

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xydalba 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém cloridrato de dalbavancina equivalente a 500 mg de dalbavancina.

Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de dalbavancina.

A solução diluída para perfusão deve conter uma concentração final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina (ver secção 6.6).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xydalba é indicado em adultos para o tratamento de infeções bacterianas agudas da pele e de estruturas da pele (ABSSSI) em adultos e doentes pediátricos desde o nascimento (ver secções 4.4 e 5.1).

Devem ser consideradas as recomendações oficiais relativamente à utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada de dalbavancina é de 1500 mg administrados sob a forma de uma perfusão única de 1500 mg ou de 1000 mg seguidos de 500 mg uma semana depois (ver secções 5.1 e 5.2).

Doentes pediátricos

A dose recomendada de dalbavancina é uma dose única com base na idade e no peso do doente.

Dose de dalbavancina em doentes pediátricos

Faixa etária	Dose (regime de dose única)
Desde o nascimento até menos de 6 anos	22,5 mg/kg (1500 mg no máximo)
Entre os 6 e menos de 18 anos	18 mg/kg (1500 mg no máximo)

Populações especiais

Idosos

Não é necessário efetuar ajuste de dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajuste da dose em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração de creatinina entre ≥ 30 e 79 ml/min). Não é necessário efetuar ajuste de dose em doentes adultos a receber hemodiálise regularmente (3 vezes/semana) e é possível proceder à administração de dalbavancina independentemente das datas da hemodiálise.

No caso de doentes adultos com compromisso renal crónico cuja depuração de creatinina é < 30 ml/min e que não fazem hemodiálise regularmente, a dose recomendada é reduzida para 1000 mg administrados sob a forma de uma perfusão única ou 750 mg seguidos de 375 mg uma semana depois (ver secção 5.2).

Não existe informação suficiente para recomendar o ajuste da dose em doentes entre os 3 meses e os 18 anos de idade com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/ $1,73$ m² e para doentes com < 3 meses de idade com compromisso renal definido como creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior do normal ou débito de urina $< 0,5$ ml/kg/h ou necessidade de diálise. A informação atualmente disponível está descrita na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste da dose de dalbavancina no caso de doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Deve existir prudência ao prescrever dalbavancina a doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B e C), uma vez que não existem dados disponíveis para determinar a dosagem apropriada (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via intravenosa

Xydalba tem de ser reconstituído e posteriormente diluído antes da administração por perfusão intravenosa durante 30 minutos. Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Dalbavancina deve ser administrada com cuidado no caso de doentes com hipersensibilidade a outros glicopeptídeos, uma vez que pode ocorrer hipersensibilidade cruzada. Se ocorrer uma reação alérgica à dalbavancina, a administração deve ser descontinuada e deve ser instituída uma terapia apropriada para a reação alérgica.

Diarreia associada a *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*) *difficile*

Foram notificados casos de colite pseudomembranosa e colite associada a agentes antibacterianos com a utilização de praticamente todos os antibióticos, podendo a gravidade variar entre ligeira e situações de risco de vida. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou após o tratamento com dalbavancina (ver secção 4.8). Nessas circunstâncias, deve ser considerada a descontinuação da dalbavancina e a utilização de medidas de apoio em simultâneo

com a administração de tratamento específico para *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*) *difficile*. Estes doentes nunca podem ser tratados com medicamentos que suprimam o peristaltismo.

Reações relacionadas com a perfusão

Xydalba deve ser administrado por perfusão intravenosa durante um total de 30 minutos para minimizar o risco de reações relacionadas com a perfusão. Perfusões rápidas de agentes antibacterianos glicopeptídeos por via intravenosa podem provocar reações, incluindo vermelhidão na parte superior do corpo, urticária, comichão e/ou erupção da pele. Parar ou abrandar a perfusão pode resultar em supressão dessas reações.

Compromisso renal

As informações sobre a eficácia e a segurança da dalbavancina em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min são limitadas. Com base em simulações, é necessário ajuste da dose no caso de doentes adultos com compromisso renal crónico cuja depuração de creatinina seja < 30 ml/min e que não estão a receber regularmente hemodiálise (ver secções 4.2 e 5.2). Não existe informação suficiente para recomendar o ajuste da dose em doentes entre os 3 meses e os 18 anos de idade com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m² e para doentes com < 3 meses de idade com compromisso renal definido como creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior do normal ou débito de urina < 0,5 ml/kg/h ou necessidade de diálise.

Infeções mistas

No caso de infeções mistas com suspeita de bactérias Gram-negativas, os doentes também devem ser tratados com um ou mais agentes antibacterianos apropriados contra bactérias Gram-negativas (ver secção 5.1).

Organismos não suscetíveis

A utilização de antibióticos pode promover o crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapia, devem ser adotadas medidas apropriadas.

Limitações dos dados clínicos

Existem dados limitados sobre a segurança e a eficácia da dalbavancina quando administrada em mais de duas doses (com intervalo de uma semana). Nos principais estudos clínicos sobre ABSSSI, os tipos de infeções tratadas restringiram-se a celulite/erisipela, abscessos e infeções devido a feridas. Não existe experiência com dalbavancina no tratamento de doentes com imunocomprometimento grave.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os resultados de um estudo de rastreio de recetores *in vitro* não indicam tendência para existência de interação com outros alvos terapêuticos nem potencial para interações farmacodinâmicas clinicamente relevantes (ver secção 5.1).

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com dalbavancina.

Potencial para outros medicamentos afetarem a farmacocinética da dalbavancina.

A dalbavancina não é metabolizada por enzimas CYP *in vitro*, portanto, os indutores ou inibidores de CYP coadministrados não tendem a influenciar a farmacocinética da dalbavancina.

