

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dalbavancin Baxter 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää dalbavansiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 500 mg:aa dalbavansiinia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg dalbavansiinia.

Laimennetun infuusionesteen lopullisen dalbavansiinipitoisuuden on oltava 1-5 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dalbavancin Baxter on tarkoitettu ihon ja ihorakenteiden akuutin bakteeri-infektion (ABSSSI) hoitoon aikuisille ja vähintään 3 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Viralliset ohjeet koskien bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Dalbavansiinin suositeltu annos on 1 500 mg, joka annetaan joko 1 500 mg:n kertainfuusiona tai kahtena annoksena: 1 000 mg ja viikon kuluttua tästä 500 mg (ks. kohta 5.1 ja 5.2).

6 - < 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Dalbavansiinin suositeltu annos on 18 mg/kg (enintään 1 500 mg) yhtenä kerta-annoksena.

Imeväiset ja 3 kuukauden - < 6 vuoden ikäiset lapset

Dalbavansiinin suositeltu annos on 22,5 mg/kg (enintään 1 500 mg) yhtenä kerta-annoksena.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille ja pediatriisille potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 -79 ml/min). Annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille potilaille, jotka

käyvät säännöllisessä hoitosuunnitelman mukaisessa hemodialyysissa (3 kertaa/viikko), ja dalbavansiinia voidaan antaa hemodialyysin ajoituksesta riippumatta.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka eivät käy säännöllisessä hoitosuunnitelman mukaisessa hemodialyysissa, dalbavansiinin suositeltu annos on pienennettävä joko 1 000 mg:aan, joka annetaan kertainfuusiona, tai 750 mg:aan, jonka jälkeen viikon kuluttua annetaan 375 mg (ks. kohta 5.2).

Ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin suositella annoksen muuttamista alle 18 vuoden ikäisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min/1,73 m². Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Dalbavansiiniannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dalbavansiinia potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B ja C), koska tietoja sopivan annostuksen määrittämiseksi ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dalbavansiinin turvallisuutta ja tehoa < 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Antotapa

Laskimoon.

Dalbavancin Baxter on saatettava käyttövalmiiksi ja edelleen laimennettava ennen sen antamista infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Dalbavansiinia on annettava varoen potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille glykopeptideille, sillä ristiylherkkyyttä saattaa esiintyä. Jos potilaalle ilmaantuu allerginen reaktio dalbavansiinille, antaminen on lopetettava ja allergisen reaktion asianmukainen hoito aloitettava.

Clostridioides (aiemmin *Clostridium*) *difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkia antibiootteja käytettäessä, ja vaikeusasteeltaan ne voivat vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi koliitin mahdollisuus on syytä ottaa huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia dalbavansiinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällaisessa tapauksessa on harkittava dalbavansiinihoidon lopettamista ja tukitoimenpiteitä sekä spesifisen *Clostridioides* (aiemmin *Clostridium*) *difficile* -hoidon aloittamista. Näitä potilaita ei saa koskaan hoitaa peristaltiikkaa lamaavilla lääkevalmisteilla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Dalbavancin Baxter on annettava infuusiona laskimoon, ja infuusion kokonaiskeston on oltava 30 minuuttia, jotta infuusioon liittyvien reaktioiden riski jää mahdollisimman pieneksi. Glykopeptidejä sisältävien bakteerilääkkeiden nopea infuusio laskimoon voi aiheuttaa reaktioita, kuten ylävartalon punoitusta, nokkosihottumaa, kutinaa ja/tai ihottumaa. Nämä reaktiot voivat loppua, kun infuusio lopetetaan tai sitä hidastetaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa dalbavansiinin tehosta ja turvallisuudesta potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, on niukasti. Simulaatioiden perusteella annoksen muuttaminen on tarpeen kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min ja jotka eivät saa säännöllistä hemodialyysihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Ei ole riittävästi tietoja, joiden perusteella voitaisiin suositella annoksen muuttamista alle 18 vuoden ikäisille potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min/1,73 m².

