

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xydalba 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje dalbavancini hydrochloridum v množství odpovídajícímu dalbavancinum 500 mg.

Po rekonstituci 1 ml obsahuje dalbavancinum 20 mg.

Naředěný infuzní roztok musí obsahovat dalbavancinum v koncentraci 1 až 5 mg/ml (viz bod 6.6).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Bílý, téměř bílý až světle žlutý prášek

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xydalba je indikován k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur (ABSSSI) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce a starších (viz body 4.4 a 5.1).

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená dávka dalbavancinu je 1 500 mg podávaných buď jako jediná infuze 1 500 mg, nebo 1 000 mg v prvním týdnu a 500 mg následující týden (viz body 5.1 a 5.2).

##### *Děti a dospívající ve věku od 6 let do méně než 18 let*

Doporučená dávka dalbavancinu je 18 mg/kg v jednorázové dávce (maximálně 1 500 mg).

##### *Děti ve věku od 3 měsíců do méně než 6 let*

Doporučená dávka dalbavancinu je 22,5 mg/kg v jednorázové dávce (maximálně 1 500 mg).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Dávkování není třeba žádným způsobem upravovat (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U dospělých a pediatrických pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  až 79 ml/min) není třeba dávkování upravovat. U dospělých pacientů podstupujících pravidelnou hemodialýzu (tříkrát týdně) není třeba dávkování upravovat a dalbavancin lze podávat bez ohledu na harmonogram hemodialýzy.

U dospělých pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin a s clearance kreatininu  $< 30$  ml/min, kteří nepodstupují hemodialýzu pravidelně, je doporučená dávka snížena buď na 1 000 mg podávaných jako jediná infuze, nebo na 750 mg první týden a 375 mg následující týden (viz bod 5.2).

Není k dispozici dostatek informací týkajících se úpravy doporučeného dávkování pro pacienty mladší 18 let s hodnotou clearance kreatininu menší než  $30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Aktuálně dostupné informace jsou popsány v bodě 5.2, ale nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není třeba dávkování dalbavancinu upravovat (Child-Pugh skóre A). Při předepisování dalbavancinu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B a C) je třeba dbát opatrnosti, protože nejsou dostupné žádné údaje pro stanovení správného dávkování (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dalbavancinu u dětí ve věku  $< 3$  měsíce nebyly dosud stanoveny. Údaje, které jsou v současnosti dostupné, jsou popsány v bodě 5.2, avšak nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

##### Intravenózní podání

Přípravek Xydalba je třeba nejméně 30 minut před podáním intravenózní infuze rekonstituovat a poté naředit. Pokyny pro rekonstituci a ředění přípravku před podáváním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

Při podávání dalbavancinu pacientům, u kterých se objevila hypersenzitivita na další glykopeptidy, je třeba dbát opatrnosti, protože se může objevit zkřížená hypersenzitivita. Pokud dojde k alergické reakci na dalbavancin, je třeba podávání přípravku přerušit a nasadit odpovídající léčbu alergické reakce.

#### Průjmová onemocnění související s infekcí bakterií *Clostridioides* (dříve *Clostridium*) *difficile*

V souvislosti s použitím téměř všech antibiotik byly hlášeny kolitida související s antibakteriálními látkami a pseudomembranózní kolitida, které se mohou vyskytnout v mírné až život ohrožující formě. Proto je důležité tuto diagnózu vzít v úvahu u pacientů, u kterých se během nebo po podání dalbavancinu vyskytne průjem (viz bod 4.8). Za takových okolností je třeba zvážit přerušení léčby dalbavancinem a zavedení podpůrných opatření spolu s podáním specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides* (dříve *Clostridium*) *difficile*. Tito pacienti nesmějí být léčeni přípravky, které potlačují peristaltiku.

#### Reakce související s infuzí

Přípravek Xydalba se podává intravenózní infuzí trvající 30 minut, aby se minimalizovalo riziko reakcí souvisejících s podáním infuze. Rychlé intravenózní infuze glykopeptidových antibakteriálních látek mohou způsobit reakce, včetně zrudnutí horní poloviny těla, kopřivky, svědění kůže anebo vyrážky. Tyto reakce mohou vymizet po zastavení nebo zpomalení podávání infuze.

