

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DELMEDICINALE**

Xydalba 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene dalbavancina cloridrato equivalente a 500 mg di dalbavancina.

Dopo la ricostituzione ogni mL contiene 20 mg di dalbavancina.

La soluzione diluita per infusione deve avere una concentrazione finale compresa tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina (vedere paragrafo 6.6).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco-biancastro a giallo pallido.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xydalba è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Adulti*

La dose raccomandata di dalbavancina è 1 500 mg somministrati come singola infusione da 1 500 mg oppure come 1 000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni*

La dose raccomandata di dalbavancina è una singola dose di 18 mg/kg (massimo 1 500 mg).

##### *Lattanti e bambini di età compresa tra 3 mesi e meno di 6 anni*

La dose raccomandata di dalbavancina è una singola dose di 22,5 mg/kg (massimo 1 500 mg).

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale*

Per i pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$ -79 mL/min) non sono necessari aggiustamenti della dose. Per i pazienti adulti sottoposti a emodialisi regolarmente programmata (3 volte/settimana), non sono necessari aggiustamenti della dose, quindi la dalbavancina può essere somministrata senza considerare i tempi di emodialisi.

Nei pazienti adulti con compromissione renale cronica con clearance della creatinina  $< 30$  mL/min e che non sono sottoposti a emodialisi regolarmente programmata, la dose raccomandata è ridotta a 1 000 mg somministrati come singola infusione oppure a 750 mg seguiti una settimana dopo da 375 mg (vedere paragrafo 5.2).

Non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose per i pazienti di età inferiore ai 18 anni con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le informazioni attualmente disponibili sono descritte nel paragrafo 5.2, ma non è possibile formulare alcuna raccomandazione su una posologia.

### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) non si raccomanda alcun aggiustamento della dose. Si deve usare cautela nel prescrivere dalbavancina a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B & C) in quanto non ci sono dati a disposizione per determinare il dosaggio appropriato (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia della dalbavancina nella popolazione pediatrica di età inferiore a 3 mesi non è ancora stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione in merito alla posologia.

## Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Xydalba deve essere ricostituito e quindi ulteriormente diluito prima della somministrazione per infusione endovenosa che deve avvenire in un tempo pari a 30 minuti. Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Reazioni di ipersensibilità

Dalbavancina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con nota ipersensibilità ad altri glicopeptidi in quanto possono verificarsi episodi di ipersensibilità crociata. Se si verifica una reazione allergica a dalbavancina, la somministrazione deve essere interrotta e deve essere intrapresa una terapia appropriata per la reazione allergica.

### Diarrea associata a *Clostridioides* (precedentemente *Clostridium*) *difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici è stata segnalata colite associata all'antibatterico e colite pseudomembranosa che può manifestarsi con un livello di severità da lieve a pericoloso per la vita. Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo il trattamento con dalbavancina (vedere paragrafo 4.8). In tale circostanza, devono essere valutati l'interruzione della dalbavancina e l'uso di misure di supporto, insieme con la

somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides* (precedentemente *Clostridium*) *difficile*. Questi pazienti non devono mai essere trattati con medicinali che sopprimono la peristalsi.

#### Reazioni correlate alle infusioni

Xydalba deve essere somministrato per infusione endovenosa, utilizzando un tempo di infusione totale di 30 minuti per ridurre al minimo il rischio di reazioni correlate. Infusioni endovenose rapide di agenti antibatterici glicopeptidici possono causare reazioni, tra cui rossore della parte superiore del corpo, orticaria, prurito, e/o eruzioni cutanee. La sospensione o il rallentamento dell'infusione possono portare alla cessazione di queste reazioni.

#### Compromissione renale

Le informazioni sull'efficacia e la sicurezza della dalbavancina nei pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min sono limitate. Sulla base di simulazioni, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti adulti con compromissione renale cronica con clearance della creatinina < 30 mL/min e che non siano sottoposti a emodialisi regolare (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose per i pazienti di età inferiore ai 18 anni con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Infezioni miste

Nelle infezioni miste in cui si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi i pazienti devono essere sottoposti anche a trattamenti con uno o più agenti antibatterici appropriati contro i batteri Gram-negativi (vedere paragrafo 5.1).

#### Organismi non sensibili

L'uso di antibiotici può favorire l'iperproliferazione di microrganismi non sensibili. Qualora in corso di terapia, si verificasse una superinfezione, dovranno essere prese misure adeguate.

#### Limiti dei dati clinici

Esistono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia della dalbavancina quando somministrata per più di due dosi (a distanza di una settimana). Nei principali test clinici condotti sulle ABSSSI, i tipi di infezioni trattate erano limitate a cellulite/erisipela, ascessi e ferite infette. Non vi è alcuna esperienza con la dalbavancina nel trattamento di pazienti con immunocompromissione severa.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

I risultati ottenuti da uno studio *in vitro* di screening del recettore, non indicano una probabilità di interazione con altri target terapeutici né la presenza di potenziali interazioni farmacodinamiche clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.1).

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmaco-farmaco con la dalbavancina.

#### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica della dalbavancina

*In vitro*, la dalbavancina non è metabolizzata dagli enzimi CYP, pertanto è improbabile che la somministrazione concomitante di induttori o inibitori CYP influenzino la farmacocinetica della dalbavancina.

Non è noto se la dalbavancina sia un substrato per l'assorbimento epatico e per i trasportatori di efflusso. La co-somministrazione di inibitori di questi trasportatori può aumentare l'esposizione alla dalbavancina. Esempi di tali inibitori del trasportatore sono gli inibitori della proteasi potenziati, verapamil, chinidina, itraconazolo, claritromicina e ciclosporina.

#### Effetto della dalbavancina sulla farmacocinetica di altri medicinali

La potenziale interazione della dalbavancina con i medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP dovrebbe essere bassa in quanto *in vitro* non è un inibitore né un induttore degli enzimi CYP. Non sono disponibili dati sulla dalbavancina come inibitore dell'enzima CYP2C8.

