

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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) (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

Dose raccomandata e durata del trattamento per gli adulti

Nei pazienti adulti affetti da ABSSSI, la dose raccomandata per la dalbavancina è 1.500 mg somministrati come singola infusione da 1.500 mg oppure 1.000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina \geq 30-79 ml/min) non sono necessari aggiustamenti della dose. Per i pazienti 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 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).

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 compresa dalla nascita a meno di 18 anni 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 che ricordano la "Sindrome dell'uomo rosso", 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 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).

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.

Capacità di altri medicinali di agire sulla farmacocinetica della dalbavancina.

In vitro, la dalbavancina non è metabolizzata dagli enzimi CYP, pertanto è improbabile che la concomitante somministrazione 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.

Capacità della dalbavancina di agire 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 in concomitanza all'uso di dalbavancina una maggiore esposizione ai substrati dei trasportatori, come ad esempio statine e digossina, che sono suscettibili all'inibizione dell'attività dei trasportatori stessi.

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 hanno ricevuto dalbavancina somministrata come singola infusione da 1.500 mg oppure 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

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		infezione micotica vulvovaginale, infezione del tratto urinario, infezioni fungine, colite da <i>Clostridioides</i> (precedentemente <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , candidosi orale	
Patologie del sistema emolinfopoietico		anemia, trombocitosi, eosinofilia, leucopenia, neutropenia	
Disturbi del sistema immunitario			reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		insonnia	

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	mal di testa	disgeusia, capogiri	
Patologie vascolari		vampate di calore, flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse	broncospasmo
Patologie gastrointestinali	nausea, diarrea	stipsi, dolore addominale, dispepsia, disturbi addominali, vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, orticaria, eruzione cutanea	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		prurito vulvovaginale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		reazioni in sede di infusione	
Esami diagnostici		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.

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 **Error! Hyperlink reference not valid.** 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 suo 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 che ha dimostrato che la riduzione netta nel log₁₀ di unità formanti colonie (CFU) era maggiore quando dosi più elevate venivano somministrate con minore frequenza.

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

L'Agenzia europea dei 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 α e β 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 utilizzando l'analisi farmacocinetica della popolazione¹**

Parametro	Regime a due dosi ²	Regime a dose singola ³
C _{max} (mg/L)	Giorno 1: 281 (52) Giorno 8: 141 (26)	Giorno 1: 411 (86)
AUC _{0-Giorno14} (mg•h/L)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

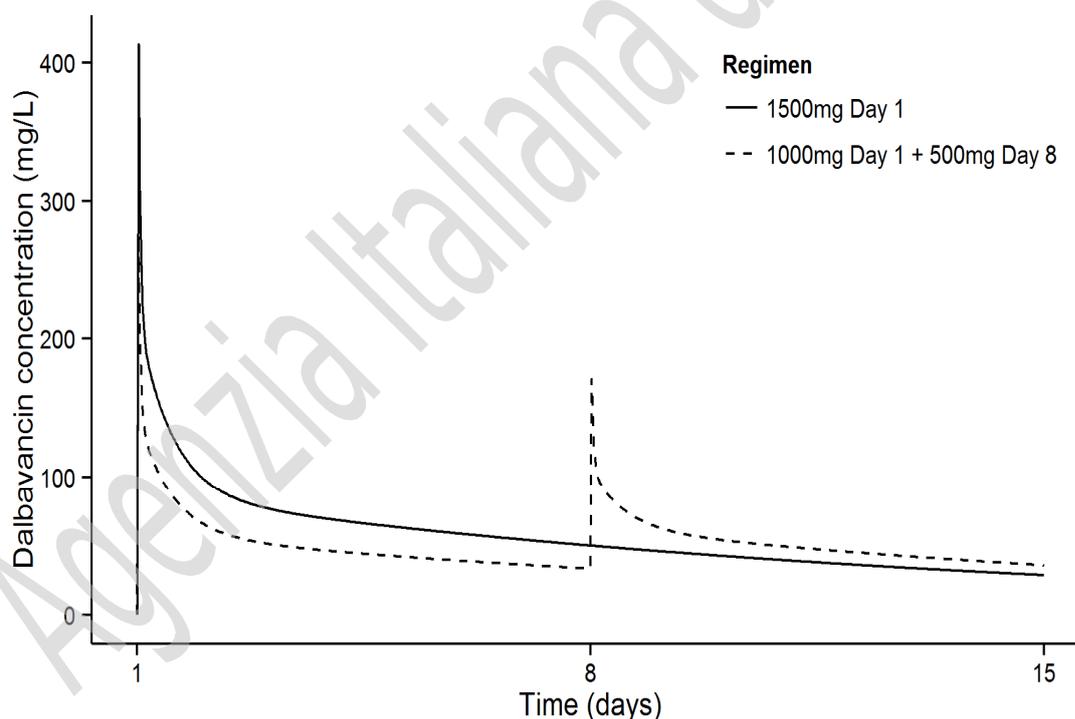
¹ Fonte: DAL-MS-01.

² 1.000 mg il Giorno 1 + 500 mg il Giorno 8; Studio DUR001-303 soggetti con campione per analisi farmacocinetica valutabile.

³ 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 tipico con ABSSSI (simulazione eseguita utilizzando il modello farmacocinetico della 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 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 con compromissione renale vedere paragrafo 4.2.

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 sicurezza e l'efficacia della dalbavancina nella popolazione pediatrica di età compresa dalla nascita fino a meno di 18 anni non è ancora stata stabilita.

A un totale di 10 pazienti pediatrici con età compresa tra i 12 e 16 anni con infezioni in via di risoluzione sono state date singole dosi di dalbavancina 1.000 mg (peso corporeo \geq 60 kg) o dalbavancina per 15 mg/kg (peso corporeo < 60 kg).

La media delle esposizioni nel plasma per la dalbavancina, basate su AUC_{inf} (17.495 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 16.248 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e C_{max} (212 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 191 $\mu\text{g}/\text{ml}$), era simile quando venivano somministrati 1.000 mg a soggetti pediatrici (12-16 anni) di peso > 60 kg (61,9 - 105,2 kg) o 15 mg/kg a soggetti pediatrici di peso < 60 kg (47,9 - 58,9 kg). L'eliminazione apparente t_{1/2} era simile per le dosi di dalbavancina da 1.000 mg e da 15 mg/kg, con valori medi di 227 e 202 ore, rispettivamente. Il profilo di sicurezza della dalbavancina nei soggetti di età compresa tra i 12 e i 16 anni in questo studio è coerente con il profilo di sicurezza osservato negli adulti trattati con dalbavancina.

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 ematochimici 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, cali 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%.

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

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

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:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei 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 (EURD list) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei 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 dei 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).