## Porucha funkce ledvin

Informace o účinnosti a bezpečnosti dalbavancinu u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min jsou omezené. Na základě simulací je nutné upravit dávkování u dospělých pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min, kteří nepodstupují pravidelně hemodialýzu (viz body 4.2 a 5.2). Není k dispozici dostatek informací týkajících se úpravy doporučeného dávkování pro pacienty mladší 18 let s hodnotou clearance kreatininu nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Smíšené infekce

Při smíšených infekcích s podezřením na gramnegativní bakterie je třeba pacientům podávat i příslušné antibakteriální látky proti gramnegativním bakteriím (viz bod 5.1).

## Rezistentní organismy

Použití antibiotik může vést k přemnožení rezistentních mikroorganismů. Pokud dojde během léčby k superinfekci, je třeba přijmout náležitá opatření.

## Omezené klinické údaje

Existují omezené klinické údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti dalbavancinu v případě podání více než dvou dávek (s časovým odstupem jednoho týdne). V rámci hlavních hodnocení bezpečnosti a účinnosti v případě ABSSSI se typy léčených infekcí omezovaly pouze na celulitidu/erysipel, abscesy a ranné infekce. Nejsou žádné zkušenosti s použitím dalbavancinu při léčbě pacientů se závažnou poruchou imunity.

## Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Z výsledků *in vitro* screeningové studie receptorů nevyplývá případná interakce s jinými terapeutickými cíli nebo potenciál pro klinicky relevantní farmakodynamické interakce (viz bod 5.1).

Klinické studie lékových interakcí nebyly v případě dalbavancinu provedeny.

### Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku dalbavancinu

Dalbavancin není *in vitro* metabolizován enzymy CYP, proto není pravděpodobné, že by současné podávání induktorů nebo inhibitorů CYP ovlivnilo farmakokinetiku dalbavancinu.

Není známo, zda je dalbavancin substrát pro jaterní vychytávání a efluxní transportéry. Podávání spolu s inhibitory těchto transportérů může způsobit zvýšení expozice dalbavancinu. Příklady inhibitorů transportérů jsou potencované inhibitory proteázy, verapamil, chinidin, itrakonazol, klarithromycin a cyklosporin.

### Potenciál dalbavancinu ovlivnit farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Předpokládá se, že potenciál interakce dalbavancinu s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy CYP je nízký, protože tato látka není ani inhibitorem ani induktorem enzymů CYP *in vitro*. Neexistují žádná data ukazující na to, že by dalbavancin byl inhibitorem CYP2C8.

Není známo, zda je dalbavancin inhibitorem transportérů. Při kombinaci s dalbavancinem nelze vyloučit zvýšenou expozici substrátům transportérů citlivých na inhibovanou aktivitu transportéru, jako jsou statiny a digoxin.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

O podávání dalbavancinu v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Pokud potenciální očekávaný přínos jasně neodůvodňuje potenciální riziko pro plod., nedoporučuje se podávat přípravek Xydalba v těhotenství.

### Kojení

Není známo, zda je dalbavancin vylučován do mateřského mléka. Dalbavancin je však vylučován do mléka laktujících potkanů a je pravděpodobné, že bude při kojení vylučován i do mateřského mléka. Dalbavancin se špatně vstřebává perorálně, avšak nelze vyloučit dopad na gastrointestinální flóru nebo ústní flóru kojence. Je třeba rozhodnout, zda pokračovat v kojení nebo zda ukončit léčbu Xydalbou při zvážení přínosů kojení pro dítě a přínosů léčby pro ženu.

### Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly sníženou fertilitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi není známo.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xydalba má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože u malého počtu pacientů se vyskytly závratě (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Ve fázi II a III klinických studií byl dalbavancin podáván 2 473 dospělým pacientům buď jako jediná dávka 1 500 mg, nebo 1 000 mg s následným podáním 500 mg o týden později. Nejčastějšími nežádoucími účinky u  $\geq 1$  % pacientů léčených dalbavancinem byly nauzea (2,4 %), průjem (1,9 %) a bolest hlavy (1,3 %) a tyto příznaky byly většinou mírné nebo středně závažné.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků ([tabulka 1](#))

Ve fázi II a III klinických studií s dalbavancinem byly zjištěny následující nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle systémové třídy orgánů a frekvence. Skupiny frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabulka 1.**