Non è noto se la dalbavancina sia un inibitore dei trasportatori. Non può essere esclusa una maggiore esposizione ai substrati dei trasportatori suscettibili all'inibizione dell'attività dei trasportatori stessi, come ad esempio statine e digossina, in caso di uso concomitante di dalbavancina.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso della dalbavancina in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Xydalba non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio atteso giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se la dalbavancina sia escreta nel latte umano. Tuttavia, la dalbavancina viene escreta nel latte di ratti in allattamento e può essere escreta nel latte materno umano. La dalbavancina non è ben assorbita per via orale; tuttavia non è possibile escludere un impatto sulla flora gastrointestinale o sulla flora della bocca di un neonato allattato al seno. Occorre quindi decidere se continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continuare/interrompere la terapia con Xydalba tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Gli studi sugli animali hanno dimostrato una ridotta fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Xydalba può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, in quanto sono stati segnalati capogiri in un ridotto numero di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici di fase 2/3, 2 473 pazienti adulti hanno ricevuto dalbavancina somministrata come singola infusione da 1 500 mg oppure come 1 000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg. Le reazioni avverse più comuni verificatesi in  $\geq 1\%$  dei pazienti trattati con dalbavancina sono state nausea (2,4%), diarrea (1,9%) e cefalea (1,3%) e sono state generalmente di severità lieve o moderata.

Tabella delle reazioni avverse ([Tabella 1](#))

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate negli studi clinici di fase 2/3 con dalbavancina. Le reazioni avverse sono classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono derivate in base alle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabella 1.**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		infezione micotica vulvovaginale, infezione del tratto urinario, infezioni fungine, colite <i>da Clostridioides</i> (precedentemente <i>Clostridium difficile</i> ), candidosi orale	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		anemia, trombocitosi, eosinofilia, leucopenia, neutropenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			reazione anafilattoide
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		diminuzione dell'appetito	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		insonnia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	mal di testa	disgeusia, capogiri	
<b>Patologie vascolari</b>		vampate di calore, flebite	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		tosse	broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	nausea, diarrea	stipsi, dolore addominale, dispepsia, disturbi addominali, vomito	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		prurito, orticaria, eruzione cutanea	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		prurito vulvovaginale	
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		reazioni in sede di infusione	
<b>Esami diagnostici</b>		aumento della lattato deidrogenasi ematica, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'acido urico plasmatico, alterazione del test di funzionalità epatica, aumento delle transaminasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della conta piastrinica, aumento della temperatura corporea, aumento degli enzimi epatici, aumento della gamma-glutamyl transferasi	

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Effetti di classe*

L'ototossicità è stata associata all'uso di glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina); i pazienti che ricevono una terapia concomitante con un medicinale ototossico, come ad esempio un aminoglicoside, possono essere maggiormente a rischio.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di dalbavancina è stata valutata in uno studio clinico di fase 3 che ha incluso 168 pazienti pediatrici dalla nascita fino a meno di 18 anni con ABSSSI trattati con dalbavancina (90 pazienti trattati con una singola dose di dalbavancina e 78 pazienti, tutti di età pari o superiore a 3 mesi, trattati con un regime a due dosi di dalbavancina). Nel complesso, i risultati sulla sicurezza di dalbavancina in questi pazienti pediatrici sono stati simili a quelli osservati negli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione [riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da dalbavancina, in quanto la tossicità dose-limitante non è stata osservata negli studi clinici. Negli studi di Fase 1, a volontari sani sono state somministrate dosi singole fino a 1 500 mg e dosi cumulative fino a 4 500 mg per un periodo fino a 8 settimane, senza alcun segno di tossicità né risultati di laboratorio di interesse clinico. Negli studi di Fase 3, ai pazienti sono state somministrate dosi singole fino a 1 500 mg.

Il trattamento del sovradosaggio da dalbavancina consiste nell'osservazione e nell'adottare misure generali di supporto. Anche se non sono disponibili informazioni riguardanti nello specifico l'uso dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio, è da tenere presente che in uno studio di Fase 1 in pazienti con compromissione renale dopo 3 ore di emodialisi, è stato eliminato meno del 6% della dose raccomandata di dalbavancina

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, antibatterici glicopeptidici, codice ATC: J01XA04.

### Meccanismo d'azione

La dalbavancina è un lipoglicopeptide battericida.

Il meccanismo di azione sui batteri Gram-positivi sensibili consiste nell'interruzione della sintesi della parete cellulare, attraverso il legame al terminale D-alanil-D-alanina dell'estremità peptidica nel peptidoglicano della parete cellulare nascente, prevenendo il cross-linking (transpeptidazione e transglicosilazione) delle subunità del disaccaride; il risultato è la morte della cellula batterica.

### Meccanismo di resistenza

Tutti i batteri Gram-negativi sono intrinsecamente resistenti alla dalbavancina.

La resistenza alla dalbavancina nello *Staphylococcus* spp. e nell'*Enterococcus* spp. è mediato da VanA, un genotipo che provoca la modifica del peptide bersaglio nella parete cellulare nascente. Sulla base di studi *in vitro* l'attività della dalbavancina non è influenzata da altre classi di geni resistenti alla vancomicina.

I MIC della dalbavancina sono più elevati per gli stafilococchi con resistenza intermedia alla vancomicina (VISA) rispetto a quanto osservato per i ceppi con sensibilità completa alla vancomicina. Se gli isolati con MIC della dalbavancina elevati, rappresentano fenotipi stabili e sono correlati con la resistenza agli altri glicopeptidi, il meccanismo probabile sarebbe un aumento del numero di bersagli glicopeptidici nel peptidoglicano nascente.

Negli studi *in vitro* non è stata osservata alcuna resistenza crociata tra la dalbavancina e altre classi di antibiotici.