Desconhece-se se a dalbavancina é um substrato dos transportadores de captação e efluxo hepáticos. A coadministração com inibidores destes transportadores pode aumentar a exposição à dalbavancina. Entre os exemplos dos inibidores desses transportadores incluem-se inibidores de protease potenciados, verapamilo, quinidina, itraconazol, claritromicina e ciclosporina.

Potencial para dalbavancina afetar a farmacocinética de outros medicamentos.

Prevê-se que o potencial de interação da dalbavancina em medicamentos metabolizados por enzimas CYP seja baixo, uma vez que não é um inibidor nem um indutor de enzimas CYP *in vitro*. Não existem dados sobre a dalbavancina enquanto inibidor de CYP2C8.

Desconhece-se se a dalbavancina é um inibidor de transportadores. Não pode ser excluída a possibilidade de aumento da exposição a substratos de transportadores sensíveis à atividade de transportadores inibidos como, por exemplo, estatinas e digoxina, se forem combinados com dalbavancina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da dalbavancina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Xydalba não é recomendado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício esperado justifique claramente o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a dalbavancina é excretada no leite humano. Contudo, a dalbavancina é excretada no leite de ratos lactantes e pode ser excretada no leite materno humano. Dalbavancina não é bem absorvida por via oral, contudo, não pode ser excluído um impacto na flora gastrointestinal ou na flora oral de um recém-nascido lactente. Tem de ser tomada uma decisão sobre a continuação/descontinuação da amamentação ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Xydalba tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos realizados em animais revelaram redução da fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Xydalba pode ter uma ligeira influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificadas tonturas num número pequeno de doentes (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos de Fase 2/3, 2473 doentes adultos receberam dalbavancina administrada sob a forma de uma perfusão única de 1500 mg ou de 1000 mg seguidos de 500 mg uma semana depois. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em $\geq 1\%$ dos doentes tratados com dalbavancina foram náuseas (2,4%), diarreia (1,9%) e dor de cabeça (1,3%), e foram em geral de intensidade ligeira ou moderada.

Lista tabelada de reações adversas (Tabela 1)

As reações adversas que se seguem foram identificadas em estudos clínicos de fase 2/3 com dalbavancina. As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e a frequência. As categorias de frequência são derivadas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tabela 1

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros
Infeções e infestações		infecção micótica vulvovaginal, infecção do trato urinário, infecção fúngica, colite por <i>Clostridioides</i> (anteriormente <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , candidíase oral	
Doenças do sangue e do sistema linfático		anemia, trombocitose, eosinofilia, leucopenia, neutropenia	
Doenças do sistema imunitário			reação anafilactóide
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		insónia	
Doenças do sistema nervoso	dor de cabeça	disgeusia, tonturas	
Vasculopatias		vermelhidão, flebite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse	broncoespasmo
Doenças gastrointestinais	náuseas, diarreia	obstipação, dor abdominal, dispepsia, desconforto abdominal, vômitos	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		comichão, urticária, erupção da pele	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		comichão vulvovaginal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		reações relacionadas com a perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		aumento da desidrogenase láctea sanguínea, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento do ácido úrico no sangue, prova da função hepática anormal, aumento das transaminases, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da contagem de plaquetas, aumento da temperatura corporal, aumento das enzimas hepáticas, aumento da gamaglutamil transferase	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas por classe

Tem sido associada ototoxicidade à utilização de glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina); os doentes que estão a receber terapia concomitante com um agente ototóxico como, por exemplo, um aminoglicosídeo, podem apresentar um risco maior.

População pediátrica

A segurança da dalbavancina foi avaliada num estudo clínico de fase 3 que incluiu 169 doentes pediátricos (desde o nascimento até aos 18 anos de idade) com ABSSSI (ou suspeita ou confirmação de sepsia se com menos de 3 meses de idade) tratados com dalbavancina (91 doentes tratados com uma dose única de dalbavancina e 78 doentes – todos estes com mais de 3 meses de idade – tratados com um regime de duas doses de dalbavancina). Destes 169 doentes pediátricos, 58 eram adolescentes (12 anos ou mais), 49 eram crianças entre os 6 e menos de 12 anos, 35 tinham entre 2 e menos de 6 anos, 17 tinham entre 3 meses e menos de 2 anos e 10 tinham menos de 3 meses de idade. Além disso, num estudo farmacocinético em regime aberto de fase 1, foi avaliada uma administração de dose única de dalbavancina em 8 doentes com menos de 3 meses de idade. Nestes dois estudos clínicos, 18 crianças tinham menos de 3 meses de idade, incluindo 3 recém-nascidos prematuros e 5 recém-nascidos de termo. Globalmente, os dados relativos à segurança da dalbavancina nestes doentes pediátricos foram semelhantes aos observados em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação específica disponível sobre o tratamento da sobredosagem com dalbavancina, uma vez que não foi observada toxicidade limitadora da dose em estudos clínicos. Em estudos de fase 1, voluntários saudáveis receberam doses únicas de até 1500 mg e doses cumulativas de até 4500 mg durante 8 semanas, sem sinais de toxicidade nem resultados laboratoriais preocupantes a nível clínico. Em estudos de fase 3, os doentes receberam doses únicas de até 1500 mg.

O tratamento da sobredosagem com dalbavancina deve consistir em observação e medidas de apoio gerais. Apesar de não existir informação disponível relativamente à utilização de hemodiálise para tratar a sobredosagem, cabe referir que, num estudo de fase 1 em doentes com compromisso renal, menos de 6% da dose recomendada de dalbavancina foi removida após 3 horas de hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para utilização sistémica, antibacterianos glicopeptídeos, código ATC: J01XA04.

