

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xydalba 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg dalbawancyny w postaci dalbawancyny chlorowodoru.
Po odtworzeniu każdy ml zawiera 20 mg dalbawancyny.

Rozcieńczony roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/ml do 5 mg/ml dalbawancyny (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek o barwie prawie białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xydalba jest wskazany w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. Acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy rozważyć oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie i czas trwania leczenia u dorosłych

Zalecana dawka dalbawancyny u dorosłych pacjentów z ABSSSI to 1500 mg podawane albo w infuzji jako dawka pojedyncza 1500 mg albo 1000 mg, a następnie po tygodniu 500 mg. (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do 79 ml/min). Dostosowywanie dawki nie jest konieczne u pacjentów regularnie poddawanych hemodializie (3 razy w tygodniu); dalbawancyna może być podawana bez względu na czas hemodializy.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min i którzy nie są regularnie poddawani hemodializie, zalecaną dawkę dalbawancyny należy zmniejszyć albo do dawki 1000 mg podawanej w infuzji jako dawka pojedyncza albo do dawki 750 mg, a następnie po tygodniu o 375 mg (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowywanie dawki dalbawancyny nie jest zalecane u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w klasyfikacji Childa-Pugha). Należy zachować ostrożność, przepisując dalbawancynę pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w klasyfikacji Childa-Pugha), ponieważ nie ma danych umożliwiających określenie właściwego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dalbawancyny u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednak nie było możliwe określenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Xydalba musi być odtworzony, a następnie rozcieńczony przed podaniem w infuzji dożylniej przez 30 minut. Instrukcje dotyczące odtwarzania i rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Dalbawancynę należy z ostrożnością podawać pacjentom, o których wiadomo, że są nadwrażliwi na inne glikopeptydy, ze względu na możliwość wystąpienia krzyżowej nadwrażliwości. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na dalbawancynę, należy przerwać jej podawanie i zastosować właściwe leczenie reakcji alergicznej.

Biegunka spowodowana przez *Clostridioides* (wcześniej *Clostridium*) *difficile*

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków obserwowano związane z leczeniem przeciwbakteryjnym zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, których przebieg może być od łagodnego do zagrażającego życiu. Z tego względu należy brać pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów z biegunką występującą podczas lub po zakończeniu leczenia dalbawancyną (patrz punkt 4.8).

W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie podawania dalbawancyny i zastosowanie leczenia wspomagającego oraz specyficznego dla zakażenia *Clostridioides* (wcześniej *Clostridium*) *difficile*. U tych pacjentów nigdy nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Reakcje związane z infuzją

Produkt leczniczy Xydalba podaje się w infuzji dożylniej, z wykorzystaniem całkowitego 30-minutowego czasu trwania infuzji, w celu zminimalizowania ryzyka reakcji związanych z infuzją. Szybkie infuzje dożylnie przeciwbakteryjnego glikopeptydu mogą przyczynić się do wystąpienia reakcji przypominających „zespół czerwonego człowieka”, który obejmuje nagłe zaczerwienienie górnych części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. Zaprzeszanie podawania infuzji lub jej spowolnienie może spowodować ustąpienie tych reakcji.

Zaburzenia czynności nerek

Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u pacjentów, których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min są ograniczone. Na podstawie symulacji, dostosowywanie dawki jest konieczne u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min i którzy nie są regularnie poddawani hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zakażenia mieszane

W przypadku zakażeń mieszanych, jeśli się podejrzewa obecność bakterii Gram-ujemnych, pacjentów należy leczyć odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na bakterie Gram-ujemne (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Zastosowanie antybiotyków może promować namnażanie drobnoustrojów niewrażliwych. Jeżeli podczas terapii wystąpi nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ograniczenia danych klinicznych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dalbawancyny w przypadku zastosowania więcej niż dwóch dawek (w odstępie jednego tygodnia) są ograniczone. W kluczowych badaniach w przypadku ABSSSI rodzaje leczonych infekcji były ograniczone jedynie do cellulitisu/róży, ropni i infekcji ran. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania dalbawancyny w leczeniu pacjentów z silnie obniżoną odpornością.

