

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 ≥ 30 až 79 ml/min) není třeba dávkování upravovat. U dospělých pacientů podstupujících pravidelnou hemodialýzu (třikrát 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 m². 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.

Průjemová 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 m².

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, itakonazol, 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 ≥ 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
Infekce a infestace		vulvovaginální mykotická infekce, infekce močových cest, mykotická infekce, kolitida způsobená bakteriemi <i>Clostridioides</i> (dříve <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , orální kandidóza	
Poruchy krevního oběhu a lymfatického systému		anémie, trombocytóza, eozinofilie, leukopenie, neutropenie	
Poruchy imunitního systému			anafylaktoidní reakce
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		insomnie	
Poruchy nervové soustavy	bolest hlavy	dysgeuzie, závratě	
Cévní poruchy		zrudnutí, flebitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	nauzea, průjem	zácpa, bolest břicha, dyspepsie, břišní diskomfort, zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		svědění kůže, kopřivka, vyrážka	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		vulvovaginální pruritus	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		reakce související s infuzí	
Vyšetření		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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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, imipenem, meropenem, 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 α a β 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 analýzy¹

Parametr	Dvoudávkový režim²	Jednodávkový režim³
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)

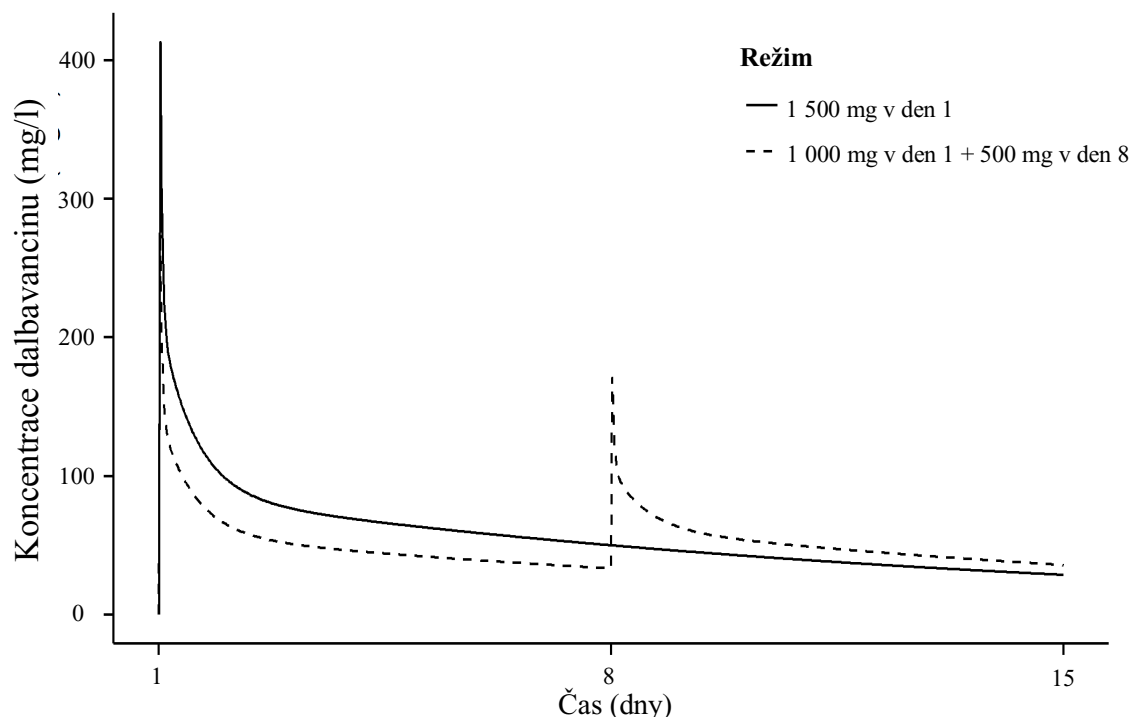
¹ Zdroj: DAL-MS-01.