Mecanismo de ação

Dalbavancina é um lipoglicopeptídeo bactericida.

O seu mecanismo de ação em bactérias Gram-positivas suscetíveis envolve interrupção da síntese da parede celular pela ligação ao terminal D-alanil-D-alanina do peptídeo tronco no peptidoglicano nascente da parede celular, evitando a ligação cruzada (transpeptidação e transglicosilação) de subunidades de dissacarídeos resultando na morte das células bacterianas.

Mecanismo de resistência

Todas as bactérias Gram-negativas são inerentemente resistentes à dalbavancina.

A resistência à dalbavancina em *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. é mediada por VanA, um genótipo que resulta na modificação do peptídeo alvo na parede celular nascente. Com base em estudos *in vitro*, a atividade da dalbavancina não é afetada por outras classes de genes de resistência à vancomicina.

Os valores da CIM da dalbavancina são superiores para estafilococos com resistência intermédia à vancomicina (VISA) do que no caso de estirpes completamente suscetíveis à vancomicina. Se os isolados com CIMs da dalbavancina superiores representarem fenótipos estáveis e estiverem correlacionados com a resistência aos outros glicopeptídeos, o mecanismo provável seria um aumento no número de alvos de glicopeptídeos no peptidoglicano nascente.

Não foi observada resistência cruzada entre dalbavancina e outras classes de antibióticos em estudos *in vitro*. A resistência à metilina não tem influência sobre a atividade da dalbavancina.

Interações com outros agentes antibacterianos

Em estudos *in vitro*, não foi observado antagonismo entre a dalbavancina e outros antibióticos comumente usados (ou seja, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem, meropenem, ampicilina, aztreonam, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam e trimetoprim/sulfametoxazol), quando testado em comparação com 12 espécies de patógenos Gram-negativos (ver secção 4.5).

Breakpoints dos testes de suscetibilidade

Os critérios interpretativos de CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade da dalbavancina foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) e são mencionados aqui:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relação FC/FD

A atividade bactericida contra estafilococos *in vitro* depende do tempo perante concentrações séricas de dalbavancina semelhantes às obtidas com a dose recomendada em humanos. A relação FC/FD *in vivo* da dalbavancina para *S. aureus* foi investigada utilizando um modelo neutropénico de infeção em animais que mostrou que a redução líquida no log₁₀ de unidades formadoras de colónias (UFC) foi superior quando foram administradas doses superiores com menos frequência. Isto mostrou que a atividade antibacteriana da dalbavancina parece estar mais correlacionada com a razão entre a área sob a curva da concentração livre no plasma em função do tempo e a concentração inibitória mínima (fAUC/CIM).

Eficácia clínica contra patógenos específicos

Foi demonstrada eficácia em estudos clínicos contra os patógenos indicados para ABSSSI que foram suscetíveis à dalbavancina *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Streptococcus agalactiae*;
- *Streptococcus dysgalactiae*;
- Grupo *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*).

Atividade antibacteriana contra outros patógenos relevantes

Não foi estabelecida eficácia clínica contra os patógenos que se seguem, apesar de estudos *in vitro* sugerirem que seriam suscetíveis à dalbavancina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

- Estreptococos do grupo G
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

População pediátrica

Xydalba foi avaliado em doentes pediátricos, desde o nascimento até < 18 anos de idade, com ABSSSI ou suspeita ou confirmação de sepsia se com menos de 3 meses de idade num estudo clínico de fase 3, em regime aberto, aleatorizado, controlado com comparador. O estudo incluiu 169 doentes tratados com dalbavancina (91 doentes tratados com uma dose única de dalbavancina e 78 doentes – todos estes com mais de 3 meses de idade – tratados com um regime de duas doses de dalbavancina) e 30 doentes tratados com comparador. Sete de 10 doentes com menos de 3 meses foram incluídos com suspeita ou confirmação de sepsia. O objetivo primário foi a avaliação da segurança e da tolerabilidade de dalbavancina e os objetivos secundários incluíram a avaliação da eficácia e da farmacocinética. A eficácia foi um *endpoint* descritivo. A taxa de resolução clínica no TOC (mITT) foi de 95,2% (79/83) no braço da dose única de dalbavancina, 97,3% (72/74) no braço de duas doses de dalbavancina e de 100% (30/30) no braço do comparador.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dalbavancina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, doentes e populações especiais. As exposições sistêmicas à dalbavancina são proporcionais à dose após doses únicas num intervalo de 140 a 1120 mg, indicando uma farmacocinética linear da dalbavancina. Não foi observada acumulação de dalbavancina após várias perfusões intravenosas administradas uma vez por semana até 8 semanas consecutivas (1000 mg no dia 1, seguidos de sete doses semanais de 500 mg) em adultos saudáveis.

A semivida de eliminação terminal média ($t_{1/2}$) foi de 372 (entre 333 e 405) horas. A farmacocinética da dalbavancina é melhor definida utilizando um modelo de três compartimentos (fases de distribuição α e β seguidas de uma fase de eliminação terminal). Assim, a semivida de distribuição ($t_{1/2\beta}$), que constitui a maioria do perfil de concentração em função do tempo clinicamente relevante, variou entre 5 e 7 dias e é consistente com a dosagem uma vez por semana.

Os parâmetros farmacocinéticos estimados da dalbavancina a seguir ao regime de duas doses e ao regime de dose única, respetivamente, estão apresentados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2.