Substancje pomocnicze

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, więc lek ten uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcja z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki przesiewowego badania *in vitro* na obecność receptorów, nie wskazują na prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi celami terapeutycznymi ani na możliwość istotnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1).

Nie przeprowadzono badań klinicznych z użyciem dalbawancyny, dotyczących interakcji między lekami.

Prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dalbawancyny.

Dalbawancyna nie jest metabolizowana przez enzymy CYP *in vitro*, dlatego jednoczesne stosowanie induktorów CYP lub ich inhibitorów, raczej nie będzie miało wpływu na farmakokinetykę dalbawancyny.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest substratem transporterów wychwyty i wydalania wątrobowego. Jednoczesne stosowanie wraz z inhibitorami tych transporterów może zwiększyć narażenie na dalbawancynę. Do takich inhibitorów transporterów należą na przykład silnie działające inhibitory proteazy, werapamil, chinidyna, itrakonazol, klarytromycyna i cyklosporyna.

Prawdopodobieństwo wpływu dalbawancyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Należy spodziewać się, że możliwość wystąpienia interakcji dalbawancyny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy CYP jest raczej mała, ze względu na to, że nie jest ona ani

inhibitorem ani induktorem enzymów CYP *in vitro*. Nie ma danych na temat dalbawancyny jako inhibitora CYP2C8.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest inhibitorem transporterów. Przy jednoczesnym stosowaniu z dalbawancyną substratów transporterów wrażliwych na zahamowanie aktywności transporterów, jak statyny i digoksyna, nie można wykluczyć zwiększonej na nie ekspozycji,

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania dalbawancyny przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Xydalba nie jest zalecana w czasie ciąży, chyba że potencjalna spodziewana korzyść wyraźnie uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dalbawancyna przenika do mleka matki (mleka ludzkiego). Niemniej dalbawancyna przenika do mleka samic szczurów karmiących piersią i może również przenikać do mleka ludzkiego. Dalbawancyna nie wchłania się dobrze po podaniu doustnym; niemniej nie można wykluczyć wpływu dalbawancyny na florę żołądkowo-jelitową oraz florę jamy ustnej karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję o kontynuacji/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuacji/ zaprzestaniu leczenia produktem Xydalba, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla niemowlęcia oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały obniżoną płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko, na które narażeni są ludzie jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xydalba może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W fazie 2/3 badań klinicznych dalbawancynę otrzymało 2473 pacjentów. Była ona podawana albo w infuzji jako dawka pojedyncza 1500 mg albo w dawce 1000 mg, a następnie po tygodniu w dawce 500 mg. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych dalbawancyną były: mdłości (2,4%), biegunka (1,9%) oraz bóle głowy (1,3%), i zwykle miały lekkie lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (Tabela 1)

W fazie 2/3 badań klinicznych z zastosowaniem dalbawancyny zidentyfikowano poniższe działania niepożądane. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Kategorie częstości występowania zostały opisane zgodnie z następującymi normami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze pochwy i sromu, zakażenia dróg moczowych, infekcje grzybicze, zapalenie okrężnicy wywołane <i>Clostridioides</i> (wcześniej <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , kandydoza jamy ustnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		anemia, trombocytoza, eozynofilia, leukopenia, neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszony apetyt	
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zaburzenia smaku, zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe		nagle zaczerwienienie, zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	mdłości, biegunka,	zaparcie, ból brzucha, dyspepsja, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, pokrzywka, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		świąd sromu i pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje związane z infuzją	
Badania		zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona liczba płytek krwi, zwiększona temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z klasą leków