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		vulvovaginální mykotická infekce, infekce močových cest, mykotická infekce, kolitida způsobená bakteriemi <i>Clostridioides</i> (dříve <i>Clostridium</i> ) <i>difficile</i> , orální kandidóza	
<b>Poruchy krevního oběhu a lymfatického systému</b>		anémie, trombocytóza, eozinofilie, leukopenie, neutropenie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			anafylaktoidní reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		snížená chuť k jídlu	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		insomnie	
<b>Poruchy nervové soustavy</b>	bolest hlavy	dysgeuzie, závratě	
<b>Cévní poruchy</b>		zrudnutí, flebitida	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel	bronchospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	nauzea, průjem	zácpa, bolest břicha, dyspepsie, břišní diskomfort, zvracení	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		svědění kůže, kopřivka, vyrážka	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		vulvovaginální pruritus	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		reakce související s infuzí	
<b>Vyšetření</b>		zvýšená krevní hladina laktátdehydrogenázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšené hodnoty kyseliny močové v krvi, abnormální hodnoty jaterních testů, zvýšené hodnoty aminotransferáz, zvýšená krevní hladina alkalické fosfatázy, zvýšený počet trombocytů, zvýšená teplota, zvýšené hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy	

Popis vybraných nežádoucích účinků*Skupinové nežádoucí účinky*

S používáním glykopeptidů (vankomycinu a teikoplaninu) je spojována ototoxicita, u pacientů s konkomitantní léčbou s ototoxickými léčivými přípravky, jako je např. aminoglykosid, může existovat zvýšené riziko.

## Pediatrická populace

Bezpečnost dalbavancinu byla hodnocena v jednom klinickém hodnocení fáze III, které zahrnovalo 168 pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 18 let s ABSSSI léčených dalbavancinem (90 pacientů léčených jednorázovou dávkou dalbavancinu a 78 pacientů (všichni ve věku 3 měsíce a starší) léčených režimem s dvěma dávkami dalbavancinu). Celkově byly nálezy týkající se bezpečnosti dalbavancinu u těchto pediatrických pacientů podobné nálezům pozorovaným u dospělých.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

## **4.9 Předávkování**

Žádné konkrétní informace o léčbě předávkování dalbavancinem nejsou známy, protože při klinických studiích nebyla pozorována toxicita limitující dávkování. Ve studiích fáze I byly zdravým dobrovolníkům podávány jednorázové dávky až 1 500 mg a kumulativní dávky ve výši až 4 500 mg po dobu až osmi týdnů bez známek toxicity nebo klinicky významných laboratorních výsledků. Ve studiích fáze III byly pacientům podávány jednorázové dávky až 1 500 mg.

Léčba předávkování dalbavancinem má spočívat v pozorování a obecných podpůrných opatřeních. Přestože nejsou k dispozici informace týkající se konkrétně použití hemodialýzy k léčbě předávkování, je třeba poznamenat, že ve studii fáze I prováděné s pacienty s poruchou funkce ledvin bylo po třech hodinách hemodialýzy odstraněno méně než 6 % doporučené dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, glykopeptidová antibiotika, ATC kód: J01XA04.

#### Mechanismus účinku

Dalbavancin je baktericidní lipoglykopeptid.

Jeho mechanismus účinku u citlivých kmenů grampozitivních bakterií spočívá v přerušení syntézy buněčné stěny navázáním se na terminální D-alanyl-D-alanin kmenového peptidu v peptidoglykanu stěny vznikající buňky, čímž se zamezí vzniku křížové vazby (transpeptidaci a transglykosylaci) podjednotek disacharidů a dojde k odumření bakteriální buňky.

#### Mechanismus rezistence

Všechny gramnegativní bakterie jsou na dalbavancin přirozeně rezistentní.

Rezistence na dalbavancin v případě bakterií *Staphylococcus* spp. a *Enterococcus* spp. je umožněna rezistencí VanA, genotypem, u kterého dochází k modifikaci cílového peptidu ve stěně vznikající buňky. Na základě studií *in vitro* není aktivita dalbavancinu ovlivněna jinými třídami genů rezistence na vankomycin.

MIC dalbavancinu jsou vyšší u stafylokoků intermediárně rezistentních na vankomycin (VISA) než u kmenů plně citlivých na vankomycin. Vzhledem k tomu, že izoláty s vyššími MIC dalbavancinu představují stabilní fenotypy a současně vykazují rezistenci na ostatní glykopeptidy, spočívá pravděpodobný mechanismus ve zvýšení počtu glykopeptidových cílů ve vznikajícím peptidoglykanu.

Zkřížená rezistence mezi dalbavancinem a jinými třídami antibiotik nebyla ve studiích *in vitro* prokázána. Rezistence na meticilin nemá na působení dalbavancinu žádný vliv.