La resistenza alla meticillina non ha impatto sull'attività della dalbavancina.

#### Interazioni con altri agenti antibatterici

Negli studi *in vitro* non è stato osservato alcun antagonismo tra la dalbavancina e altri antibiotici comunemente usati (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, meropenem, amikacina, aztreonam, ciprofloxacina, piperacillina/tazobactam e trimetoprim/sulfametossazolo), quando è stata testata contro 12 specie di patogeni gram-negativi (vedere paragrafo 4.5).

#### Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibente (MIC) determinati dalla Commissione Europea sulla base dei Test di Sensibilità Antibatterica (EUCAST) sono:

- *Staphylococcus* spp: Sensibile  $\leq 0,125$  mg/L; Resistente  $> 0,125$  mg/L,
- Streptococchi beta-emolitici dei gruppi A, B, C, G: Sensibile  $\leq 0,125$  mg/L; Resistente  $> 0,125$  mg/L,
- Gruppo streptococchi viridans (solo il gruppo dello *Streptococcus anginosus*): Sensibile  $\leq 0,125$  mg/L; Resistente  $> 0,125$  mg/L.

#### Relazione PK/PD

L'attività battericida contro gli stafilococchi *in vitro* è tempo dipendente con concentrazioni sieriche di dalbavancina simili a quelle ottenute alle dosi raccomandate nell'uomo. Il rapporto PK/PD *in vivo* della dalbavancina per lo *S. aureus* è stato studiato utilizzando un modello di neutropenia di infezione animale. Ciò ha dimostrato che l'attività antibatterica di dalbavancina sembra correlare meglio con il rapporto tra l'area sotto la curva concentrazione plasmatica non legata/tempo e la concentrazione minima inibente (fAUC/MIC).

#### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici contro i patogeni elencati per ABSSSI che erano sensibili alla dalbavancina *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- Gruppo *Streptococcus anginosus* (comprende *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*),



## Attività antibatterica contro altri patogeni rilevanti

L'efficacia clinica nei confronti dei seguenti patogeni non è stata definita, sebbene studi *in vitro* suggeriscano una suscettibilità alla dalbavancina, in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza:

- Streptococco Gruppo G
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

## Popolazione pediatrica

Xydalba è stato valutato in pazienti pediatriche di età compresa dalla nascita fino a meno di 18 anni con ABSSSI in uno studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con farmaco di confronto, in aperto. Lo studio ha incluso 168 pazienti trattati con dalbavancina (90 pazienti trattati con una singola dose di dalbavancina e 78 pazienti, tutti di età pari o superiore a 3 mesi, trattati con un regime a due dosi di dalbavancina) e 30 pazienti trattati con il farmaco di confronto. L'obiettivo primario era valutare la sicurezza e la tollerabilità di Xydalba e gli obiettivi secondari includevano la valutazione dell'efficacia e della farmacocinetica. L'efficacia era un endpoint descrittivo. Il tasso di guarigione clinica al TOC (mITT) è stato del 95,1% (78/82) nel braccio Xydalba a dose singola, del 97,3% (72/74) nel braccio Xydalba a due dosi e del 100% (30/30) nel braccio del farmaco di confronto.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xydalba in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con ABSSSI (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica della dalbavancina è stata caratterizzata in soggetti sani, pazienti e popolazioni speciali. Le esposizioni sistemiche alla dalbavancina sono proporzionali alla dose dopo singole dosi in un range di 140-1 120 mg, indicando una farmacocinetica lineare della dalbavancina. Negli adulti sani non è stato osservato alcun accumulo della dalbavancina dopo infusioni endovenose multiple somministrate una volta alla settimana per un massimo di 8 settimane (1 000 mg al giorno 1, seguito da un massimo di 7 dosi settimanali da 500 mg).

La media relativa all'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) era di 372 (intervallo da 333 a 405) ore. La farmacocinetica della dalbavancina è descritta in maniera ottimale usando un modello a tre compartimenti (fasi distributive  $\alpha$  e  $\beta$  seguite da una fase di eliminazione). Così, l'emivita distributiva ( $t_{1/2\beta}$ ), che costituisce la maggior parte del profilo di concentrazione-tempo clinicamente rilevante, variava da 5 a 7 giorni ed è coerente con il dosaggio una volta alla settimana.

I parametri farmacocinetici stimati della dalbavancina successivi al regime a due dosi e al regime a dose singola, rispettivamente, sono quelli riportati nella tabella 2 di seguito.

### **Tabella 2.**

#### **Parametri farmacocinetici medi (DS) della dalbavancina per adulti utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione<sup>1</sup>**

<b>Parametro</b>	<b>Regime a due dosi<sup>2</sup></b>	<b>Regime a dose singola<sup>3</sup></b>
$C_{max}$ (mg/L)	Giorno 1: 281 (52) Giorno 8: 141 (26)	Giorno 1: 411 (86)
$AUC_{0-Giorno14}$ (mg•h/L)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