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

³ 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 m²) 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 ≥ 75 let, přičemž 173 z nich byl podáván dalbavancin. Do klinických studií byli zařazeni pacienti ve věku do 93 let.

Pediatriká 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 m² a vyšší. Neexistuje dostatek informací k vyhodnocení expozice dalbavancinu u pediatrických pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min/1,73 m². 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 analýzy¹

Parametr	Předčasně narozený novorozenec	V termínu narozený novorozenec	Malý kojenec	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 _{max} (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC _{0-120hod} (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)

¹ 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 tříkrát 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. **Neprotrpěvat.** 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 NEZAHRNAJE 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

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Velká Británie

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xydalba 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
dalbavancinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje dalbavancini hydrochloridum v množství odpovídajícím dalbavancinum 500 mg.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml přípravku dalbavancinum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E421),
monohydrát laktózy,
hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podávání po rekonstituci a naředění.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/986/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek na lahvičce****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Xydalba 500 mg prášek pro koncentrát
dalbavancinum
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xydalba 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok dalbavancinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si tuto příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xydalba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xydalba používat
3. Jak Vám bude přípravek Xydalba podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xydalba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xydalba a k čemu se používá

Přípravek Xydalba obsahuje léčivou látku dalbavancin, což je **antibiotikum** ze skupiny glykopeptidů.

Přípravek Xydalba se používá k léčbě **dospělých**, dospívajících a dětí ve věku od 3 měsíců **s infekcí kůže a podkožních tkání**.

Přípravek Xydalba působí tak, že zahubí určité bakterie, které mohou způsobovat závažné infekce. Tyto bakterie hubí tak, že jim brání v tvorbě buněčných stěn.

Pokud je Vaše infekce způsobena i jinými typy bakterií, může se Váš lékař rozhodnout léčit Vás kromě přípravku Xydalba ještě dalšími antibiotiky.

2. Co musíte vědět, než začnete přípravek Xydalba používat

Nepoužívejte přípravek Xydalba, jestliže jste **alergický(á)** na dalbavancin nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Xydalba se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- Pokud máte nebo jste měl(a) **problémy s ledvinami**. V závislosti na Vašem věku a na stavu Vašich ledvin může lékař přistoupit ke snížení podávané dávky.
- Pokud se u Vás objevily příznaky **průjmu** nebo pokud jste průjmem trpěl(a) při dřívější léčbě antibiotiky.
- Pokud máte **alergii** na jiná antibiotika, jako jsou vankomycin nebo teikoplanin.

Průjem v průběhu léčby nebo po ní

Pokud se u Vás **v průběhu léčby** nebo **po ní** vyskytne průjem, informujte o tom **neprodleně** svého lékaře. Bez konzultace s lékařem neberte žádné léky na léčbu průjmu.

Reakce související s infuzí

Při podávání formou nitrožilní infuze mohou tyto typy antibiotik způsobit zrudnutí horní části těla, výskyt kopřivky, svědění a/nebo vyrážky. Pokud se u Vás tyto typy reakcí objeví, Váš lékař může rozhodnout o ukončení podávání infuze, nebo podávání zpomalit.

Další infekce

Podávání antibiotik někdy umožní rozvoj nové, odlišné infekce. Pokud k rozvoji takové infekce dojde, informujte o tom lékaře a ten rozhodne o dalším postupu.

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 3 měsíců. Použití přípravku Xydalba u dětí mladších 3 měsíců nebylo dostatečně studováno.

Další léčivé přípravky a Xydalba

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Kromě nejnutnějších případů se nedoporučuje podávat přípravek Xydalba v těhotenství. Je tomu tak proto, že není známo, jaké účinky by přípravek mohl mít na nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než je Vám tento přípravek podán. O podání přípravku Xydalba rozhodujete Vy a lékař.

Není známo, zda se přípravek Xydalba vylučuje do mateřského mléka. Před kojením se poraďte se svým lékařem. O podání přípravku Xydalba rozhodujete Vy a lékař. V průběhu léčby přípravkem Xydalba nemáte kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xydalba může vyvolávat závratě. Po použití přípravku buďte opatrný(á) při řízení a obsluze strojů.