#### Interakce s jinými antibakteriálními látkami

Při studiích *in vitro*, které byly provedeny na 12 druzích gramnegativních patogenů (viz bod 4.5), nebyl zjištěn antagonismus mezi dalbavancinem a jinými běžně používanými antibiotiky (tj. cefepimem, ceftazidimem, ceftriaxonem, imipenemem, meropenemem, amikacinem, aztreonamem, ciprofloxacinem, piperacilinem/tazobaktamem a trimethoprimem/sulfamethoxazolem).

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Níže jsou uvedeny hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST):

- *Staphylococcus* spp.: citlivý  $\leq 0,125$  mg/l; rezistentní  $> 0,125$  mg/l,
- Beta-hemolytické streptokoky skupin A, B, C, G: citlivý  $\leq 0,125$  mg/l; rezistentní  $> 0,125$  mg/l,
- Viridující streptokoky (pouze skupina *Streptococcus anginosus*): citlivý  $\leq 0,125$  mg/l; rezistentní  $> 0,125$  mg/l.

#### Vztah PK/PD

Baktericidní aktivita vůči stafylokokům v podmínkách *in vitro* je závislá na čase při koncentracích dalbavancinu v séru podobných těm, jichž se dosahuje při podávání doporučených dávek u lidí. V podmínkách *in vivo* byl zkoumán vztah PK/PD dalbavancinu u bakterií *S. aureus* pomocí neutropenického modelu zvířecí infekce. Tento model prokázal, že antibakteriální aktivita dalbavancinu zřejmě nejlépe koreluje s poměrem plochy pod křivkou plazmatické koncentrace nevázané látky v čase k minimální inhibiční koncentraci (fAUC/MIC).

#### Klinická účinnost vůči konkrétním patogenům

Při klinických studiích byla prokázána účinnost na patogeny způsobující onemocnění ABSSSI, které byly v podmínkách *in vitro* citlivé na dalbavancin:

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

#### Antibakteriální aktivita vůči jiným relevantním patogenům

Vůči níže uvedeným patogenům nebyla stanovována klinická účinnost, studie *in vitro* však naznačují, že v případě nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence by patogeny byly na dalbavancin citlivé:

- streptokoky skupiny G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.



## Pediatrická populace

Přípravek Xydalba byl hodnocen u pediatrických pacientů ve věku od narození do < 18 let s ABSSSI v jednom otevřeném randomizovaném kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III s srovnávacím přípravkem. Studie zahrnovala 168 pacientů léčených dalbavancinem (90 pacientů léčených jednorázovou dávkou dalbavancinu, 78 pacientů (všichni ve věku 3 měsíce a starší) léčených režimem s dvěma dávkami dalbavancinu) a 30 pacientů léčených srovnávacím přípravkem. Primárním cílem bylo vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost přípravku Xydalba a sekundární cíle zahrnovaly hodnocení účinnosti a farmakokinetiky. Účinnost byla popisným cílovým parametrem. Míra klinického vyléčení při TOC (mITT) byla 95,1 % (78/82) v rameni s jednorázovou dávkou přípravku Xydalba, 97,3 % (72/74) v rameni se dvěma dávkami přípravku Xydalba a 100 % (30/30) v rameni se srovnávacím přípravkem.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xydalba u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ABSSSI (více informací o použití u pediatrické populace viz body 4.2 a 5.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti dalbavancinu byly stanoveny při použití u zdravých jedinců, pacientů i u zvláštních populací. Systémová expozice vůči dalbavancinu je závislá na dávce po podání jednorázových dávek v rozmezí od 140 do 1 120 mg, přičemž vykazovaná farmakokinetika dalbavancinu je lineární. Po několikanásobném podávání intravenózních infuzí jednou týdně po dobu až osmi týdnů (1 000 mg v den 1, poté až sedm týdenních dávek po 500 mg) u zdravých dospělých jedinců nebyla zjištěna žádná akumulace dalbavancinu.

Průměrný terminální eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) činil 372 (rozmezí od 333 do 405) hodin. Farmakokinetické vlastnosti dalbavancinu lze nejlépe popsat pomocí modelu se třemi kompartmenty (distribuční fáze  $\alpha$  a  $\beta$  následované terminální eliminační fází). Distribuční poločas ( $t_{1/2\beta}$ ), který představuje zásadní součást klinicky relevantní závislosti koncentrace na času, se tak pohyboval mezi 5 až 7 dny a odpovídá dávkování jednou týdně.

Odhadované farmakokinetické parametry dalbavancinu po dvoudávkovém režimu, respektive jednodávkovém režimu jsou vedeny v tabulce 2 níže.