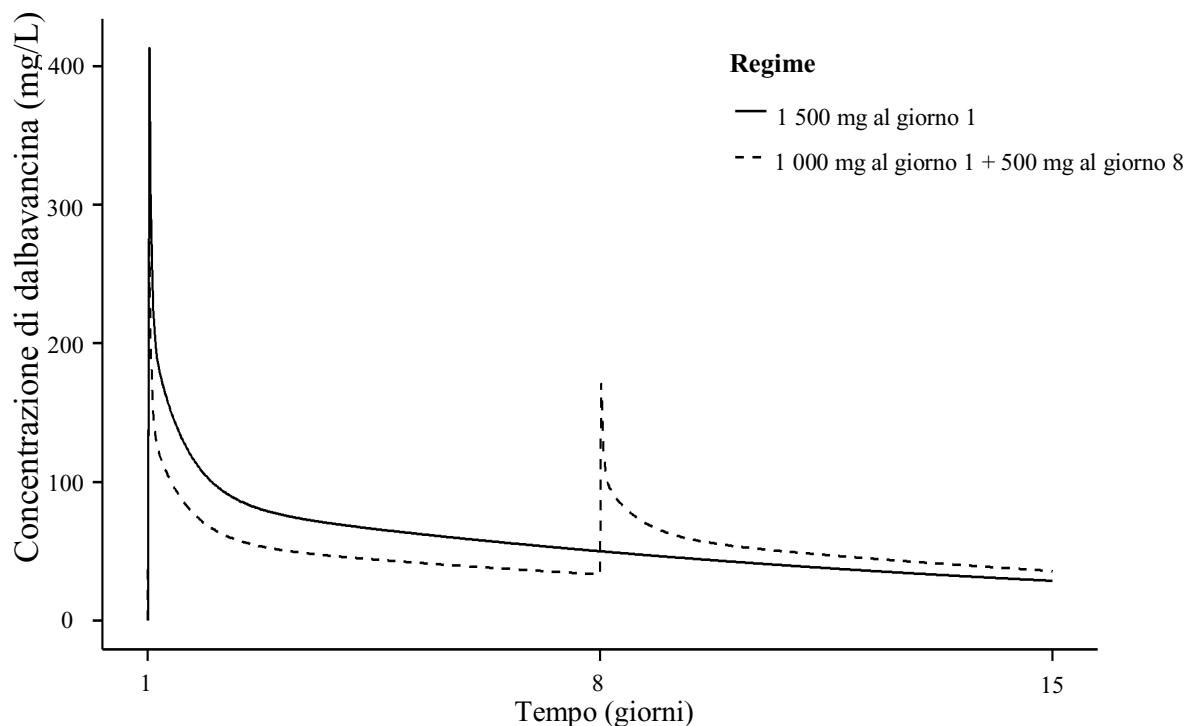
<sup>1</sup> Fonte: DAL-MS-01.

<sup>2</sup> 1 000 mg il Giorno 1 + 500 mg il Giorno 8; Studio DUR001-303 soggetti con campione per analisi farmacocinetica valutabile.

<sup>3</sup> 1 500 mg; Studio DUR001-303 soggetti con campione per analisi farmacocinetica valutabile.

Le concentrazioni-tempo nel plasma della dalbavancina in seguito al regime a due dosi e al regime a dose singola, rispettivamente, sono illustrate in Figura 1.

**Figura 1. Concentrazioni plasmatiche di dalbavancina rispetto al tempo in un paziente adulto tipico con ABSSSI (simulazione eseguita utilizzando il modello farmacocinetico di popolazione) per entrambi i regimi a dose singola e a due dosi.**



### Distribuzione

La clearance e il volume di distribuzione allo stato stazionario tra soggetti sani e pazienti con infezioni sono comparabili. Il volume di distribuzione allo stato stazionario era simile al volume di fluido extracellulare. La dalbavancina si lega reversibilmente alle proteine plasmatiche umane, principalmente all'albumina. Il legame della dalbavancina alle proteine plasmatiche è del 93% e non viene modificato in funzione della concentrazione del farmaco, dell'insufficienza renale o dell'insufficienza epatica. A seguito di una singola dose per via endovenosa di 1 000 mg in volontari sani, l'AUC nel fluido delle vescicole (legato e non legato alla dalbavancina) era pari a circa il 60% della AUC plasmatica al giorno 7 dopo la somministrazione.

### Biotrasformazione

Nel plasma umano non sono stati osservati metaboliti in quantità significativa. I metaboliti dell'idrossi-dalbavancina e dell'aglicone mannosio sono stati rilevati nelle urine (< 25% della dose somministrata). Le vie metaboliche responsabili della produzione di questi metaboliti non sono state identificate; tuttavia, grazie al contributo relativamente minore del metabolismo all'eliminazione complessiva della dalbavancina, non sono previste interazioni farmaco-farmaco associate all'inibizione o all'induzione del metabolismo di dalbavancina. L'idrossi-dalbavancina e l'aglicone mannosio mostrano attività antibatterica significativamente minore rispetto alla dalbavancina.

## Eliminazione

Dopo la somministrazione di una singola dose di 1 000 mg in soggetti sani, una media del 19% - 33% della dose somministrata di dalbavancina è stata escreta nelle urine come dalbavancina e una media dell'8% - 12% come metabolita idrossi-dalbavancina. Circa il 20% della dose somministrata è stata escreta nelle feci.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica della dalbavancina è stata valutata in 28 soggetti adulti con vari gradi di compromissione renale e in 15 soggetti di controllo abbinati con funzionalità renale nella norma. A seguito di una singola dose di 500 mg o 1 000 mg di dalbavancina, la clearance plasmatica media ( $CL_T$ ) è stata ridotta dell'11%, 35% e 47% nei soggetti con compromissione renale lieve ( $CL_{CR}$  50-79 mL/min), moderata ( $CL_{CR}$  30-49 mL/min) e severa ( $CL_{CR} < 30$  mL/min) rispettivamente, in confronto a soggetti con normale funzionalità renale. L'AUC media nei soggetti con clearance della creatinina  $< 30$  mL/min era di circa 2 volte più elevata. Non è stato stabilito il significato clinico della diminuzione plasmatica media  $CL_T$  e il conseguente aumento di  $AUC_{0-\infty}$  osservato in questi studi di farmacocinetica della dalbavancina condotti in soggetti con compromissione renale severa. La farmacocinetica della dalbavancina in soggetti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi renale regolarmente programmata (3 volte/settimana) era simile a quella osservata nei soggetti con compromissione renale lieve o moderata e meno del 6% della dose somministrata è stata rimossa dopo 3 ore di emodialisi. Per le istruzioni sul dosaggio nei soggetti adulti con compromissione renale vedere paragrafo 4.2.