Seka-infektiot

Seka-infektioissa, joissa potilaalla epäillään olevan gramnegatiivisia bakteereja, hänelle on annettava myös sopivaa gramnegatiivisiin bakteereihin kohdistuvaa bakteerilääkettä tai -lääkkeitä (ks. kohta 5.1).

Ei-herkät organismit

Antibioidien käyttö saattaa edistää ei-herkkien mikrobien liikakasvua. Jos superinfektio kehittyy hoidon aikana, asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Kliinisten tietojen rajallisuus

Saatavilla on vain vähän tietoa yli kahtena annoksena (viikon välein) annetun dalbavansiinin turvallisuudesta ja tehosta. Tärkeimmissä ihon ja ihorakenteiden akuuttien bakteeri-infektioiden tutkimuksissa hoidettuja infektioityyppejä olivat vain seuraavat: selluliitti/ruusu, absessit ja haavainfektiot. Dalbavansiinin käyttämisestä vaikeasti immuunipuutteisten potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reseptorien seulontatutkimuksesta *in vitro* saadut tulokset eivät viittaa todennäköiseen yhteisvaikutukseen muiden terapeuttisten kohteiden kanssa eivätkä kliinisesti relevanttien farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuuteen (ks. kohta 5.1).

Dalbavansiinilla ei ole tehty kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia.

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus dalbavansiinin farmakokinetiikkaan

Dalbavansiini ei metaboloitu CYP-entsyymien kautta *in vitro*, joten samanaikaisesti annetut CYP:n indusorit tai estäjät eivät todennäköisesti vaikuta dalbavansiinin farmakokinetiikkaan.

Ei tiedetä, onko dalbavansiini maksakertymän ja effluksikuljetusproteiinien substraatti. Samanaikainen antaminen näiden kuljettajaproteiinien estäjien kanssa saattaa lisätä altistusta dalbavansiinille. Esimerkkejä tällaisista kuljettajaproteiinien estäjistä ovat tehostetut proteaasin estäjät, verapamiili, kinidiini, itrakonatsoli, klaritromysiini ja siklosporiini.

Dalbavansiinin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Dalbavansiinin yhteisvaikutuspotentiaali CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa on odotettavasti pieni, sillä se ei ole CYP-entsyymien estäjä eikä indusori *in vitro*. Tietoja dalbavansiinista CYP2C8:n estäjänä ei ole.

Ei tiedetä, onko dalbavansiini kuljettajaproteiinien estäjä. Lisääntynyttä altistusta sellaisten kuljettajaproteiinien substraateille, jotka ovat herkkiä kuljettajaproteiinien estetylle aktiivisuudelle, kuten statiineille ja digoksiinille, ei voida sulkea pois, jos niitä annetaan yhdessä dalbavansiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dalbavansiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Dalbavancin Baxter -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei mahdollinen odotettavissa oleva hyöty selvästi oikeuta sikiölle mahdollisesti aiheutuvan haitan.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dalbavansiini ihmisen rintamaitoon. Dalbavansiini erittyy kuitenkin imettävien rottien maitoon ja saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon. Dalbavansiini ei imeydy suun kautta hyvin; vaikutusta rintamaitoa saavan imeväisen maha-suolikanavan flooraan tai suun flooraan ei kuitenkaan voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai jatketaanko sitä tai lopetetaanko Dalbavancin Baxter -hoito vai jatketaanko sitä, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dalbavancin Baxter -valmisteeella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska pienellä määrällä potilaita on raportoitu heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

2 473 aikuista potilasta sai dalbavansiinia faasin 2/3 kliinisissä tutkimuksissa joko 1 500 mg kertainfuusiona tai 1 000 mg ja viikon kuluttua 500 mg. Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 1 prosentilla dalbavansiinilla hoidetuista potilaista, olivat pahoinvointi (2,4 %), ripuli (1,9 %) ja päänsärky (1,3 %). Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista (taulukko 1)