Přípravek Xydalba obsahuje sodík

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

3. Jak Vám bude přípravek Xydalba podáván

Přípravek Xydalba Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

- **Dospělí:** Přípravek Xydalba se podává v jednorázové dávce 1 500 mg nebo ve dvou dávkách s týdenním odstupem: 1 000 mg přípravku 1. den a 500 mg přípravku 8. den.
- **Děti a dospívající ve věku od 6 let do méně než 18 let:** Přípravek Xydalba se podává v jednorázové dávce 18 mg/kg (maximálně 1 500 mg).
- **Děti ve věku od 3 měsíců do méně než 6 let:** Přípravek Xydalba se podává v jednorázové dávce 22,5 mg/kg (maximálně 1 500 mg).

Dávku pro děti a dospívající ve věku od 3 měsíců do méně než 18 let vypočte lékař na základě věku a tělesné hmotnosti dítěte.

Přípravek Xydalba Vám bude podáván prostřednictvím kapací infuze přímo do Vašeho krevního oběhu (inítrožilně) po dobu 30 minut.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Pokud trpíte chronickým onemocněním ledvin, může lékař rozhodnout o snížení podávané dávky. Neexistuje dostatek informací ohledně doporučeného používání přípravku Xydalba pro děti s chronickým onemocněním ledvin.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Xydalba, než byste měl(a) dostat

Jestliže se domníváte, že Vám možná byla podána příliš vysoká dávka přípravku Xydalba, informujte o tom okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže Vám kvůli opomenutí nebyla podána dávka přípravku Xydalba

Pokud se domníváte, že Vám nebyla podána druhá dávka přípravku, informujte o tom okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, neprodleně to sdělte svému lékaři – možná budete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- **Náhlý otok rtů, obličeje, krku nebo jazyka, závažná vyrážka, svědění, stažení hrdla, pokles krevního tlaku, obtíže při polykání a/nebo dýchání.** Může se jednat o příznaky život ohrožující reakce přecitlivělosti. Takto závažná reakce se jakožto nežádoucí účinek vyskytuje jen vzácně. Objevuje se nanejvýše u jednoho z tisíce pacientů.
- **Bolesti břicha (bolest žaludku) a/nebo vodnatý průjem.** Závažnost těchto příznaků se může zvyšovat nebo příznaky nemusí odeznít a stolice může obsahovat krev nebo hlen. Může se jednat o příznaky střevní infekce. V takovém případě neberte žádné léky na zastavení nebo zpomalení pohybu střev. Střevní infekce byla hlášena jako méně častý nežádoucí účinek. Objevuje se nanejvýše u jednoho ze sta pacientů.
- **Poruchy sluchu.** Tento nežádoucí účinek se vyskytl u pacientů používajících podobný lék. Frekvence výskytu tohoto nežádoucího účinku není známa. Z dostupných údajů nelze provést odhad frekvence výskytu.

Další nahlášené nežádoucí účinky přípravku Xydalba jsou uvedeny níže.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Časté – vyskytují se až u 1 z 10 pacientů:

- bolesti hlavy
- pocit na zvracení
- průjem

Méně časté – vyskytují se až u 1 ze 100 pacientů:

- poševní infekce, plísňové infekce, moučnivka v dutině ústní
- infekce močového ústrojí
- anémie (snížený počet červených krvinek), zvýšený počet krevních destiček, zvýšený počet bílých krvinek zvaných eozinofily, nízký počet jiných typů bílých krvinek změny ve výsledcích krevních testů
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem
- závratě
- změny ve vnímání chuti
- zánět a otok povrchových žil, zarudnutí
- kašel
- bolest břicha a nepříjemné pocity v břiše, poruchy trávení, zácpa
- abnormální výsledky jaterních testů
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy (enzymu přítomného v těle)
- svědění, kopřivka
- svědění pohlavních orgánů (ženy)
- bolest, zarudnutí či otok v místě aplikace infuze
- pocity horka
- zvýšená krevní hladina gama-glutamyltransferázy (enzym vytvářený v játrech a dalších tělních tkáních)
- vyrážka
- zvracení

Vzácné – vyskytující se až u 1 z 1 000 pacientů:

- potíže s dýcháním (zúžení průdušek)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xydalba uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání, pokud je uchováván v neotevřeném původním obalu.