Non sono disponibili dati farmacocinetici osservati nei pazienti pediatrici con compromissione renale severa. L'AUC media prevista dalla dalbavancina per i soggetti pediatrici con compromissione renale severa ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) era di circa il 13-30% superiore rispetto ai pazienti pediatrici con funzionalità renale nella norma trattati con la stessa dose, sulla base del modello farmacocinetico di popolazione.

### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica della dalbavancina è stata valutata in 17 soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa e in 9 soggetti di controllo abbinati con funzionalità epatica nella norma. L'AUC media è rimasta invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale; tuttavia, l'AUC media è diminuita rispettivamente del 28% e del 31% nei soggetti con compromissione epatica moderata e severa. La causa e il significato clinico della minore esposizione dei soggetti con compromissione epatica moderata e severa sono sconosciuti. Per le istruzioni sul dosaggio nei soggetti con compromissione epatica vedere paragrafo 4.2.

### *Sesso*

Nei soggetti sani o nei pazienti con infezioni non si sono osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica della dalbavancina. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in base al sesso.

### *Pazienti anziani*

La farmacocinetica della dalbavancina non si modificava in modo significativo con l'età; dunque non è necessario un aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 4.2). L'esperienza con la dalbavancina negli anziani è limitata: 276 pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni sono stati inclusi negli studi clinici di fase 2/3, di cui 173 sono stati trattati con la dalbavancina. I pazienti di età fino a 93 anni sono stati inclusi negli studi clinici.

## Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della dalbavancina è stata valutata in 218 pazienti pediatrici individuali [da 4 giorni a 17 anni di età, inclusi un neonato pretermine (età gestazionale 36 settimane; n=1) e neonati a termine (età gestazionale da 37 a 40 settimane; n=6)] con clearance della creatinina pari o superiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Non ci sono informazioni sufficienti per valutare l'esposizione alla dalbavancina nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il modello prevedeva che l'AUC<sub>0-120h</sub> plasmatica della dalbavancina nei neonati pretermine alla nascita (età gestazionale da 26 settimane a <37 settimane) fosse circa il 60% di quella nei pazienti adulti.

**Tabella 3.**

**Parametri farmacocinetici medi simulati (DS) della dalbavancina per pazienti pediatrici e adulti utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione<sup>1</sup>**

Parametro	Neonato pretermine	Neonato a termine	Lattante piccolo	Lattante	Bambino piccolo	Bambino	Adolescente	Adulto
Fascia di età	EG 26--<37 settimane	Nascita - 1 mese	1 mese - <3 mesi	3 mesi - <2 anni	2 anni - <6 anni	6 anni - <12 anni	12 anni - <18 anni	>= 18 anni
Dose	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	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>0-120h</sub> (mg•h/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> Fonte: DAL-MS-02.

In tutte le fasce di età pediatrica, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target PK/PD relativi all'attività del farmaco *in vivo* era del 90% o superiore per MIC fino a 0,125 mg/L.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità della dalbavancina è stata valutata in ratti e cani dopo la somministrazione giornaliera per via endovenosa per periodi fino a 3 mesi. La tossicità dose-dipendente, includeva i parametri ematocimici e l'evidenza istologica di danno renale ed epatico, riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi e irritazione presso il sito di iniezione. Solo nei cani sono state osservate reazioni dose-dipendente caratterizzate da gonfiore e/o arrossamento cutaneo (non associato al sito di iniezione), pallore delle mucose, salivazione, vomito, sedazione, diminuzioni modesti della pressione sanguigna e aumento della frequenza cardiaca. Queste reazioni legate all'infusione, sono state transitorie (risolte entro 1 ora dalla somministrazione) e sono state attribuite al rilascio di istamina. Il profilo di tossicità della dalbavancina in giovani ratti è stato in linea con quello precedentemente osservato nei ratti adulti alla stessa dose (mg/kg/giorno).

Gli studi di tossicità riproduttiva in ratti e conigli non hanno mostrato alcuna evidenza di un effetto teratogeno. Nei ratti, quando l'esposizione era di circa 3 volte superiore all'esposizione clinica, si osservava una riduzione della fertilità e una maggiore incidenza di letalità per gli embrioni, riduzioni del peso fetale, dell'ossificazione scheletrica e un aumento della mortalità neonatale. Nei conigli l'aborto è associato ad una tossicità materna in seguito a esposizioni al di sotto del range terapeutico utilizzato nell'uomo.

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi a lungo termine. In una serie di test di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, la dalbavancina non è risultata mutagena né clastogenica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)  
Lattosio monoidrato

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)

## 6.2 Incompatibilità

Soluzioni contenenti cloruro di sodio possono causare precipitazione e non devono essere usate per la ricostituzione o la diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali né con soluzioni endovenose ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## 6.3 Periodo di validità

Polvere secca: 4 anni

La stabilità chimica e fisica in uso di Xydalba è stata dimostrata sia per il concentrato ricostituito sia per la soluzione diluita per 48 ore a 25 °C o al di sotto di 25 °C. La stabilità totale in uso dalla ricostituzione alla somministrazione non deve superare le 48 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Non congelare.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino monouso in vetro di tipo I da 48 mL con tappo in materiale elastomerico e capsula a strappo di colore verde.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Xydalba deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili e successivamente diluito con una soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%).

I flaconcini di Xydalba sono esclusivamente monouso.

### Istruzioni per la ricostituzione e la diluizione

Per la ricostituzione e la diluizione di Xydalba è necessaria una tecnica asettica.

1. Il contenuto di ogni flaconcino deve essere ricostituito aggiungendo lentamente 25 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
2. **Non agitare.** Per evitare la formazione di schiuma, alternare agitando e capovolgendo delicatamente il flaconcino, fino a quando il suo contenuto non sia completamente disciolto. Il tempo di ricostituzione può essere fino a 5 minuti.
3. Il concentrato ricostituito nel flaconcino contiene 20 mg/mL di dalbavancina.
4. Il concentrato ricostituito deve essere chiaro, da incolore a giallo, senza particelle visibili.
5. Il concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito con soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%).