Dalbavansiinin faasin 2/3 kliinisissä tutkimuksissa on havaittu seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määriteltä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Taulukko 1: Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, virtsatieinfektio, sieni-infektio, <i>Clostridioides</i> (aiemmin <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> -koliitti, suun kandidiaasi	
Veri ja imukudos		anemia, trombosytoosi, eosinofilia, leukosytopenia, neutropenia	
Immuunijärjestelmä			anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahalun väheneminen	
Psyykkiset häiriöt		unettomuus	
Hermosto	päänsärky	dysgeusia, heitehuimaus	

Verisuonisto		punoitus (flushing), flebiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		yskä	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ripuli	ummetus, vatsakipu, dyspepsia, vatsavaivat, oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudος		kutina, nokkosihottuma, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat		ulkosynnyttimien ja emättimen kutina	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		infuusioon liittyvät reaktiot	
Tutkimukset		suurentunut veren laktaattidehydrogenaasiarvo, suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut veren virtsahappopitoisuus, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, suurentuneet transaminaasiarvot, suurentunut veren AFOS-arvo, suurentunut verihiutaleiden määrä, ruumiinlämmön kohoaminen, suurentuneet maksan entsyymiärvot, suurentunut gamma-glutamyyli transferaasiarvo	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Farmakologiseen ryhmään liittyvät haittavaikutukset

Ototoksisuus on liitetty glykopeptidien (vankomysiinin ja teikoplaniinin) käyttöön; samanaikaisesti ototoksisella lääkevalmisteella, kuten aminoglykosidilla, hoidetuilla potilailla riski voi olla suurentunut.

Pediatriset potilaat

Dalbavansiinin turvallisuutta arvioitiin yhdessä faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa 168 pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä < 18 vuoden ikäisiin, ja joilla oli ihon ja ihorakenteiden akuutteja bakteri-infektioita. Potilaita hoidettiin dalbavansiinilla (90 potilasta sai kerta-annoksen dalbavansiinia ja 78 potilasta, jotka kaikki olivat vähintään 3 kuukauden ikäisiä, sai kaksi annosta dalbavansiinia). Dalbavansiinin turvallisuutta koskevat löydökset näillä pediatrisilla potilailla olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dalbavansiinin yliannostuksen hoidosta ei ole saatavissa erityistä tietoa, koska kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta. Faasin 1 tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 1 500 mg:n kerta-annoksia ja 4500 mg:n kumulatiivisia annoksia korkeintaan 8 viikon jakson aikana. Merkkejä toksisuudesta ei havaittu, eivätkä laboratoriotestit antaneet aiheutta kliinisiin toimenpiteisiin. Faasin 3 tutkimuksissa potilaille on annettu enintään 1 500 mg:n kerta-annoksia.

Dalbavansiinin yliannostuksen hoito koostuu seurannasta ja yleisistä tukitoimenpiteistä. Vaikka saatavilla ei ole tietoja erityisesti hemodialyysin käytöstä yliannostuksen hoidossa, on huomioitava, että eräissä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä faasin 1 tutkimuksessa alle 6 % suositellusta dalbavansiiniannoksesta oli poistunut 3 tunnin hemodialyysin jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, peptidoglykaanibakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XA04.

Vaikutusmekanismi

Dalbavansiini on bakterisidinen lipoglykopeptidi.

Se vaikuttaa sille herkkiin grampositiivisiin bakteereihin estämällä soluseinämän synteesiä: se sitoutuu kantapeptidin terminaaliseen D-alanyyli-D-alaniiniin soluseinämän naskentissa peptidoglykaanissa estäen disakkaridin alayksiköitä muodostamasta ristsidoksia (transpeptidaatio ja transglykosylaatio), mikä johtaa bakteerisolujen kuolemaan.