Média (DP) dos parâmetros farmacocinéticos da dalbavancina em adultos utilizando uma análise de FC da população¹

Parâmetro	Regime de duas doses ²	Regime de dose única ³
$C_{\text{máx}}$ (mg/l)	Dia 1: 281 (52) Dia 8: 141 (26)	Dia 1: 411 (86)
$AUC_{0-\text{Dia}14}$ (mg•h/l)	18 100 (4600)	20 300 (5300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

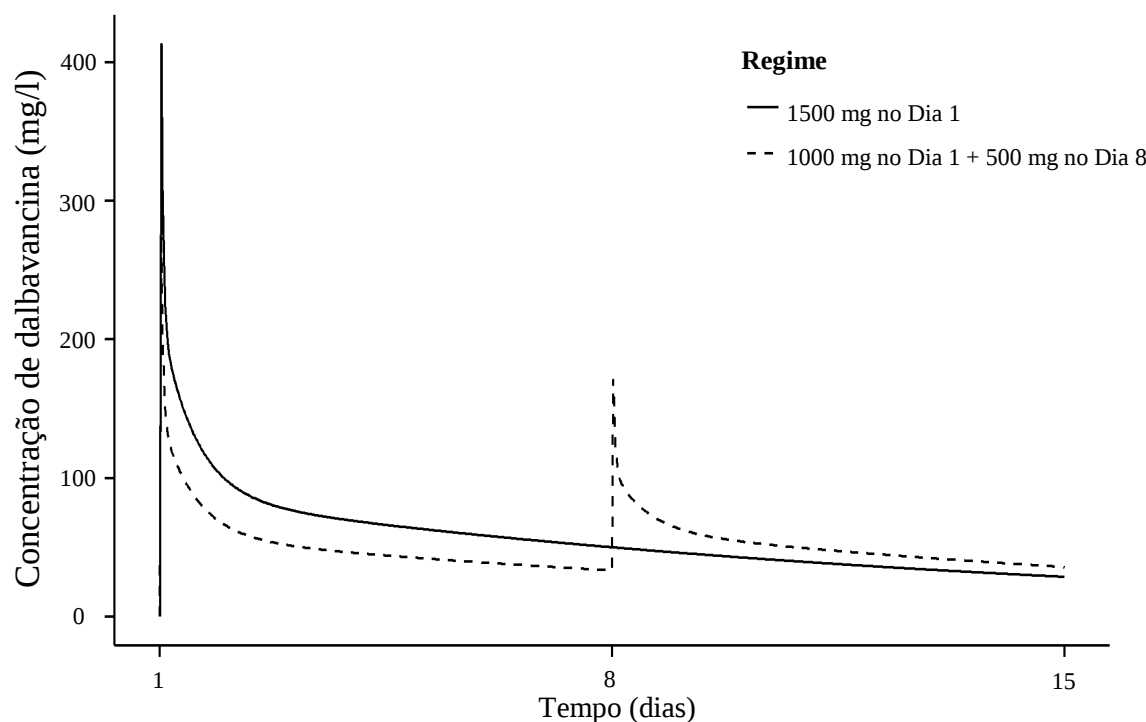
¹ Fonte: DAL-MS-01.

² 1000 mg no dia 1 + 500 mg no dia 8; participantes do estudo DUR001-303 com amostras de FC avaliáveis.

³ 1500 mg; participantes do estudo DUR001-303 com amostras de FC avaliáveis.

As curvas da concentração plasmática da dalbavancina em função do tempo a seguir aos regimes de duas doses e de dose única, respectivamente são apresentadas na Figura 1.

Figura 1. Concentrações plasmáticas da dalbavancina em função do tempo num doente adulto com ABSSSI típico (simulação usando modelo farmacocinético de população) para os regimes de dose única e de duas doses.



Distribuição

A depuração e o volume de distribuição no estado estacionário são comparáveis entre indivíduos saudáveis e doentes com infecções. O volume de distribuição no estado estacionário foi semelhante ao volume de fluido extracelular. A dalbavancina liga-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas da dalbavancina é de 93% e não é alterada em função da concentração do fármaco, insuficiência renal nem insuficiência hepática. Após uma dose intravenosa única de 1000 mg em voluntários saudáveis, a AUC no fluido de bolhas

cutâneas aumentou (dalbavancina ligada e não ligada) para cerca de 60% da AUC plasmática no dia 7 pós-dose.

Biotransformação

Não foram observados metabolitos em quantidades significativas no plasma humano. Os metabolitos hidroxi-dalbavancina e manosilaglicona foram detetados na urina (< 25% da dose administrada). As vias metabólicas responsáveis por produzir estes metabolitos não foram identificadas, contudo, devido à relativamente pequena contribuição do metabolismo para a eliminação geral da dalbavancina, não se preveem interações medicamentosas pela inibição ou indução do metabolismo da dalbavancina. A hidroxi-dalbavancina e manosil aglicona apresentam atividade antibacteriana significativamente inferior em comparação com a dalbavancina.

Eliminação

Após administração de uma dose única de 1000 mg em indivíduos saudáveis, em média, foi excretada na urina 19% a 33% da dose administrada de dalbavancina como dalbavancina e 8% a 12% como o metabolito hidroxi-dalbavancina. Aproximadamente 20% da dose administrada foi excretada nas fezes.

Populações especiais

Compromisso renal

A farmacocinética da dalbavancina foi avaliada em 28 indivíduos adultos com diversos graus de compromisso renal e em 15 indivíduos de controlo correspondentes com função renal normal. Após dose única de 500 mg ou 1000 mg de dalbavancina, a depuração plasmática média (CL_T) foi reduzida em 11%, 35% e 47% em indivíduos com compromisso renal ligeiro (CL_{CR} 50 a 79 ml/min), moderado (CL_{CR} 30 a 49 ml/min) e grave (CL_{CR} < 30 ml/min), respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. A AUC média para indivíduos com depuração da creatinina < 30 ml/min foi aproximadamente 2 vezes superior. A importância clínica da diminuição da CL_T plasmática média e o aumento associado na $AUC_{0-\infty}$ observado nestes estudos farmacocinéticos da dalbavancina em indivíduos com compromisso renal grave não foi estabelecida. A farmacocinética da dalbavancina em indivíduos com doença renal em fase terminal a receberem diálise renal regularmente (3 vezes/semana) foi semelhante à observada em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado e, após 3 horas de hemodiálise, é removida menos de 6% de uma dose administrada. Relativamente a instruções de dosagem em indivíduos adultos com compromisso renal, ver secção 4.2.