Ototoksyczność jest związana ze stosowaniem glikopeptydu (wankomycyny i teikoplaniny); u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu ototoksyczny produkt leczniczy, taki jak aminoglikozyd, ryzyko ototoksyczności może być zwiększone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma konkretnych informacji związanych z leczeniem przedawkowania dalbawancyny, ponieważ podczas badań klinicznych nie zaobserwowano działania toksycznego ograniczającego dawkę. W badaniach I fazy zdrowym ochotnikom podawano dawki całkowite do 4500 mg przez okres do 8 tygodni, bez istotnych klinicznie objawów toksyczności lub wpływu na wyniki badań laboratoryjnych.

W badaniach 3 fazy pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę do 1500 mg.

Leczenie przedawkowania dalbawancyny powinno polegać na obserwacji i zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego. Mimo, że nie ma informacji dotyczących konkretnie zastosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania, należy zauważyć, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek biorących udział w fazie 1 badań, po 3 godzinach hemodializy zostało usunięte mniej niż 6% zalecanej dawki dalbawancyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne o działaniu ogólnym, glikopeptydowe leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XA04.

Mechanizm działania

Dalbawancyna to bakteriobójczy lipoglikopeptyd.

Mechanizm działania dalbawancyny na wrażliwe bakterie Gram-dodatnie obejmuje przerwanie syntezy ściany komórkowej poprzez przyłączenie terminalnej D-alanylo-D-alaniny peptydu powstającego peptydoglikanu ściany komórkowej, co zapobiega wiązaniu krzyżowemu (transpeptydacji i transglikozylacji) podjednostek dwucukrów, czego wynikiem jest śmierć komórki bakteryjnej.

Mechanizm oporności

Wszystkie bakterie Gram-ujemne są odporne na dalbawancynę.

Oporność szczepów *Staphylococcus* spp oraz *Enterococcus* spp na dalbawancynę jest związana z genotypem VanA, modyfikującym docelowy peptyd w powstającej ścianie komórkowej. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że geny innych klas odpowiadające za oporność na wankomycynę, nie wpływają na aktywność dalbawancyny.

Wartości MIC dalbawancyny są większe w przypadku gronkowców o pośredniej oporności na wankomycynę (VISA) niż w przypadku szczepów w pełni opornych na wankomycynę. Jeżeli izolaty o większej wartości MIC dalbawancyny wykazują stabilne fenotypy i są skorelowane z opornością na inne glikopeptydy, wtedy mechanizm działania prawdopodobnie polega na zwiększeniu liczby celów glikopeptydu w powstającym peptydoglikanie.

Nie zauważono oporności krzyżowej pomiędzy dalbawancyną a antybiotykami z innych grup w badaniach *in vitro*. Oporność na metycylinę nie ma wpływu na działanie dalbawancyny.

Interakcje z innymi substancjami przeciwbakteryjnymi

Podczas badań *in vitro*, w których przeprowadzono testy przeciw 12 gatunkom Gram-ujemnych patogenów (patrz punkt 4.5), nie zaobserwowano działania antagonistycznego pomiędzy dalbawancyną i innymi zwykle stosowanymi antybiotykami (np. cefepimem, ceftazydymem, ceftriaksonem, imipenemem, meropenemem, amikacyną, azreonamem, cyprofloksacyną, piperacyliną/tazobaktamem i trimetoprimem/sulfametoksazolem).

Wartości graniczne w badaniach lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) wynoszą:

- gronkowce: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; odporne $> 0,125$ mg/l,
- paciorkowce beta-hemolizujące grup A, B, C, G: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; odporne $> 0,125$ mg/l,
- paciorkowce zieleniace (jedynie z grupy *Streptococcus anginosus*): wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; odporne $> 0,125$ mg/l.