#### **Tabulka 2.**

##### **Průměrné (SD) farmakokinetické parametry dalbavancinu pro dospělé s použitím populační FK analýzy<sup>1</sup>**

<b>Parametr</b>	<b>Dvoudávkový režim<sup>2</sup></b>	<b>Jednodávkový režim<sup>3</sup></b>
$C_{max}$ (mg/l)	Den 1: 281 (52) Den 8: 141 (26)	Den 1: 411 (86)
$AUC_{0-den14}$ (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

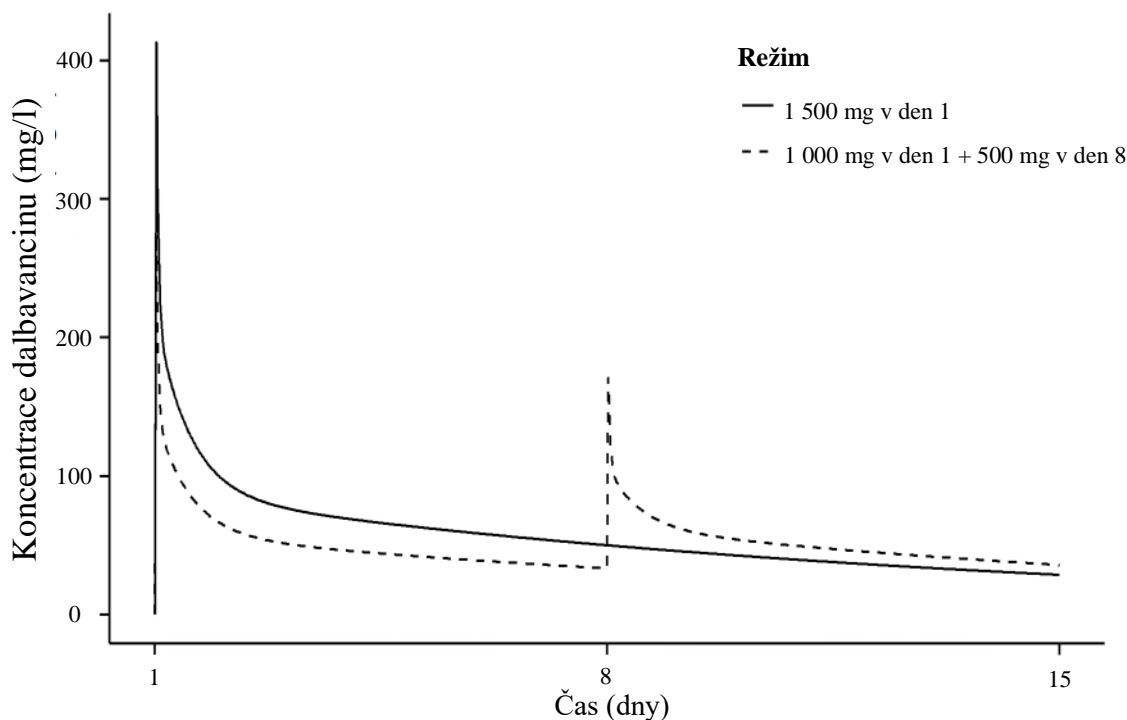
<sup>1</sup> Zdroj: DAL-MS-01.

<sup>2</sup> 1 000 mg v den 1 + 500 mg v den 8; Studie DUR001-303 pacienti s hodnotitelným FK vzorkem.

<sup>3</sup> 1 500 mg; Studie DUR001-303 pacienti s hodnotitelným FK vzorkem.

Plazmatická koncentrace dalbavancinu v čase po dvoudávkovém, respektive jednodávkovém režimu je zobrazena na obrázku 1.

**Obrázek 1. Koncentrace dalbavancinu v plazmě versus čas u typického dospělého pacienta s ABSSSI (simulace pomocí populačního farmakokinetického modelu) jak u jednodávkových, tak u dvoudávkových režimů.**



### Distribuce

Clearance a distribuční objem v ustáleném stavu jsou u zdravých jedinců a infikovaných pacientů srovnatelné. Distribuční objem v ustáleném stavu byl podobný objemu extracelulární tekutiny. Dalbavancin se reverzibilně váže na proteiny lidské plazmy, zejména na albumin. Vázání dalbavancinu na proteiny plazmy dosahuje 93 % a nemění se v závislosti na koncentraci léčivého přípravku ani v případě ledvinové či jaterní nedostatečnosti. Po podání jednorázové intravenózní dávky 1 000 mg u zdravých dobrovolníků dosahovala hodnota AUC v tekutině puchýře na kůži (navázaného i nenavázaného dalbavancinu) přibližně 60 % celkové plazmatické AUC v den 7 po podání dávky.