Não existem informações suficientes para recomendar o ajuste da dose em doentes entre os 3 meses e os 18 anos de idade com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m². Os doentes com < 3 meses de idade com compromisso renal, definido como creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior ao normal ou débito de urina < 0,5 ml/kg/h ou necessidade de diálise, foram excluídos dos estudos clínicos. Para os 18 doentes pediátricos com < 3 meses de idade que foram incluídos nos ensaios clínicos, o intervalo de depuração de creatinina normalizada (com base na equação de Schwartz à cabeceira) foi de 34 a 118 ml/min/1,73 m². Não estão disponíveis dados observados sobre a FC em doentes pediátricos com compromisso renal grave. A AUC média da dalbavancina prevista para indivíduos pediátricos com compromisso renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73m²) foi aproximadamente 13-30% superior comparativamente aos doentes pediátricos com função renal normal tratados com a mesma dose, com base num modelo farmacocinético da população.

Compromisso hepático

A farmacocinética da dalbavancina foi avaliada em 17 indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave e comparada à de 9 indivíduos saudáveis com função hepática normal. A AUC média não sofreu alterações em indivíduos com compromisso hepático ligeiro em comparação com indivíduos com função hepática normal, contudo, a AUC média diminuiu 28% e 31%, respetivamente,

em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave. Desconhece-se a causa e a importância clínica da diminuição da exposição em indivíduos com compromisso da função hepática moderado e grave. Relativamente a instruções de dosagem em indivíduos com compromisso hepático, ver secção 4.2.

Género

Não foram observadas diferenças relacionadas com o género clinicamente significativas na farmacocinética da dalbavancina em indivíduos saudáveis nem em doentes com infeções. Não é recomendado qualquer ajuste de dose com base no género.

Idosos

A farmacocinética da dalbavancina não foi significativamente alterada com a idade, portanto, não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade (ver secção 4.2). A experiência com dalbavancina em idosos é limitada: foram incluídos 276 doentes com ≥ 75 anos de idade nos estudos clínicos de fase 2/3, dos quais 173 receberam dalbavancina. Foram incluídos doentes até aos 93 anos de idade em estudos clínicos.

População pediátrica

A farmacocinética da dalbavancina foi avaliada em 219 doentes pediátricos [com 4 dias a 17 anos de idade, incluindo recém-nascidos prematuros (idade gestacional de 32 a < 37 semanas; $n=3$) e recém-nascidos de termo (idade gestacional de 37 a 40 semanas; $n=5$)]. O modelo previu que a AUC_{0-120h} plasmática média da dalbavancina em recém-nascidos prematuros no momento do nascimento (idade gestacional de 32 semanas a < 37 semanas) é de aproximadamente 62% da observada em doentes adultos, enquanto a AUC_{0-120h} nos grupos pediátricos mais velhos foi de 84-96% da observada em doentes adultos. No entanto, em todas as faixas etárias pediátricas, a percentagem de doentes que alcançaram os alvos de FC/FD relativamente à atividade farmacológica *in vivo* foi superior a 90% para valores da CIM até 0,5 mg/l.

Tabela 3.

Média (DP) dos parâmetros farmacocinéticos simulados da dalbavancina para doentes pediátricos e adultos utilizando uma análise de FC da população¹

Parâmetro	Recém-nascido prematuro	Recém-nascido de termo	Jovem lactente	Lactente	Jovem criança	Criança	Adolescente	Adulto
Faixa etária	IG 26-- < 37 semanas	Nasc. -1 mês	1 mês - < 3 meses	3 meses - < 2 anos	2 anos - < 6 anos	6 anos - < 12 anos	12 anos - < 18 anos	$\geq$ 18 anos
Dose	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 Fonte: DAL-MS-03.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade da dalbavancina foi avaliada após administração intravenosa diária em períodos até três meses em ratos e cães. A toxicidade dependente da dose incluiu evidência química sérica e histológica

de lesões renais e hepáticas, diminuição dos parâmetros de glóbulos vermelhos e irritação no local da injeção. Apenas em cães, foram observadas reações à perfusão caracterizadas por inchaço e/ou vermelhidão da pele (sem associação ao local da injeção), palidez das mucosas, salivação, vômitos, sedação e diminuições modestas na pressão arterial e aumentos na frequência cardíaca de forma dependente da dose. Estas reações à perfusão foram temporárias (resolvidas no prazo de 1 hora após a dosagem) e foram atribuídas à libertação de histamina. O perfil de toxicidade da dalbavancina em ratos jovens foi consistente com o anteriormente observado em ratos adultos com os mesmos níveis de dose (mg/kg/dia).

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não apresentaram evidência de um efeito teratogênico. Em ratos, perante exposições aproximadamente 3 vezes superiores à exposição clínica, foi observada redução da fertilidade e aumento da incidência de letalidade dos embriões, reduções no peso fetal e na ossificação esquelética e aumento da mortalidade neonatal. Em coelhos, ocorreu aborto em simultâneo com toxicidade materna perante exposições inferiores à faixa terapêutica humana.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo. A dalbavancina não foi mutagénica nem clastogénica numa bateria de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Lactose mono-hidratada
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

As soluções de cloreto de sódio podem provocar precipitação e não podem ser utilizadas para reconstituição nem diluição (ver secção 6.6).