Resistenssimekanismi

Kaikki gramnegatiiviset bakteerit ovat luontaisesti resistenttejä dalbavansiinille.

Staphylococcus- ja *Enterococcus*-lajien dalbavansiiniresistenssiin vaikuttaa välillisesti VanA-genotyyppi, joka saa aikaan kohdepeptidin modifikaation naskentissa soluseinämässä.

In vitro -tutkimusten perusteella muut vankomysiinin resistenssigeenien luokat eivät vaikuta dalbavansiinin aktiivisuuteen.

Dalbavansiinin MIC-arvot ovat suurempia vankomysiiniherkkyydeltään alentuneilla stafylokokkeilla (VISA) kuin vankomysiinille täysin herkällä kannoilla. Jos ne isoalatit, joilla on suuremmat dalbavansiinin MIC-arvot, edustavat stabiileja fenotyyppisiä ja korreloivat muiden glykopeptidien resistenssin kanssa, todennäköinen mekanismi olisi glykopeptidikohteiden määrän kasvu naskentissa peptidoglykaanissa.

Dalbavansiinin ja muiden antibioottiryhmien välillä ei havaittu ristiresistenssiä *in vitro* -tutkimuksissa. Metisilliiniresistenssillä ei ole vaikutusta dalbavansiinin aktiivisuuteen.

Yhteisvaikutukset muiden bakteerilääkkeiden kanssa

In vitro -tutkimuksissa ei ole havaittu antagonismia dalbavansiinin ja muiden yleisesti käytettävien antibioottien (eli kefepiimin, keftatsidiimin, keftriaksonin, imipeneemin, meropeneemin, amikasiinin, atstreonaamin, siprofloksasiinin, piperasilliinin/tatsobaktaamin ja trimetopriimin/sulfametoksatsolin) välillä, kun niitä on testattu 12:ta gramnegatiivista patogeeniä vastaan (ks. kohta 4.5).

Herkkyydestauksen raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) herkkyydesteille asettamat raja-arvot pienimmälle bakteerin kasvua estävälle pitoisuudelle (MIC) ovat seuraavat:

- *Staphylococcus*-lajit: herkkä $\leq 0,125$ mg/l; resistentti $> 0,125$ mg/l
- beetahemolyttiset streptokokit, ryhmät A, B, C, G: herkkä $\leq 0,125$ mg/l; resistentti $0,125$ mg/l
- *viridans*-ryhmän streptokokit (vain *Streptococcus anginosus* -ryhmä): herkkä $\leq 0,125$ mg/l; resistentti $> 0,125$ mg/l.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Bakterisidinen aktiivisuus stafylokokkeja vastaan *in vitro* on aikariippuvainen dalbavansiinin seerumipitoisuuksilla, jotka vastaavat ihmisiltä mitattua seerumipitoisuutta käytettäessä suositeltua annosta. Dalbavansiinin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan *in vivo* -suhdetta *S. aureus* -lajin osalta tutkittiin käyttäen neutropeenista eläininfektiomallia. Se osoitti, että dalbavansiinin antibakteerinen aktiivisuus korreloi ilmeisesti parhaiten vapaan lääkeaineen plasmapitoisuusaiakäyrän alle jäävän alueen ja pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden suhteen (fAUC/MIC) kanssa.

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Teho ihon ja ihorakenteiden akuutteja bakteeri-infektioita (ABSSSI) aiheuttavia dalbavansiinille herkkiä patogeeneja vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- *Streptococcus anginosus* -ryhmä (mukaan lukien *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)

Antibakteerinen aktiivisuus muita relevantteja patogeeneja vastaan

Kliinistä tehoa seuraavia patogeeneja vastaan ei ole osoitettu, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä dalbavansiinille hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

- ryhmän G streptokokit
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus*-lajit.