### Biotransformace

V lidské plazmě nebylo zjištěno významné množství metabolitů. V moči byla zachycena přítomnost metabolitů hydroxy-dalbavancinu a mannosyl aglykonu (< 25 % podané dávky). Metabolické dráhy, které jsou za vznik těchto metabolitů odpovědné, nebyly určeny. Vzhledem k tomu, že metabolismus k celkové eliminaci dalbavancinu přispívá poměrně malou měrou, se však nepředpokládá, že by docházelo k lékovým interakcím prostřednictvím inhibice nebo indukce metabolismu dalbavancinu. Hydroxy-dalbavancin a mannosyl aglykon vykazují v porovnání s dalbavancinem výrazně nižší antibakteriální aktivitu.

### Eliminace

Po podání jednorázové dávky 1 000 mg u zdravých subjektů bylo v průměru 19 % až 33 % podaného dalbavancinu vyloučeno močí jako dalbavancin a 8 % až 12 % jako metabolit hydroxy-dalbavancin. Přibližně 20 % podané dávky bylo vyloučeno stolicí.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické vlastnosti dalbavancinu byly hodnoceny na 28 dospělých subjektech s různě těžkou poruchou funkce ledvin a na 15 srovnatelných subjektech s normální funkcí ledvin. Po podání jednorázové dávky 500 mg nebo 1 000 mg dalbavancinu se průměrná plazmatická clearance ( $CL_T$ ) u subjektů s lehkou ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min), středně těžkou ( $Cl_{CR}$  30–49 ml/min) a těžkou ( $Cl_{CR} < 30$  ml/min) poruchou funkce ledvin snížila v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin o 11 %, resp. 35 % a 47 %. Průměrná hodnota AUC u subjektů s clearance kreatininu  $< 30$  ml/min byla přibližně dvakrát vyšší. Klinická významnost snížení průměrné plazmatické  $CL_T$  a s tím souvisejícího zvýšení hodnoty  $AUC_{0-\infty}$  zaznamenaného v těchto farmakokinetických studiích dalbavancinu u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla potvrzena. Farmakokinetické vlastnosti dalbavancinu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu, kteří pravidelně docházejí na dialýzu ledvin (3x týdně) byly podobné jako vlastnosti zjištěné u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a tři hodiny po hemodialýze bylo odstraněno méně než 6 % podané dávky. Pokyny k dávkování u dospělých subjektů s onemocněním ledvin jsou uvedeny v bodě 4.2.

U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné pozorované PK údaje. Předpovídaná průměrná hodnota AUC dalbavancinu pro pediatrické subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{CR} \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla na základě modelování populační farmakokinetiky přibližně o 13–30 % vyšší v porovnání s pediatrickými pacienty s normální funkcí ledvin léčených stejnou dávkou.

### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetické vlastnosti dalbavancinu byly hodnoceny na 17 subjektech s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a porovnány s devíti zdravými subjekty s normální jaterní funkcí. U subjektů s lehkou poruchou funkce jater se v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí průměrná hodnota AUC nezměnila. U subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se však průměrná hodnota AUC snížila o 28 %, resp. 31 %. Příčina a klinická významnost snížené expozice u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nejsou známy. Pokyny k dávkování u subjektů s onemocněním jater jsou uvedeny v bodě 4.2.

### *Pohlaví*

U zdravých subjektů ani u infikovaných pacientů nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech dalbavancinu související s pohlavím subjektů. Nedoporučuje se upravovat dávkování v závislosti na pohlaví.

### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti dalbavancinu se s věkem významně neměnily, dávkování tedy není třeba upravovat v závislosti na věku (viz bod 4.2). Zkušenosti s podáváním dalbavancinu u starších pacientů jsou omezené: Do druhé a třetí fáze klinických studií bylo zahrnuto 276 pacientů ve věku  $\geq 75$  let, přičemž 173 z nich byl podáván dalbavancin. Do klinických studií byli zařazeni pacienti ve věku do 93 let.