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos nem com soluções intravenosas, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó seco: 4 anos

Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização de Xydalba tanto no caso do concentrado reconstituído quanto no caso da solução diluída durante 48 horas a 25 °C ou menos. A estabilidade total durante a utilização desde a reconstituição até à administração não deve exceder 48 horas.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, salvo se a reconstituição/diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro do tipo I de 48 ml destinado a uma única utilização com rolha de elastômero e um vedante verde do tipo “flip-off”.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Xydalba tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril e posteriormente diluído com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%).

Os frascos para injetáveis de Xydalba destinam-se a uma única utilização.

Instruções para reconstituição e diluição

Deve ser utilizada uma técnica assética para a reconstituição e diluição de Xydalba.

1. O conteúdo de cada frasco para injetáveis tem de ser reconstituído adicionando lentamente 25 ml de água para preparações injetáveis.
2. **Não agitar.** Para evitar a formação de espuma, alternar entre um ligeiro rodopiar e a inversão do frasco para injetáveis, até o conteúdo ser completamente dissolvido. A reconstituição pode demorar até 5 minutos.
3. O concentrado reconstituído no frasco para injetáveis contém 20 mg/ml de dalbavancina.
4. O concentrado reconstituído tem de ser uma solução transparente límpida, incolor a amarela sem partículas visíveis.
5. O concentrado reconstituído tem de ser adicionalmente diluído com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%).
6. Para diluir o concentrado reconstituído, o volume apropriado dos 20 mg/ml de concentrado deve ser transferido do frasco para injetáveis para um saco ou frasco para administração intravenosa contendo solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%). Por exemplo: 25 ml de concentrado contém 500 mg de dalbavancina.
7. Após diluição, a solução para perfusão tem de ter uma concentração final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina.
8. A solução para perfusão tem de ser límpida, incolor a amarela sem partículas visíveis.
9. Se forem identificadas partículas em suspensão ou descoloração, a solução tem de ser descartada.

Xydalba não pode ser misturado com outros medicamentos nem com soluções intravenosas. As soluções com cloreto de sódio podem provocar precipitação e NÃO devem ser utilizadas para a reconstituição nem diluição. A compatibilidade de concentrado de Xydalba reconstituído só foi estabelecida com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%).

Se uma linha intravenosa comum estiver a ser utilizada na administração de medicamentos para além do Xydalba, esta deve ser irrigada antes e depois de cada perfusão de Xydalba com uma solução para perfusão de glicose a 5%.

Utilização na população pediátrica

Para doentes pediátricos, a dose de Xydalba depende da idade e do peso da criança, até à dose máxima de 1500 mg. Transfira a dose necessária da solução reconstituída de dalbavancina, de acordo com as instruções acima e com base no peso da criança, do frasco para injetáveis para um saco ou frasco para administração intravenosa com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%). A solução diluída tem de ter uma concentração final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina.

A Tabela 4 abaixo fornece informações sobre a preparação de uma solução para perfusão com uma concentração final de 2 mg/ml ou 5 mg/ml (suficiente para a maioria das situações), a ser administrada por bomba de seringa, para alcançar uma dose de 22,5 mg/kg em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 12 meses de idade e com 1 a 12 kg de peso. É possível preparar outras concentrações, mas é necessário obter uma concentração final de dalbavancina no intervalo entre 1 e 5 mg/ml. Consulte a Tabela 4 para confirmar os cálculos. Os valores indicados são aproximados. Tenha em atenção que a tabela NÃO inclui todas as possíveis doses calculadas para todas as faixas etárias, mas pode ser utilizada para estimar o volume aproximado de modo a verificar o cálculo.

Tabela 4. Preparação de Xydalba (concentração final para perfusão de 2 mg/ml ou 5 mg/ml a ser administrada por bomba de seringa) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 12 meses de idade (dose de 22,5 mg/kg)

Peso do doente (kg)	Dose (mg) para obter 22,5 mg/kg	Volume da solução reconstituída de dalbavancina (20 mg/ml) a recolher do frasco para injetáveis (ml)	Volume do solvente de 50 mg/ml (5 %) de solução de glicose a adicionar para mistura (ml)	Concentração final da solução para perfusão de dalbavancina	Volume total administrado por bomba de seringa (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

Eliminação

Elimine qualquer porção da solução reconstituída que não seja utilizada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/986/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de fevereiro de 2015

Data da última renovação: 05 de dezembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação detalhada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xydalba 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão
dalbavancina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém cloridrato de dalbavancina equivalente a 500 mg de dalbavancina.
Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de dalbavancina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421),
Lactose mono-hidratada,
Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.
Destinado a uma única utilização

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/986/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xydalba 500 mg pó para concentrado
dalbavancina
Via IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EMPESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

AbbVie (como logótipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xydalba 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão dalbavancina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Xydalba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xydalba
3. Como é administrado Xydalba
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xydalba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xydalba e para que é utilizado

Xydalba contém a substância ativa dalbavancina, que é um **antibiótico** do grupo de glicopeptídeos.

Xydalba é utilizado para tratar **adultos e crianças desde o nascimento** com **infecções da pele ou das suas camadas mais profundas**.

Xydalba atua por eliminação de certas bactérias, que podem causar infeções graves. Mata essas bactérias interferindo na formação das paredes das células bacterianas.

Se também tiver outras bactérias que provoquem infeção, o seu médico pode decidir tratá-lo com outros antibióticos além de Xydalba.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xydalba

Não utilize Xydalba

- se tem alergia à dalbavancina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Xydalba:

- Se tiver atualmente ou já teve **problemas renais**. Dependendo da sua idade e do estado dos seus rins, o seu médico pode ter de reduzir a sua dose.
- Se sofrer de **diarreia** ou teve diarreia durante um tratamento com antibióticos.
- Se for **alérgico** a outros antibióticos como vancomicina ou teicoplanina.