Pediatriset potilaat

Dalbavansiinia on arvioitu yhdessä faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa, vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa pediatrisilla potilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä < 18 vuoden ikäisiin ja joilla oli ihon ja ihorakenteiden akuutteja bakteeri-infektioita. Tutkimukseen osallistui 168 potilasta, joita hoidettiin dalbavansiinilla (90 potilasta sai kerta-annoksen dalbavansiinia ja 78 potilasta, jotka kaikki olivat vähintään 3 kuukauden ikäisiä, sai kaksi annosta dalbavansiinia), ja 30 potilasta, joita hoidettiin vertailuvalmisteella. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida dalbavansiinin turvallisuutta ja siedettävyyttä, ja toissijaisia tavoitteita olivat tehon ja farmakokinetiikan arvioinnit. Tehon päätetapahtuma oli kuvaileva. Kliininen paranemisprosentti tutkimuksen lopussa (mITT) oli dalbavansiinia kerta-annoksen saaneessa ryhmässä 95,1 % (78/82), kaksi dalbavansiiniannosta saaneessa ryhmässä 97,3 % (72/74) ja vertailuvalmistetta saaneessa ryhmässä 100 % (30/30).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dalbavansiinin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa käyttöaiheessa ihon ja ihorakenteiden akuutit bakteeri-infektiot (ks. kohdat 4.2 ja 5.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa on luonnehdittu terveillä tutkittavilla, potilailla ja erityisryhmillä. Systemiset altistukset dalbavansiinille ovat annosriippuvaisia 140 - 1 120 mg:n kerta-annosten jälkeen, mikä osoittaa dalbavansiinin lineaarisen farmakokinetiikan. Dalbavansiinin kumuloitumista ei havaittu terveillä aikuisilla sen jälkeen kun heille oli annettu toistuvasti laskimonsisäisiä infuusioita kerran viikossa enintään 8 viikon ajan (1 000 mg päivänä 1, minkä jälkeen annettiin enintään 7 viikottaista 500 mg:n annosta).

Keskimääräinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 372 tuntia (vaihteluväli 333-405 tuntia). Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa voidaan parhaiten kuvata kolmitilamallilla (α - ja β -jakautumisvaiheet, jota seuraa terminaalinen eliminaatiovaihe). Jakautumisen puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$), joka muodostaa suurimman osan kliinisesti relevantista pitoisuus-aikaprofiilista, vaihteli 5 vuorokaudesta 7 vuorokauteen ja on yhdenmukainen kerran viikossa suoritettun annostelun kanssa.

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään dalbavansiinin arvioidut farmakokineettiset parametrit kahden annoksen hoidon ja kerta-annoshoidon jälkeen.

Taulukko 2: Dalbavansiinin farmakokineettisten parametrien keskiarvo (keskihajonta) aikuisilla farmakokineettisella populaatioanalyysillä määritettynä¹

Parametri	Kahden annoksen hoito ²	Kerta-annoshoito ³
C_{max} (mg/l)	Päivä 1: 281 (52) Päivä 8: 141 (26)	Päivä 1: 411 (86)
$AUC_{0-vrk\ 14}$ mg•tunti/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/tunti)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

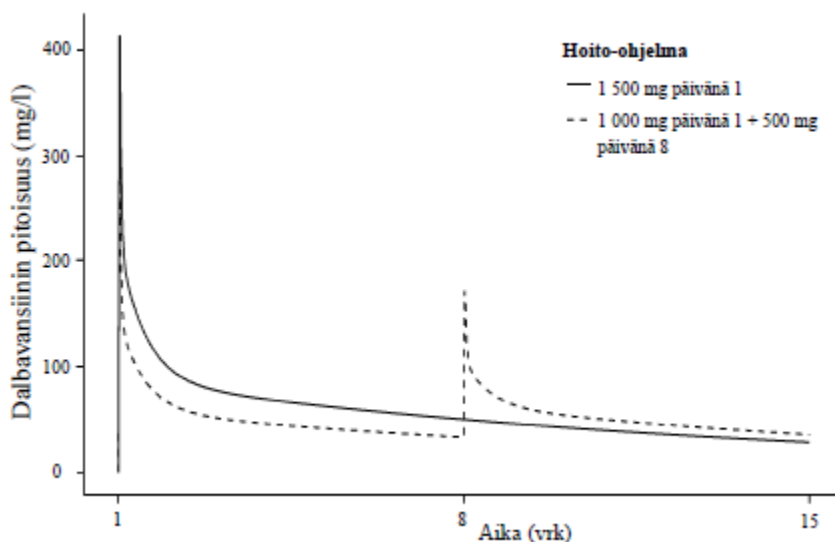
¹ Lähde: DAL-MS-01.

