka Xydalba nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste zabrinuti da ste primili previše lijeka Xydalba.

Ako propustite dozu lijeka Xydalba

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste zabrinuti da ste propustili drugu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od ovih simptoma - možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- **Iznenadno oticanje usana, lica, grla ili jezika, teški osip, svrbež, stezanje u grlu, pad krvnog tlaka, poteškoće pri gutanju i/ili poteškoće pri disanju.** To mogu biti znakovi reakcije preosjetljivosti i mogu biti opasni po život. Ova teška reakcija zabilježena je kao rijetka nuspojava. Može se pojaviti kod do 1 na 1000 osoba.
- **Bol u trbuhu (abdomenu) i/ili vodenasti proljev.** Simptomi mogu postati teški ili mogu trajati, a stolica može sadržavati krv ili sluz. To može biti znak infekcije crijeva. U tom slučaju, **ne** smijete uzimati lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju rad crijeva. Infekcija crijeva zabilježena je kao manje česta nuspojava. Može se pojaviti kod do 1 na 100 osoba.
- **Promjene sluha** zabilježene su kao nuspojava sličnog lijeka. Učestalost nije poznata. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Druge nuspojave prijavljene uz lijek Xydalba navedene su u nastavku.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako dobijete neku od sljedećih nuspojava:

Česte - mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- glavobolja
- mučnina
- proljev

Manje česte - mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- vaginalne infekcije, gljivične infekcije, ranice u ustima (afte)
- infekcije mokraćnog sustava
- anemija (niska razina crvenih krvnih stanica), visok broj trombocita u krvi (trombocitoza), povećani broj bijelih krvnih stanica zvanih eozinofili (eozinofilija), niska razina drugih vrsta bijelih krvnih stanica (leukopenija, neutropenija)
- promjene u drugim pretragama krvi
- smanjen apetit
- poteškoće sa spavanjem

- omaglica
- promjena osjeta okusa
- upala i otjecanje površinskih vena, navale crvenila
- kašalj
- bol i nelagoda u trbuhu, probavne tegobe, zatvor
- odstupanja u nalazima testova funkcije jetre
- povećanje razine alkalne fosfataze (enzima koji se nalazi u tijelu)
- svrbež, koprivnjača
- svrbež u predjelu spolovila (kod žena)
- bol, crvenilo ili oteklina na mjestu primjene infuzije
- osjećaj vrućine
- porast razine gama-glutamil transferaze u krvi (enzima koji se proizvodi u jetri i drugim tkivima)
- osip
- povraćanje

Rijetke - mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba:

- otežano disanje (bronhospazam)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Xydalba

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja ako se čuva neotvoren u originalnom spremniku.

Pripremljena Xydalba otopina za infuziju ne smije se koristiti ako su vidljive bilo kakve čestice ili je otopina zamućena.

Xydalba je samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xydalba sadrži

- Djelatna tvar je dalbavancin. Jedna bočica s praškom sadrži dalbavancinklorid što odgovara 500 mg dalbavancina.
- Drugi sastojci su manitol (E421), laktoza hidrat, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Xydalba izgleda i sadržaj pakiranja

Xydalba prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dolazi u staklenoj bočici od 48 ml sa zelenim *flip-off* zatvaračem. Bočica sadrži prašak bijele ili gotovo bijele do blijedo žute boje.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, County Armagh BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Via Vecchia del Pinocchio, 22
60131 Ancona
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Анджелини Фарма България ЕООД
Тел.: +359 2 975 1395
office@angelini.bg

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Ltd
Tél/Tel: +352 27861461
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

Abcur AB
Sverige
Tlf: +45 8082 6022
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

Advanz Pharma
Tel: +44 (0)208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Deutschland

Advanz Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0)800 1802 091
medicalinformation@advanzpharma.com

Nederland

Amdipharm Ltd
Tel: +31 (0)20 808 32 06
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

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

Norge

Abcur AB
Sverige

Tlf: +47 800 16 689
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

ANGELINI PHARMA HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Β.Ε.Ε. ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ
ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

España

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.
Tel: + 34 93 253 45 05

France

Advanz Pharma
Tél: +33 (0)1 77 68 89 17
medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

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

Ireland

Advanz Pharma
Tel: +353 1800 851 119
medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Abcur AB
Svíþjóð
Sími: +46 20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Angelini Pharma S.p.A
Tel: +39 071 809 809

Κύπρος

ANGELINI PHARMA HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Β.Ε.Ε. ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ
ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Latvija

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

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

Abcur AB
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +358 800 416231
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) prije propisivanja lijeka.