6. Per diluire il concentrato ricostituito, il volume appropriato dei 20 mg/mL di concentrato deve essere trasferito dal flaconcino in una sacca per infusione endovenosa o in un flacone contenente soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%). Per esempio: 25 mL di concentrato contengono 500 mg di dalbavancina.
7. Dopo diluizione, la soluzione per infusione deve avere una concentrazione finale compresa tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina.
8. La soluzione per infusione deve essere chiara, da incolore a gialla, senza particelle visibili.
9. Se viene identificata la presenza di particolato o cambiamento di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Xydalba non deve essere miscelato con altri medicinali o soluzioni endovenose. Soluzioni contenenti cloruro di sodio possono causare precipitazione e NON devono essere usate per la ricostituzione o la diluizione. La compatibilità del concentrato ricostituito di Xydalba è stata verificata solo con una soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%).

Se viene utilizzata una linea endovenosa comune per somministrare altri medicinali in aggiunta a Xydalba, la linea deve essere lavata prima e dopo ogni infusione di Xydalba con una soluzione per infusione di glucosio al 5%.

#### Uso nella popolazione pediatrica

Per i pazienti pediatrici, la dose di Xydalba varierà in base all'età e al peso del bambino fino a un massimo di 1 500 mg. Trasferire la dose richiesta di soluzione di dalbavancina ricostituita, secondo le istruzioni di cui sopra, in base al peso del bambino, dal flaconcino in una sacca per infusione endovenosa o in un flacone contenente soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%). La soluzione diluita deve avere una concentrazione finale compresa tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina.

La tabella 4 di seguito fornisce informazioni per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 2 mg/mL o 5 mg/mL (sufficiente per la maggior parte degli scenari), da somministrare mediante pompa a siringa, per raggiungere una dose di 22,5 mg/kg nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi e con peso da 3 a 12 kg. Possono essere preparate concentrazioni alternative, ma devono avere un intervallo di concentrazione finale compreso tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina. Fare riferimento alla tabella 4 per confermare i calcoli. I valori indicati sono approssimativi. Si noti che la tabella NON è comprensiva di tutte le possibili dosi calcolate per ogni fascia di età, ma può essere utilizzata per stimare il volume approssimativo per verificare il calcolo.

**Tabella 4. Preparazione di Xydalba (concentrazione finale di infusione 2 mg/mL o 5 mg/mL da somministrare mediante pompa a siringa) in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi (dose di 22,5 mg/kg)**

Peso del paziente (kg)	Dose (mg) per ottenere 22,5 mg/kg	Volume della soluzione ricostituita di dalbavancina (20 mg/mL) da prelevare dal flaconcino (mL)	Volume di diluente soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) da aggiungere per la miscelazione (mL)	Concentrazione finale della soluzione per infusione di dalbavancina	Volume totale dosato dalla pompa a siringa (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

#### Smaltimento

Eliminare qualsiasi porzione della soluzione ricostituita che rimanga inutilizzata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

#### **8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/986/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 febbraio 2015  
Data del rinnovo più recente: 05 Dicembre 2019

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co Armagh, BT63 5UA  
Regno Unito

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.  
Via Vecchia del Pinocchio, 22  
60100 Ancona  
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola di cartone**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xydalba 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
dalbavancina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni flaconcino contiene dalbavancina cloridrato equivalente a 500 mg di dalbavancina.  
Dopo la ricostituzione ogni mL contiene 20 mg di dalbavancina.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Mannitolo (E421)  
Lattosio monoidrato,  
Idrossido di sodio e/o acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**Polvere per concentrato per soluzione per infusione**

1 flaconcino

### **5. MODO E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso previa ricostituzione e diluizione.  
Solo monouso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/986/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONEMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
Flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Xydalba 500 mg polvere per concentrato  
dalbavancina  
uso endovenoso previa ricostituzione e diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Xydalba 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione dalbavancina

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Xydalba e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Xydalba
3. Come viene somministrato Xydalba
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xydalba
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Xydalba e a cosa serve

Xydalba contiene il principio attivo dalbavancina, che è un **antibiotico** del gruppo dei glicopeptidi.

Xydalba è usato **negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 3 mesi** per il trattamento di **infezioni della pelle o degli strati sotto la pelle.**

Xydalba agisce uccidendo taluni batteri, che possono provocare infezioni gravi. Uccide questi batteri interferendo con la formazione della parete cellulare batterica.

Se sono presenti anche altri batteri che causano l'infezione, il medico può decidere di trattarla con altri antibiotici in aggiunta a Xydalba.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Xydalba

**Non usi Xydalba** se è **allergico** alla dalbavancina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

#### Avvertenze e precauzioni

**Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Xydalba:**

- Se ha o ha avuto **problemi renali**. A seconda dell'età e delle condizioni dei reni, il medico potrà ritenere opportuno procedere a una riduzione della dose.
- Se soffre di **diarrea**, o se ha già sofferto di diarrea durante il trattamento con antibiotici.
- In caso di **allergia** ad altri antibiotici come la vancomicina o la teicoplanina.

#### Diarrea durante o dopo il trattamento

Se sviluppa **diarrea durante o dopo** il trattamento, informi il medico **immediatamente**. Non assuma alcun farmaco per il trattamento della diarrea senza avere prima consultato il medico.



### Reazioni correlate alle infusioni

Le infusioni endovenose di questi tipi di antibiotici possono causare arrossamento della parte superiore del corpo, orticaria, prurito e/o eruzioni cutanee. Se manifesta questi tipi di reazioni il medico può decidere di interrompere o rallentare l'infusione.