Diarreia durante ou após o tratamento

Se tiver **diarreia durante** ou **após** o seu tratamento, fale com o seu médico **de imediato**. Não tome medicamentos para tratar a diarreia sem falar primeiro com o seu médico.

Reações relacionadas com a perfusão

Perfusões intravenosas com estes tipos de antibióticos podem provocar vermelhidão na parte superior do corpo, urticária, comichão e/ou erupção da pele. Se sentir estes tipos de reações, o seu médico pode optar por parar ou abrandar a perfusão.

Outras infeções

Por vezes, utilizar antibióticos pode permitir o desenvolvimento de infeções novas e diferentes. Se isso acontecer, informe o seu médico, que decidirá o que fazer.

Outros medicamentos e Xydalba

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Xydalba não é recomendado durante a gravidez, exceto em casos absolutamente necessários. Isto porque se desconhece o efeito que pode ter no feto. Antes de lhe ser administrado este medicamento, informe o seu médico se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Juntamente com o seu médico, decidirá se receberá Xydalba.

Desconhece-se se Xydalba passa para o leite materno em humanos. Solicite aconselhamento ao seu médico antes de amamentar o seu bebé. Juntamente com o seu médico, decidirá se receberá Xydalba. Não deverá amamentar enquanto estiver a receber Xydalba.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Xydalba pode provocar tonturas. Tenha cuidado ao conduzir veículos e ao utilizar máquinas se tiver recebido este medicamento.

Xydalba contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como é administrado Xydalba

Xydalba ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro.

- **Adultos:** Xydalba é administrado em dose única de 1500 mg ou em duas doses com uma semana de intervalo: 1000 mg no dia 1 e 500 mg no dia 8.
- **Crianças e adolescentes entre os 6 anos e 18 anos de idade:** Xydalba é administrado em dose única de 18 mg/kg (1500 mg no máximo).
- **Lactentes e crianças desde o nascimento até menos de 6 anos de idade:** Xydalba é administrado em dose única de 22,5 mg/kg (1500 mg no máximo).

A dose para crianças desde o nascimento até menos de 18 anos de idade será calculada pelo médico com base na idade e no peso da criança.

Receberá Xydalba gota a gota numa veia diretamente na corrente sanguínea (via intravenosa) durante 30 minutos.

Doentes com problemas renais crónicos

Se sofrer de problemas renais crónicos, o seu médico pode optar por reduzir a sua dose. Não existem informações suficientes para recomendar a utilização de Xydalba em crianças com problemas renais crónicos.

Se lhe for administrado mais Xydalba do que deveria

Informe de imediato o seu médico ou enfermeiro se considerar que pode ter recebido demasiado Xydalba.

Se falhar uma dose de Xydalba

Informe de imediato o seu médico ou enfermeiro se pensa que não lhe foi administrada a segunda dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe de imediato o seu médico se apresentar algum destes sintomas - pode precisar de atenção médica urgente:

- **Inchaço repentino dos lábios, rosto, garganta ou língua, erupção da pele grave, comichão, aperto na garganta, diminuição da pressão arterial, dificuldade em engolir e/ou dificuldade em respirar.** Todos podem ser sinais de uma reação de hipersensibilidade e podem representar risco de vida. Esta reação grave foi notificada como um efeito indesejável raro. Pode afetar 1 em cada 1000 pessoas.
- **Dor abdominal (dor de barriga) e/ou diarreia líquida.** Os sintomas podem tornar-se graves ou podem não desaparecer e as fezes podem conter sangue ou muco. Podem ser sinais de infeção no intestino. Nesta situação, **não** deve tomar medicamentos que parem ou abrandem a frequência de evacuações. A infeção do intestino foi notificada como um efeito indesejável pouco frequente. Pode afetar 1 em cada 100 pessoas.
- **Alterações na audição.** Foi notificado como um efeito indesejável com um medicamento semelhante. Desconhece-se a sua frequência. A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Em seguida, encontram-se outros efeitos indesejáveis notificados com Xydalba.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes - podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- Dor de cabeça

- Enjoos (náuseas)
- Diarreia

Pouco frequentes - podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- Infecções vaginais, infecções fúngicas, sapinhos
- Infecções no trato urinário
- Anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos no sangue), contagem elevada de plaquetas no sangue (trombocitose), aumento da contagem de um tipo de glóbulos brancos no sangue denominados eosinófilos (eosinofilia), níveis baixos de outros tipos de glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia)
- Alterações noutras análises ao sangue
- Diminuição do apetite
- Dificuldade em dormir
- Tonturas
- Alterações no paladar
- Inflamação e inchaço das veias à superfície, vermelhidão
- Tosse
- Dor e desconforto abdominais, indigestão, prisão de ventre
- Prova da função hepática anormal
- Aumento da fosfatase alcalina (uma enzima encontrada no corpo)
- Comichão, urticária
- Comichão genital (mulheres)
- Dor, vermelhidão ou inchaço no local onde a perfusão foi administrada
- Sensação de calor
- Aumento dos níveis de gamaglutamil transferase no sangue (uma enzima produzida pelo fígado e outros tecidos corporais)
- Erupção da pele
- Vómitos

Raros - podem afetar até 1 em 1000 pessoas:

- Dificuldade em respirar (broncoespasmo)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver **quaisquer efeitos indesejáveis**, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xydalba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação se for mantido por abrir no recipiente original.

A solução para perfusão de Xydalba preparada não pode ser utilizada se existirem partículas ou se a solução estiver turva.