² 1 000 mg päivänä 1 + 500 mg päivänä 8; tutkimuksen DUR001-303 tutkittavat, joiden farmakokineettinen näyte oli arvioitavissa.

³ 1 500 mg; tutkimuksen DUR001-303 tutkittavat, joiden farmakokineettinen näyte oli arvioitavissa.

Kuvassa 1 esitetään dalbavansiinipitoisuudet plasmassa ajan funktiona kahden annoksen hoidon ja kerta-annoshoidon jälkeen.

Kuva 1: Dalbavansiinipitoisuudet plasmassa ajan funktiona tyypillisellä ihon ja ihorakenteiden akuuttia bakteeri-infektiota sairastavalla aikuisella potilaalla (simulaatio, jossa käytetään populaatiofarmakokineettistä mallia) sekä kerta-annoshoidossa että kahden annoksen hoidossa



Jakautuminen

Vakaan tilan puhdistuma ja jakautumistilavuus terveiden tutkittavien ja infektiopotilaiden välillä ovat vertailukelpoisia. Vakaan tilan jakautumistilavuus oli samanlainen kuin solunulkoisen nesteen tilavuus. Dalbavansiini sitoutuu palautuvasti ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Dalbavansiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 93 %, eikä se muutu lääkkeen pitoisuuden, munuaisten vajaatoiminnan tai maksan vajaatoiminnan mukaan. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin laskimoon 1 000 mg:n kerta-annos, ihon rakkulanesteen AUC-arvo kohosi (sitoutunut ja vapaa dalbavansiini) noin 60 prosenttiin verrattuna plasman AUC-arvoon annoksen jälkeisenä päivänä 7.

Biotransformaatio

Metaboliitteja ei ole havaittu merkittävässä määrin ihmisen plasmassa. Hydroksidalbavansiini- ja mannosyyliglykoni-nimisiä metaboliitteja on havaittu virtsassa (< 25 % annetusta annoksesta). Näiden metaboliittien tuottamisesta huolehtivia aineenvaihduntareittejä ei ole tunnistettu, mutta koska aineenvaihdunnan osuus dalbavansiinin kokonaiseliminaatiosta on suhteellisen pieni, dalbavansiinin metabolian estämisen tai induktion aiheuttamia lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Hydroksidalbavansiinin ja mannosyyliglykonin antibakteerinen aktiivisuus on huomattavasti pienempi kuin dalbavansiinin vastaava aktiivisuus.