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika dalbavancinu byla hodnocena u 218 jednotlivých pediatrických pacientů [ve věku 4 dny až 17 let, včetně předčasně narozených novorozenců (gestační věk 36 týdnů;  $n = 1$ ) a v termínu narozených novorozenců (gestační věk 37 až 40 týdnů;  $n = 6$ )] s clearance kreatininu 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a vyšší. Neexistuje dostatek informací k vyhodnocení expozice dalbavancinu u pediatrických pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Modelově předpovězená hodnota plazmatické  $AUC_{0-120 \text{ hod}}$  dalbavancinu u předčasně narozených novorozenců při narození (gestační věk 26 týdnů až  $< 37$  týdnů) byla přibližně na úrovni 60 % plazmatické  $AUC_{0-120 \text{ hod}}$  dospělých pacientů.

**Tabulka 3.**

**Simulované průměrné (SD) farmakokinetické parametry dalbavancinu pro pediatrickou populaci a dospělé s využitím populační FK analýzy<sup>1</sup>**

Parametr	Předčasně narozený novorozenec	V termínu narozený novorozenec	Malý kojeneček	Kojenec	Batole	Dítě	Dospívající	Dospělý
Věkové rozmezí	GS 26 – < 37 týdnů	narození – 1 měsíc	1 měsíc – < 3 měsíce	3 měsíce – < 2 roky	2 roky – < 6 let	6 let – < 12 let	12 let – < 18 let	≥ 18 let
Dávka	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg
C <sub>max</sub> (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC <sub>0-120hod</sub> (mg•hod/l)	6 620 (2 000)	9 000 (2 900)	9 080 (3 000)	9 490 (3 100)	10 200 (3 200)	8 870 (2 900)	9 060 (3 100)	10 800 (3 200)

<sup>1</sup> Zdroj: DAL-MS-02.

U všech pediatrických věkových skupin bylo procento pacientů, kteří dosáhli PK/PD cílů souvisejících s *in vivo* lékovou aktivitou, 90 % nebo vyšší pro MIC až do 0,125 mg/l.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita dalbavancinu byla hodnocena po každodenním intravenózním podávání přípravku po dobu až tří měsíců u potkanů a psů. Toxicita podle dávky byla stanovena na základě chemických rozborů séra a histologických nálezů poškození ledvin a jater, snížených parametrů erytrocytů a podráždění v místě vpichu. Reakce na infuze související s dávkou podávaného přípravku byly zjištěny pouze u psů a vyznačovaly se otokem, příp. zarudnutím kůže (nesouvisejícím s místem vpichu), zblednutím sliznic, salivací, zvracením, sedací a mírným poklesem krevního tlaku a zvýšením srdečního tepu. Popsané reakce na infuze byly přechodné povahy (pominuly během jedné hodiny po podání dávky) a byly přičítány uvolňování histaminu. Profil toxicity dalbavancinu u potkaních mláďat se shodoval s profilem dříve zjištěným u dospělých potkanů při podání stejných dávek (mg/kg/den).

Studie zabývající se reprodukční toxicitou u potkanů a králíků nijak neprokázaly teratogenní účinky. U potkanů, jejichž expozice byla zhruba třikrát vyšší než klinická expozice, byla zjištěna snížená fertilita a zvýšená incidence embryonální letality, nižší hmotnost plodu, snížená osifikace kostí a vyšší neonatální mortalita. U samic králíka, které byly v období březosti vystaveny expozici na úrovni pod léčebným rozmezím pro lidské pacienty, docházelo v důsledku toxicity k potratům.

Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly provedeny. Na základě baterie testů genotoxicity provedených *in vitro* a *in vivo* nebyly u dalbavancinu potvrzeny mutagenní ani klastogenní účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)  
 Monohydrát laktózy  
 Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
 Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Roztoky obsahující chlorid sodný mohou způsobit precipitaci přípravku a nesmí se používat pro rekonstituci koncentráту a ředění (viz bod 6.6).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky ani intravenózními roztoky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Suchý prášek: 4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a rekonstituci přípravku Xydalba byla prokázána jak u rekonstituovaného koncentrátu, tak u ředěného roztoku po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší. Celková stabilita od rekonstituce do podání přípravku nemá přesáhnout 48 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být tato delší než 24 hodin při teplotě 2 °C –8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chraňte před mrazem.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička třídy I pro jedno použití o objemu 48 ml uzavřená elastomerovou zátkou a zeleným odtrhovacím víčkem.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro podání formou infuze je nutné přípravek Xydalba rekonstituovat sterilní vodou pro injekci a následně naředit roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Lahvičky s přípravkem Xydalba jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

#### Pokyny pro rekonstituci a ředění

Rekonstituci a ředění přípravku Xydalba je třeba provádět za aseptických podmínek.