### Altre infezioni

L'utilizzo degli antibiotici può talvolta favorire lo sviluppo di una nuova e diversa infezione. Se ciò accade, contatti il medico il quale deciderà cosa fare.

### **Bambini**

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ai 3 mesi. L'uso di Xydalba non è stato studiato a sufficienza nei bambini di età inferiore ai 3 mesi.

### **Altri medicinali e Xydalba**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Xydalba non è raccomandato durante la gravidanza se non è strettamente necessario. Ciò è dovuto al fatto che non è noto l'effetto che può avere sul feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Insieme al medico potrà decidere se farsi somministrare Xydalba.

Non è noto se Xydalba passi nel latte materno umano. Chiedi consiglio al medico prima di allattare con latte materno il bambino. Insieme al medico potrà decidere se farsi somministrare Xydalba. Non deve allattare con latte materno durante l'assunzione di Xydalba.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Xydalba può provocare capogiri. Presti attenzione durante la guida e l'utilizzo di macchinari dopo che le è stato somministrato questo medicinale.

### **Xydalba contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come viene somministrato Xydalba**

Xydalba le verrà somministrato da un medico o da un infermiere.

- **Adulti:** Xydalba viene somministrato in una dose singola da 1 500 mg oppure in due dosi, a distanza di una settimana: 1 000 mg al giorno 1 e 500 mg al giorno 8.
- **Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni:** Xydalba viene somministrato in una dose singola da 18 mg/kg (massimo 1 500 mg).
- **Lattanti e bambini di età compresa tra 3 mesi e meno di 6 anni:** Xydalba viene somministrato in una dose singola da 22,5 mg/kg (massimo 1 500 mg).

La dose per i bambini di età compresa tra 3 mesi e meno di 18 anni sarà calcolata dal medico in base all'età e al peso del bambino.

Xydalba le verrà somministrato attraverso una flebo direttamente nel flusso sanguigno attraverso una vena (per via endovenosa). L'infusione avrà una durata di 30 minuti.

#### **Pazienti con problemi renali cronici**

Se soffre di problemi renali cronici, il medico potrà decidere di ridurre la dose. Non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare l'uso di Xydalba a bambini con problemi renali cronici.

#### **Se le viene somministrato più Xydalba di quanto deve**

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se teme che le sia stata somministrata una dose eccessiva di Xydalba.

#### **Se dimentica di prendere una dose di Xydalba**

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se è preoccupato di non avere assunto la 2<sup>a</sup> dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi**

**Informi il medico immediatamente se manifesta uno dei sintomi indicati di seguito, in quanto possono richiedere un intervento medico urgente:**

- **Improvviso gonfiore di labbra, viso, gola o lingua; eruzione cutanea grave; prurito; sensazione di soffocamento; diminuzione della pressione sanguigna; difficoltà di deglutizione e/o di respirazione.** Questi possono essere tutti sintomi di una reazione di ipersensibilità e possono rappresentare un pericolo per la vita. Questa reazione grave è stata segnalata come effetto indesiderato raro. Può interessare fino a 1 persona su 1 000:
- **Dolore addominale (mal di stomaco) e/o diarrea acquosa.** I sintomi possono diventare gravi o possono non scomparire e le feci possono contenere sangue o muco. Questi possono essere i segni di un'infezione intestinale. In questa situazione **non** assuma medicinali che arrestano o rallentano la motilità intestinale. Le infezioni intestinali sono state segnalate come effetto indesiderato non comune. Possono interessare fino a 1 persona su 100:
- **Variazioni dell'udito.** Questo è stato riportato come effetto indesiderato per un medicinale simile. La frequenza non è nota. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

**Altri effetti indesiderati riportati con Xydalba sono elencati di seguito.**

**Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:**

**Comune** - può interessare fino a 1 persona su 10:

- Cefalea
- Sensazione di malessere (nausea)
- Diarrea

**Non comune** - può interessare fino a 1 persona su 100:

- Infezioni vaginali, infezioni fungine, mugugno orale
- Infezioni del tratto urinario

- Anemia (bassi livelli di globuli rossi), conta piastrinica elevata (trombocitosi), aumento dei valori ematologici di un tipo di globuli bianchi chiamati eosinofili (eosinofilia), bassi livelli di altri tipi di globuli bianchi (leucopenia, neutropenia)
- Alterazioni di altri parametri ematici
- Diminuzione dell'appetito
- Disturbi del sonno
- Capogiro
- Cambiamento del senso del gusto
- Infiammazione e gonfiore delle vene superficiali, vampate di calore
- Tosse
- Dolore addominale e fastidio, indigestione, stipsi
- Prove di funzionalità epatica anormali
- Un aumento della fosfatasi alcalina (un enzima presente nell'organismo)
- Prurito, orticaria
- Prurito ai genitali (nelle femmine)
- Dolore, rossore o gonfiore nel punto in cui è stata praticata l'infusione
- Sensazione di calore
- Aumento dei livelli ematici di gamma-glutamyl transferasi (un enzima prodotto dai tessuti del fegato e da altri tessuti corporei)
- Eruzione cutanea
- Senso di malessere (vomito)

**Raro** - può interessare fino a 1 persona su 1 000:

- Difficoltà respiratorie (broncospasmo)

### **Segnalazione di effetti indesiderati**

Se manifesta un **qualsiasi effetto indesiderato**, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Xydalba**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**Non usi** questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione se conservato chiuso nel contenitore originale.

La soluzione Xydalba preparata per infusione non deve essere utilizzata se è presente del particolato o se la soluzione è torbida.

Xydalba è un medicinale monouso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Xydalba

- Il principio attivo è la dalbavancina. Ogni flaconcino di polvere contiene dalbavancina cloridrato equivalente a 500 mg di dalbavancina.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), lattosio monoidrato, acido cloridrico e/o idrossido di sodio (solo per l'aggiustamento del pH).