Stosunek PK/PD

Działanie bakteriobójcze na gronkowce *in vitro* jest zależne od czasu przy stężeniach dalbawancyny w surowicy podobnych do stężeń uzyskiwanych po zastosowaniu dalbawancyny w dawkach zalecanych u ludzi. Stosunek PK/PD *in vivo* dalbawancyny dla *Staphylococcus aureus* badano przy użyciu modelu neutropenicznego infekcji zwierzęcej. Wykazano, że redukcja netto w \log_{10} CFU (ang. Colony forming units, CFU) była największa, kiedy większe dawki były podawane z mniejszą częstością.

Skuteczność kliniczna przeciwko specyficznym patogenom

W badaniach klinicznych stwierdzono skuteczność kliniczną przeciwko patogenom odpowiedzialnym za ABSSSI, które były wrażliwe na dalbawancynę *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- Grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* oraz *S. constellatus*),

Działanie przeciwbakteryjne na inne istotne patogeny

Skuteczność kliniczna wobec następujących patogenów nie została ustalona, chociaż badania *in vitro* sugerują, że patogeny te byłyby wrażliwe na dalbawancynę przy braku nabytych mechanizmów oporności:

- paciorkowce grupy G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedkładania wyników badań nad produktem leczniczym Xydalba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku ABSSSI (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży w punktach 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dalbawancyny została scharakteryzowana u zdrowych jednostek, pacjentów i w populacjach specjalnych. Ogólnoustrojowe ekspozycje na dalbawancynę są proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczych dawek w zakresie od 140 mg do 1120 mg, co wskazuje na farmakokinetykę liniową dalbawancyny. Nie zaobserwowano kumulacji dalbawancyny po wielokrotnych infuzjach dożylnych stosowanych raz w tygodniu przez okres do 8 tygodni (1000 mg w dniu 1, następnie przez okres do 7 tygodni 500 mg tygodniowo) u zdrowych dorosłych.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 372 (zakres 333 do 405) godzin. Farmakokinetykę dalbawancyny najlepiej jest opisywać przy wykorzystaniu modelu trójkompartimentowego (fazy dystrybucji α i β , następnie końcowa faza eliminacji). Z tego względu, okres półtrwania w fazie dystrybucji ($t_{1/2\beta}$), który stanowi większość istotnego pod względem klinicznym profilu zależności stężenia od czasu, wynosił od 5 do 7 dni i jest zgodny z dawkowaniem raz na tydzień.

Szacowane parametry farmakokinetyczne dalbawancyny dla schematu z dwiema dawkami oraz schematu z dawką pojedynczą przedstawiono w Tabeli 2 poniżej.

Tabela 2

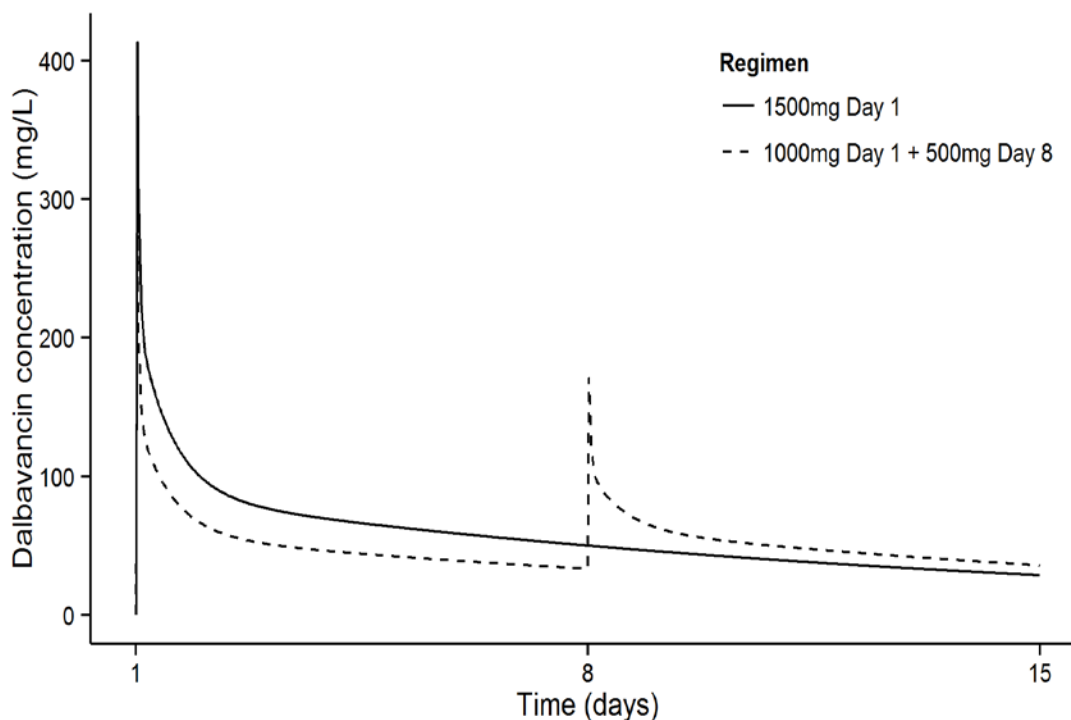
Średnie (SD) parametry farmakokinetyczne dalbawancyny w analizie PK populacji¹