1. Obsah lahvičky je třeba rekonstituovat pomalým přidáváním 25 ml vody pro injekci.
2. **Neprotřepávat.** Abyste předešli pění, lahvičkou střídavě otáčejte jemným krouživým pohybem a převracejte dnem vzhůru, dokud nebude obsah zcela rozpuštěn. Rekonstituce koncentrátu může trvat až 5 minut.
3. Rekonstituovaný koncentrát v lahvičce obsahuje 20 mg dalbavancinu v 1 ml přípravku.
4. Rekonstituovaný koncentrát musí být čirý, bezbarvý až nažloutlý bez viditelných částic.
5. Pro podání formou infuze je třeba rekonstituovaný koncentrát dále naředit roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).
6. Pro naředění rekonstituovaného koncentrátu přeneste odpovídající objem koncentrátu o koncentraci 20 mg/ml z injekční lahvičky do infuzního vaku nebo lahve obsahující infuzní roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Například: 25 ml koncentrátu obsahuje 500 mg dalbavancinu.
7. Po naředění musí mít infuzní roztok koncentraci dalbavancinu 1 až 5 mg/ml.
8. Infuzní roztok musí být čirý, bezbarvý až nažloutlý bez viditelných částic.
9. V případě výskytu částic nebo nesprávného zabarvení je třeba roztok zlikvidovat.

Přípravek Xydalba se nesmí mísit s dalšími léčivými přípravky nebo infuzními roztoky. Roztoky obsahující chlorid sodný mohou způsobit precipitaci přípravku a NESMÍ se používat pro rekonstituci a ředění. Kompatibilita rekonstituovaného koncentráту přípravku Xydalba byla ověřena pouze s infuzním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Pokud se použije společná intravenózní infuzní linka pro podání jiných léčivých přípravků a přípravku Xydalba, má se linka před a po každé infuzi přípravku Xydalba propláchnout 5 % infuzním roztokem glukózy.

#### Použití u pediatrické populace

U pediatrických pacientů se dávka přípravku Xydalba bude lišit v závislosti na věku a tělesné hmotnosti dítěte a může dosáhnout maximálně 1 500 mg. Přeneste požadovanou dávku rekonstituovaného roztoku dalbavancinu stanovenou na základě tělesné hmotnosti dítěte podle výše uvedených pokynů, z injekční lahvičky do intravenózního vaku nebo lahve obsahující infuzní roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Naředěný roztok musí mít koncentraci dalbavancinu 1 až 5 mg/ml.

Tabulka 4 níže uvádí informace k přípravě infuzního roztoku s konečnou koncentrací 2 mg/ml nebo 5 mg/ml (dostatečné množství pro většinu případů) k podání injekční pumpou a dosažení dávky 22,5 mg/kg u pediatrických pacientů ve věku od 3 do 12 měsíců s tělesnou hmotností od 3 do 12 kg. Lze připravit jinou koncentraci, ale rozmezí koncentrace musí být 1 až 5 mg/ml dalbavancinu. Pro potvrzení výpočtů nahlédněte do tabulky 4. Uvedené hodnoty jsou přibližné. Všimněte si, že tato tabulka NEZAHRNÚJE všechny možné vypočítané dávky pro každou věkovou skupinu, ale může být využita k odhadu přibližného objemu k ověření výpočtu.

**Tabulka 4. Příprava přípravku Xydalba (konečná koncentrace infuze 2 mg/ml nebo 5 mg/ml podávané injekční pumpou) u pediatrických pacientů ve věku od 3 do 12 měsíců (dávka 22,5 mg/kg)**

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Dosažená dávka (mg) 22,5 mg/kg	Objem rekonstituovaného roztoku dalbavancinu (20 mg/ml) odebíraný z injekční lahvičky (ml)	Objem rozpouštědla, roztoku glukózy s koncentrací 50 mg/ml (5 %) přidávaný ke směsi (ml)	Konečná koncentrace infuzního roztoku dalbavancinu	Celkový objem dávkovaný injekční pumpou (ml)
3	67,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	33,8
4	90,0				45,0
5	112,5				56,3
6	135,0				67,5
7	157,5				78,8
8	180,0				90,0
9	202,5	20 ml	60 ml	5 mg/ml	40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

#### Likvidace

Veškerý nepoužitý rekonstituovaný přípravek zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/14/986/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. února 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 5. prosince 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.