Xydalba se mora rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije i zatim razrijediti 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.

Bočice lijeka Xydalba namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Upute za rekonstituciju i razrjeđivanje

Za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka Xydalba mora se koristiti aseptička tehnika.

1. Sadržaj jedne bočice mora se rekonstituirati polaganim dodavanjem 25 ml vode za injekcije.
2. **Nemojte tresti bočicu.** Kako biste izbjegli pjenjenje, naizmjenično lagano vrtite i preokrećite bočicu, dok se njen sadržaj potpuno ne otopi. Vrijeme rekonstitucije može trajati do 5 minuta.
3. Rekonstituirani koncentrat u bočici sadrži 20 mg/ml dalbavancina.
4. Rekonstituirani koncentrat mora biti bistra, bezbojna do žuta otopina bez vidljivih čestica.
5. Rekonstituirani koncentrat mora se dodatno razrijediti 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.
6. Za razrjeđivanje rekonstituiranog koncentrata, odgovarajući volumen koncentrata od 20 mg/ml mora se iz bočice prebaciti u vrećicu ili bocu za intravensku infuziju koja sadrži 5%-tnu (50 mg/ml) otopinu glukoze za infuziju. Npr.: 25 ml koncentrata sadrži 500 mg dalbavancina.
7. Nakon razrjeđivanja, otopina za infuziju mora imati konačnu koncentraciju od 1 do 5 mg/ml dalbavancina.
8. Otopina za infuziju mora biti bistra, bezbojna do žuta otopina bez vidljivih čestica.
9. Ako otopina sadrži čestice ili promijeni boju, mora se baciti.

Xydalba se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim otopinama. Otopine koje sadrže natrijev klorid mogu uzrokovati taloženje i NE SMIJU se koristiti za rekonstituciju ili razrjeđivanje. Kompatibilnost rekonstituiranog koncentrata lijeka Xydalba ustanovljena je samo s 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju.

Ako se ista infuzijska linija koristi i za primjenu drugih lijekova uz lijek Xydalba, prije i nakon svake primjene lijeka Xydalba liniju je potrebno isprati 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Za pedijatrijske bolesnike, doza lijeka Xydalba varirat će ovisno o dobi i tjelesnoj težini djeteta, do najviše doze od 1500 mg. Prebacite potrebnu dozu rekonstituirane otopine dalbavancina, prema gornjim uputama, na temelju tjelesne težine djeteta, iz bočice u vrećicu ili bocu za intravensku infuziju koja sadrži 5 %-tnu (50 mg/ml) otopinu glukoze. Razrijeđena otopina mora imati konačnu koncentraciju dalbavancina od 1 do 5 mg/ml.

Tablica 1 u nastavku pruža informacije za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 2 mg/ml ili 5 mg/ml (dovoljno za većinu slučajeva), koja se primjenjuje infuzijskom pumpom sa štrcaljkom, da bi se postigla doza od 22,5 mg/kg u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 12 mjeseci i tjelesne težine od 1 kg do 12 kg. Mogu se pripremiti drukčije koncentracije, ali konačna koncentracija mora biti u rasponu od 1 do 5 mg/ml dalbavancina. Pogledajte tablicu 1 za potvrđivanje izračuna. Prikazane vrijednosti su približne. Imajte na umu da tablica NE uključuje sve moguće izračunate doze za svaku dobnu skupinu, ali se može upotrijebiti za procjenu približnog volumena radi provjere izračuna.

Tablica 1. Priprema lijeka Xydalba (konačna koncentracija infuzije 2 mg/ml ili 5 mg/ml koja se primjenjuje infuzijskom pumpom sa štrcaljkom) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 12 mjeseci (doza 22,5 mg/kg)

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (mg) da bi se postiglo 22,5 mg/kg	Volumen rekonstituirane otopine dalbavancina (20 mg/ml) koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrjeđivanje – 5 %-tna (50 mg/ml) otopina glukoze koju treba dodati za miješanje (ml)	Konačna koncentracija infuzijske otopine dalbavancina	Ukupan volumen doziran infuzijskom pumpom sa štrcaljkom (ml)
1	22,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	11,3
2	45,0				22,5
3	67,5				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

Zbrinjavanje

Bacite svu rekonstituiranu otopinu koja ostane neiskorištena.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.