Parametr	Schemat z dwiema dawkami ²	Schemat z dawką pojedynczą ³
C_{max} (mg/l)	Dzień 1: 281 (52) Dzień 8: 141 (26)	Dzień 1: 411 (86)
$AUC_{0-Dzień14}$ (mg•h/l)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

¹ Źródło: DAL-MS-01.
² 1000 mg w dniu 1 + 500 mg w dniu 8; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.
³ 1500 mg; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.

Stężenia dalbawancyny w osoczu w zależności od czasu dla schematu z dwiema dawkami oraz schematu z dawką pojedynczą pokazano na Rysunku 1.

Rysunek 1. Stężenie dalbawancyny w osoczu w czasie u typowego pacjenta z ABSSSI (symulacja z użyciem modelu farmakokinetyki populacji) dla schematu z dawką pojedynczą i dwiema dawkami.



Dystrybucja

Klirens i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym są porównywalne u osób zdrowych i pacjentów z infekcjami. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym była podobna do objętości płynu pozakomórkowego. Dalbawancyna wiąże się w sposób odwracalny z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminą. Dalbawancyna wiąże się w 93% z białkami osocza i nie ulega to zmianom w zależności od stężenia leku, niewydolności nerek lub niewydolności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 1000 mg zdrowym ochotnikom, wartość AUC w płynie pęcherzowym skóry wyniosła (dalbawancyna związana i niezwiązana) około 60% wartości AUC osocza w 7. dniu po podaniu dawki.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie zaobserwowano znaczącej ilości metabolitów. W moczu wykryto metabolity hydroksydalbawancynę i aglikon mannozyli (mniej niż 25% podanej dawki). Szlaki metaboliczne odpowiedzialne za powstawanie tych metabolitów nie zostały zidentyfikowane; niemniej - ze względu na stosunkowo niewielki udział metabolizmu w całkowitej eliminacji dalbawancyny - nie przewiduje się interakcji między lekami w wyniku hamowania lub indukcji metabolizmu dalbawancyny. Hydroksydalbawancyna i aglikon mannozyli wykazują znacznie mniejsze działanie przeciwbakteryjne w porównaniu z dalbawancyną.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg, u zdrowych osób średnio 19% do 30% podanej dawki dalbawancyny zostało wydalone z moczem w postaci dalbawancyny oraz 8% do 12% w postaci jej metabolitu - hydroksydalbawancyny. Około 20% podanej dawki zostało wydalone z kałem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 28 osób z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek oraz u 15 osób z grupy kontrolnej, u których czynność nerek była prawidłowa. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg lub 1000 mg dalbawancyny, średni klirens osocza (CL_T) zmniejszył się odpowiednio o 11%, 35% i 47% u osób z łagodnymi (CL_{CR} 50 - 79 ml/min), umiarkowanymi (CL_{CR} 30 - 49 ml/min) oraz ciężkimi ($CL_{CR} < 30$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami, u których czynność nerek była prawidłowa. Średnia wartość AUC u osób z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min była około dwukrotnie większa. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia średniego CL_T osocza oraz powiązanego zwiększenia $AUC_{0-\infty}$ zaobserwowanego w badaniach farmakokinetycznych dalbawancyny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Farmakokinetyka dalbawancyny u osób w schyłkowej fazie choroby nerek, które są regularnie poddawane dializie (3 razy w tygodniu), była podobna do farmakokinetyki u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, a mniej niż 6% podanej dawki zostało usunięte po 3 godzinach hemodializy. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności nerek znajdują się w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 17 osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i porównana z 9 osobami z grupy kontrolnej, u których czynność wątroby była prawidłowa. Średnie wartości AUC pozostały niezmiennione u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami, u których czynność wątroby była prawidłowa, niemniej u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości AUC zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 31%. Przyczyna i kliniczne znaczenie zmniejszenia ekspozycji u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są znane. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w punkcie 4.2.