Připravený infuzní roztok přípravku Xydalba se nesmí použít, pokud jsou v roztoku přítomny jakékoli částice nebo pokud je roztok zakalený.

Přípravek Xydalba je určen pouze pro jednorázové použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xydalba obsahuje

- Léčivou látkou je dalbavancinum. Jedna lahvička s práškem obsahuje dalbavancini hydrochloridum v množství odpovídajícím dalbavancinum 500 mg.
- Dalšími pomocnými látkami jsou mannitol (E421), monohydrát laktózy, kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pouze pro úpravu pH).

Jak přípravek Xydalba vypadá a co obsahuje toto balení

Xydalba prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se dodává ve 48ml skleněných lahvičkách opatřených zeleným odtrhovacím víčkem. Lahvička obsahuje bílý nebo téměř bílý až světle žlutý prášek.

Dodává se v baleních obsahujících jednu lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Německo

Výrobce

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

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, County Armagh BT63 5UA
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Correvio
Tél/Tel: +44 (0)208 588 9131
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.
Tel: +420 546 123 111
info@angelini.cz

Magyarország

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

Danmark

Correvio

Tlf: +45 8082 6022

medicalinformation@advanzpharma.com**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 A.B.E.E.

Τηλ: + 30 210 626 9200

info@angelinipharma.gr**España**

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.

Tel: + 34 93 253 45 00

France

Correvio SAS

Tél: +33 (0)1 77 68 89 17

medicalinformation@advanzpharma.com**Hrvatska**

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

Ireland

Correvio

Tel: +352 1800 851 119

medicalinformation@advanzpharma.com**Ísland**

Correvio

Sími: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Italia**

Angelini Pharma S.p.A

Tel: +39 06 780531

Κύπρος

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.

Τηλ: + 30 210 626 9200

info@angelinipharma.gr**Malta**

Correvio

Tel: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Nederland**

Correvio

Tel: +31 (0)20 808 32 06

medicalinformation@advanzpharma.com**Norge**

Correvio

Tlf: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH

Tel: + 43 5 9606 0

office@angelini.at**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 70 28 200

angelini@angelini.pl**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

Angelini Pharmaceuticals România SRL

Tel: + 40 21 331 6767

office@angelini.ro**Slovenija**

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.

Tel: + 421 2 59 207 320

office@angelini.sk**Suomi/Finland**

Correvio

Puh/Tel: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com**Sverige**

Correvio

Tel: +46 (0)20 088 02 36

medicalinformation@advanzpharma.com

Latvija

Angelini Pharma S.p.A

Tel: + 39 06 78 0531

United Kingdom (Northern Ireland)

Mercury Pharmaceuticals Limited

Tel: +44 (0)208 588 9131

medicalinformation@advanzpharma.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

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

Následující informace jsou určeny pouze zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před předepsáním tohoto léčivého přípravku se seznamte s informacemi obsaženými v souhrnu údajů o přípravku.

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 koncentráту může trvat až 5 minut.
3. Rekonstituovaný koncentrát v injekční 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 koncentráту přeneste odpovídající objem koncentráту 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 koncentráту 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 vysrážení 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 linka pro podání jiných léčivých přípravků a přípravku Xydalba, má se infuzní 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 %). Naředený roztok musí mít koncentraci dalbavancinu 1 až 5 mg/ml.

Tabulka 1 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 1. Uvedené hodnoty jsou přibližné. Všimněte si, že tato tabulka NEZAHŔNUJE všechny možné vypočítané dávky pro každou věkovou skupinu, ale může být využita k odhadu přibližného objemu k ověření výpočtu.

Tabulka 1. 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.