### Descrizione dell'aspetto di Xydalba e contenuto della confezione

La polvere Xydalba per concentrato per soluzione per infusione è fornita in un flaconcino in vetro da 48 mL con un sigillo a strappo verde. Il flaconcino contiene una polvere di colore da bianco a bianco sporco a giallo pallido.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### Produttore

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

Almac Pharma Services Ltd  
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, County Armagh BT63 5UA  
Regno Unito

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.  
Via Vecchia del Pinocchio, 22  
60100 Ancona  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Анджелини Фарма България ЕООД  
Тел.: +359 2 975 1395  
[office@angelini.bg](mailto:office@angelini.bg)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 546 123 111  
[info@angelini.cz](mailto:info@angelini.cz)

#### **Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft  
Tel: + 36 1 336 1614  
[drugsafety@angelini.hu](mailto:drugsafety@angelini.hu)

**Danmark**

Correvio  
Tlf: +45 8082 6022  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Deutschland**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Correvio  
Tel: +352 1800 851 119  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Ísland**

Correvio  
Sími: +44 (0) 208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Italia**

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

**Κύπρος**

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 626 9200  
[info@angelinipharma.gr](mailto:info@angelinipharma.gr)

**Malta**

Correvio  
Tel: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Nederland**

Correvio  
Tel: +31 (0)20 808 32 06  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Norge**

Correvio  
Tlf: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Tel: + 43 5 9606 0  
[office@angelini.at](mailto:office@angelini.at)

**Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 70 28 200  
[angelini@angelini.pl](mailto:angelini@angelini.pl)

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

Angelini Pharmaceuticals România SRL  
Tel: + 40 21 331 6767  
[office@angelini.ro](mailto: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](mailto:office@angelini.sk)

**Suomi/Finland**

Correvio  
Puh/Tel: +44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Sverige**

Correvio  
Tel: +46 (0)20 088 02 36  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto: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](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo farmaco sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**

**Importante:** Si prega di rimandare al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) prima di prescriverlo.

Xydalba deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili e successivamente diluito con una soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%).

I flaconcini di Xydalba sono esclusivamente monouso.

#### Istruzioni per la ricostituzione e la diluizione

Per la ricostituzione e la diluizione di Xydalba è necessaria una tecnica asettica.

1. Il contenuto di ogni flacone deve essere ricostituito aggiungendo lentamente 25 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
2. **Non agitare.** Per evitare la formazione di schiuma, alternare agitando e capovolgendo delicatamente il flacone, fino a quando il suo contenuto non sia completamente disciolto. Il tempo di ricostituzione può essere fino a 5 minuti.
3. Il concentrato ricostituito nel flaconcino contiene 20 mg/mL di dalbavancina.
4. Il concentrato ricostituito deve essere chiaro, da incolore a giallo, senza particelle visibili.
5. Il concentrato ricostituito deve essere ulteriormente diluito con una soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%).
6. Per diluire il concentrato ricostituito, il volume appropriato dei 20 mg/mL di concentrato deve essere trasferito dal flaconcino in una sacca per endovena o in un flacone contenente una soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%). Per esempio: 25 mL di concentrato contengono 500 mg di dalbavancina.
7. Dopo diluizione, la soluzione per infusione deve avere una concentrazione finale compresa tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina.
8. La soluzione per infusione deve essere chiara, da incolore a gialla, senza particelle visibili.
9. Se viene identificata la presenza di particolato o cambiamento di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Xydalba non deve essere miscelato con altri medicinali o soluzioni endovenose. Soluzioni contenenti cloruro di sodio possono causare precipitazione e NON devono essere usate per la ricostituzione o la diluizione. La compatibilità del concentrato ricostituito di Xydalba è stata verificata solo con una soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%).

Se viene utilizzata una linea endovenosa comune per somministrare altri farmaci in aggiunta a Xydalba, la linea deve essere lavata prima e dopo ogni infusione di Xydalba con una soluzione per infusione di glucosio al 5%.

#### Uso nella popolazione pediatrica

Per i pazienti pediatrici, la dose di Xydalba varierà in base all'età e al peso del bambino fino a un massimo di 1 500 mg. Trasferire la dose richiesta di soluzione di dalbavancina ricostituita, secondo le istruzioni di cui sopra, in base al peso del bambino, dal flaconcino in una sacca per infusione endovenosa o in un flacone contenente soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5%). La soluzione diluita deve avere una concentrazione finale compresa tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina.

La tabella 1 di seguito fornisce informazioni per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 2 mg/mL o 5 mg/mL (sufficiente per la maggior parte degli scenari), da somministrare mediante pompa a siringa, per raggiungere una dose di 22,5 mg/kg nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi e con peso da 3 a 12 kg. Possono essere preparate concentrazioni alternative, ma devono avere un intervallo di concentrazione finale compreso tra 1 e 5 mg/mL di dalbavancina. Fare riferimento alla tabella 1 per confermare i calcoli. I valori indicati sono approssimativi. Si noti che la tabella NON è comprensiva di tutte le possibili dosi calcolate per ogni fascia di età, ma può essere utilizzata per stimare il volume approssimativo per verificare il calcolo.

**Tabella 1. Preparazione di Xydalba (concentrazione finale di infusione 2 mg/mL o 5 mg/mL da somministrare mediante pompa a siringa) in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi (dose di 22,5 mg/kg)**

Peso del paziente (kg)	Dose (mg) per ottenere 22,5 mg/kg	Volume della soluzione ricostituita di dalbavancina (20 mg/mL) da prelevare dal flaconcino (mL)	Volume di diluente soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) da aggiungere per la miscelazione (mL)	Concentrazione finale della soluzione per infusione di dalbavancina	Volume totale dosato dalla pompa a siringa (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

#### Smaltimento

Eliminare qualsiasi porzione della soluzione ricostituita che rimanga inutilizzata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.