Płeć

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic farmakokinetyki dalbawancyny związanych z płcią u zdrowych osób, ani u osób z infekcjami. Nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od płci pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dalbawancyny nie ulega znacznym zmianom w zależności od wieku pacjenta; z tego względu dostosowywanie dawki nie jest konieczne w zależności od wieku (patrz punkt 4.2). Doświadczenie związane ze stosowaniem dalbawancyny u osób w podeszłym wieku jest ograniczone: w fazie 2/3 badań klinicznych wzięło udział 276 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w tym 173 z nich otrzymało dalbawancynę. W badaniach klinicznych uwzględniono pacjentów w wieku do 93 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dalbawancyny u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat.

Grupie 10 dzieci w wieku od 12 do 16 lat, u których występowały rozwijające się infekcje, podano pojedyncze dawki dalbawancyny - 1000 mg (masa ciała ≥ 60 kg) lub 15 mg/kg (masa ciała < 60 kg).

Średnie ekspozycje osocza na dalbawancynę na podstawie AUC_{inf} (17 495 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 16 248 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) i C_{max} (212 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 191 $\mu\text{g}/\text{ml}$), były podobne po podaniu 1000 mg dalbawancyny dzieciom (12-16 lat) o masie ciała > 60 kg (61,9 - 105,2 kg mc.) lub 15 mg/kg mc. dzieciom o masie ciała < 60 kg (47,9-58,9 kg mc.). Okres półtrwania w fazie eliminacji dla dalbawancyny w dawce 1000 mg i 15 mg/kg mc. był podobny; jego średnie wartości wynosiły odpowiednio 227 i 202 godziny. Profil bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u osób w wieku od 12 do 16 lat biorących

udział w tym badaniu, był zgodny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dorosłych leczonych dalbawancyną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dalbawancyny została oceniona po codziennym podawaniu dożylnym szczurom i psom, przez okres do 3 miesięcy. Toksyczność zależna od dawki obejmowała badania chemiczne surowicy i histologiczne potwierdzenie uszkodzeń nerek i wątroby, zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Tylko u psów, reakcje po infuzji charakteryzowały się opuchnięciem i (lub) zaczerwienieniem skóry (niezwiązanym z miejscem wstrzyknięcia), błądzą białkami śluzowymi, ślinotokiem, wymiotami, sedacją i umiarkowanymi spadkami ciśnienia krwi oraz zwiększeniem częstości akcji serca w zależności od wielkości dawki. Reakcje na infuzję były przemijające (ustępowały w ciągu 1 godziny po podaniu) i były przypisywane uwolnieniu histaminy. Profil toksyczności dalbawancyny u młodych szczurów był zgodny z profilem zaobserwowanym wcześniej u dorosłych szczurów, przy takich samych poziomach (mg/kg mc./dobę) dawki.