Xydalba destina-se a uma única utilização.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xydalba

- A substância ativa é a dalbavancina. Cada frasco para injetáveis de pó contém cloridrato de dalbavancina equivalente a 500 mg de dalbavancina.
- Os outros componentes são manitol (E421), lactose mono-hidratada, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (apenas para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Xydalba e conteúdo da embalagem

Xydalba pó para concentrado para solução para perfusão é fornecido num frasco para injetáveis de vidro de 48 ml com um vedante verde do tipo “flip-off”. O frasco para injetáveis contém pó branco a esbranquiçado a amarelo pálido.

Está disponível em embalagens com 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Fabricante

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 9751395
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**Danmark**

Abcur AB

Sverige

Tlf: +45 8082 6022

medicalinformation@advanzpharma.com**Deutschland**

Advanz Pharma Germany GmbH

Tel: +49 (0)800 1802 091

medicalinformation@advanzpharma.com**Eesti**

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

Ελλάδα

ANGELINI PHARMA HELLAS

ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗΑ.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

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel: + 36 1 336 1614

drugsafety@angelini.hu**Malta**

Advanz Pharma

Tel: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Nederland**

Amdipharm Ltd

Tel: +31 (0)20 808 32 06

medicalinformation@advanzpharma.com**Norge**

Abcur AB

Sverige

Tlf: +47 800 16 689

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**

Abcur AB

Tel: +39 071 809 809

Ruotsi/Sverige

Puh/Tel: +358 800 416231

medicalinformation@advanzpharma.com

Κύπρος

ANGELINI PHARMA HELLAS

ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Β.Ε.Ε. ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ
ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τηλ: + 30 210 6269200

info@angelinipharma.gr

Sverige

Abcur AB

Sverige

Tel: +46 (0)20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de receitar o medicamento.

Xydalba tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis estéril e posteriormente diluído com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%).

Os frascos para injetáveis de Xydalba destinam-se a uma única utilização.

Instruções para reconstituição e diluição

Deve ser utilizada uma técnica assética para a reconstituição e diluição de Xydalba.

1. O conteúdo de cada frasco para injetáveis tem de ser reconstituído adicionando lentamente 25 ml de água para preparações injetáveis.
2. **Não agitar.** Para evitar a formação de espuma, alternar entre um ligeiro rodopiar e inversão do frasco para injetáveis, até o conteúdo ser completamente dissolvido. A reconstituição pode demorar até 5 minutos.
3. O concentrado reconstituído no frasco para injetáveis contém 20 mg/ml de dalbavancina.
4. O concentrado reconstituído tem de ser uma solução transparente límpida, incolor a amarela sem partículas visíveis.
5. O concentrado reconstituído tem de ser adicionalmente diluído com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%).
6. Para diluir o concentrado reconstituído, o volume apropriado do concentrado de 20 mg/ml deve ser transferido do frasco para injetáveis para um saco ou frasco para administração intravenosa com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%). Por exemplo: 25 ml de concentrado contém 500 mg de dalbavancina.
7. Após diluição, a solução para perfusão tem de ter uma concentração final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina.
8. A solução para perfusão tem de ser límpida, incolor a amarela sem partículas visíveis.
9. Se forem identificadas partículas em suspensão ou descoloração, a solução deve ser descartada.

Xydalba não pode ser misturado com outros medicamentos nem com soluções intravenosas. As soluções com cloreto de sódio podem provocar precipitação e NÃO devem ser utilizadas para a reconstituição nem diluição. A compatibilidade de concentrado de Xydalba reconstituído só foi estabelecida com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%).

Se uma linha intravenosa comum estiver a ser utilizada na administração de medicamentos para além do Xydalba, esta deve ser irrigada antes e depois de cada perfusão de Xydalba com uma solução para perfusão de glicose a 5%.

Utilização na população pediátrica

Para doentes pediátricos, a dose de Xydalba depende da idade e do peso da criança, até à dose máxima de 1500 mg. Transfira a dose necessária da solução reconstituída de dalbavancina, de acordo com as instruções acima e com base no peso da criança, do frasco para injetáveis para um saco ou frasco para administração intravenosa com solução para perfusão de glicose a 50 mg/ml (5%). A solução diluída tem de ter uma concentração final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina.

A Tabela 1 abaixo fornece informações sobre a preparação de uma solução para perfusão com uma concentração final de 2 mg/ml ou 5 mg/ml (suficiente para a maioria das situações), a ser administrada por bomba de seringa, para alcançar uma dose de 22,5 mg/kg em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 12 meses idade e com 1 a 12 kg de peso. É possível preparar outras concentrações, mas é necessário obter uma concentração final de dalbavancina no intervalo entre 1 e 5 mg/ml. Consulte a Tabela 1 para confirmar os cálculos. Os valores indicados são aproximados. Tenha em atenção que a tabela NÃO inclui todas as possíveis doses calculadas para todas as faixas etárias, mas pode ser utilizada para estimar o volume aproximado de modo a verificar o cálculo.

Tabela 1. Preparação de Xydalba (concentração final para perfusão de 2 mg/ml ou 5 mg/ml a ser administrada por bomba de seringa) em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 12 meses de idade (dose de 22,5 mg/kg)

Peso do doente (kg)	Dose (mg) para obter 22,5 mg/kg	Volume da solução reconstituída de dalbavancina (20 mg/ml) a recolher do frasco para injetáveis (ml)	Volume do solvente de 50 mg/ml (5 %) de solução de glicose a adicionar para mistura (ml)	Concentração final da solução para perfusão de dalbavancina	Volume total administrado por bomba de seringa (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

Eliminação

Elimine qualquer porção da solução reconstituída que não seja utilizada.

Todos os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.