Testy toksyczności reprodukcyjnej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenne. U szczurów po ekspozycji około 3 razy większej od ekspozycji klinicznej, zaobserwowano zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności embrionu, zmniejszenie masy ciała płodu, skostnienie szkieletu oraz zwiększoną umieralność noworodków. U królików wystąpiło poronienie przy toksyczności dla matki mniejszej niż w przypadku ekspozycji po zastosowaniu leku w dawkach z zakresu dawek terapeutycznych u ludzi.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań nad rakotwórczością. Dalbawancyna nie wykazała działania mutagenne ani klastogenne w zestawie testów genotoksycznych *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Laktoza jednowodna

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory chlorku sodu mogą powodować wytrącanie i nie wolno ich stosować do odtwarzania lub rozcieńczania (patrz punkt 6.6).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub roztworami do wlewów dożylnych, oprócz wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 4 lata

Wykazano stabilność produktu leczniczego Xydalba pod względem chemicznym i fizycznym, zarówno w postaci odtworzonego koncentratu, jak i rozcieńczonego roztworu, przez 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Całkowity czas przechowywania sporządzonego roztworu od odtworzenia do podania nie powinien przekroczyć 48 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu przed użyciem

odpowiada użytkownik - nie może być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że odtworzenie/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania tego produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu opisano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka do jednorazowego użycia, ze szkła typu I o pojemności 48 ml, z korkiem z elastomeru i zieloną, odchylaną osłonką.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt Xydalba należy odtwarzać jałową wodą do wstrzyknieć, a następnie rozcieńczać 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Fiolki produktu Xydalba przeznaczone są do jednorazowego użycia.

Instrukcje dotyczące odtwarzania i rozcieńczenia

Podczas odtwarzania i rozcieńczania produktu Xydalba, należy zastosować technikę aseptyczną.

1. Zawartość poszczególnych fiolek należy odtwarzać, dodając powoli 25 ml wody do wstrzyknieć.
2. **Nie wstrząsać.** Aby uniknąć pienienia, należy powoli na zmianę delikatnie obracać i przekręcać fiolkę do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Odtwarzanie może trwać do 5 minut.
3. Odtworzony koncentrat w fiołce zawiera 20 mg/ml dalbawancyny.
4. Odtworzony koncentrat musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
5. Odtworzony koncentrat należy rozcieńczyć 50 mg/ml (5 %) roztworem glukozy do infuzji.
6. Aby rozcieńczyć odtworzony koncentrat, odpowiednia objętość 20 mg/ml koncentratu musi być przelana z fiołki do worka do infuzji lub butelki zawierającej 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy do infuzji. Przykładowo: 25 ml koncentratu zawiera 500 mg dalbawancyny.
7. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/ml do 5 mg/ml dalbawancyny.
8. Roztwór do infuzji musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
9. Jeżeli zidentyfikowane zostaną cząstki stałe lub przebarwienia, roztwór musi być wyrzucony.

Produktu Xydalba nie wolno łączyć z innymi produktami leczniczymi ani roztworami do wlewów dożylnych. Roztwory chlorku sodu mogą spowodować wytrącanie i NIE wolno ich stosować do odtwarzania lub rozcieńczania produktu. Zgodność odtworzonego koncentratu produktu Xydalba ustalono jedynie z 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Jeżeli wspólna linia dożylna używana jest do podawania oprócz produktu Xydalba innych produktów leczniczych, należy przepłukać linię przed i po każdej infuzji produktu Xydalba w 5% roztworze glukozy do infuzji.

Usuwanie

Wszystkie porcje niewykorzystanego odtworzonego roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

EU/1/14/986/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 luty 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszego produktu leczniczego dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

26.10.2020