Eliminaatio

Sen jälkeen kun terveille tutkittaville oli annettu 1 000 mg:n kerta-annos dalbavansiinia, tästä annoksesta keskimäärin 19-33 % erittyi virtsaan dalbavansiinina ja 8-12 % sen metaboliittina, hydroksidalbavansiinina. Noin 20 % annetusta annoksesta erittyi ulosteisiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 28 aikuisella tutkittavalla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, ja 15 vastaavalla verrokilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sen jälkeen kun 500 mg:n tai 1 000 mg:n kerta-annos dalbavansiinia oli annettu, keskimääräinen puhdistuma plasmassa (CLT) väheni 11 %, 35 % ja 47 % lievää (CL_{CR} 50-79 ml/min), kohtalaista (CL_{CR} 30-49 ml/min) ja vaikeaa (CL_{CR} < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tässä järjestyksessä, verrattuna terveisiin tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Keskimääräinen AUC-arvo oli noin 2 kertaa suurempi niillä tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min. Näissä farmakokineettisissä dalbavansiinitutkimuksissa havaittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen plasman CLT-arvon lasku ja siihen liittyvä $AUC_{0-\infty}$ -arvon nousu, jonka kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Tutkittavilla, joilla on loppuvaiheen munuais sairaus ja jotka saivat säännöllisesti suunnitelman mukaista munuaisdialyysihoidoa (3 kertaa/viikko), dalbavansiinin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, ja alle 6 % annetusta annoksesta on poistunut 3 tunnin kuluttua hemodialyysistä. Annostusohjeet munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille potilaille, ks. kohta 4.2.

Farmakokineettisiä havainnointitietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatriasta potilaista. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella dalbavansiinin ennustettu keskimääräinen AUC-arvo vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) sairastavilla pediatriassa tutkittavilla oli noin 13-30 % suurempi kuin samaa annosta saaneilla pediatriassa potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin 17 tutkittavalla, joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, verraten sitä 9 vastaavaan terveeseen tutkittavaan, joiden maksa toimi normaalisti. Keskimääräinen AUC ei muuttunut tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti, mutta keskimääräinen AUC-arvo laski 28 % kohtalaista ja 31 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien alentuneen altistuksen syytä tai kliinistä merkitystä ei tiedetä. Annostusohjeet maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 4.2.

Sukupuoli

Dalbavansiinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja terveillä tutkittavilla eikä infektiopotilailla. Annoksen muuttamista sukupuolen perusteella ei suositella.

Iäkkäät

Dalbavansiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi iän myötä; sen vuoksi annoksen muuttaminen iän perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2). Dalbavansiinista iäkkäiden hoidossa on vain vähän kokemusta: 276 potilasta iältään ≥ 75 vuotta osallistui faasin 2/3 kliinisiin tutkimuksiin; näistä 173 sai dalbavansiinia. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana enintään 93-vuotiaita potilaita.

Pediatriset potilaat

Dalbavansiinin farmakokinetiikkaa on arvioitu 218:lla yksittäisellä pediatrisella potilaalla [ikä 4 vuorokautta - 17 vuotta, mukaan lukien yksi vastasyntynyt keskonen (sikiöikä 36 viikkoa; n = 1) ja täysiaikaisia vastasyntyneitä (sikiöikä 37-40 viikkoa; n = 6)], joiden kreatiniinipuhdistuma oli vähintään 30 ml/min/1,73 m². Saatavilla ei ole riittävästi tietoa dalbavansiinialistuksen arvioimiseksi pediatrisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min/1,73 m². Mallin perusteella ennustettu dalbavansiinin AUC_{0-120tuntia}-arvo plasmassa vastasyntyneillä keskosilla syntymän hetkellä (sikiöikä 26 - < 37 viikkoa) oli noin 60 % pienempi kuin aikuisilla potilailla.

Taulukko 3: Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvat dalbavansiinin simuloitut keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit pediatrisilla potilailla ja aikuisilla¹

Parametri	Vastasyntynyt keskonen	Täysikäinen vastasyntynyt	Nuori imeväinen	Imeväinen	Pikkulapsi	Lapsi	Nuori	Aikuinen
Ikä	Sikiöikä 26 - < 37 viikkoa	Syntymä - 1 kuukausi	1 kuukausi - < 3 kuukautta	3 kuukautta - < 2 vuotta	2 vuotta - < 6 vuotta	6 vuotta - < 12 vuotta	12 vuotta - < 18 vuotta	> = 18 vuotta
Annos	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg
C _{max} (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC _{0-120tuntia} (mg•tunti/l)	6 620 (2 000)	9 000 (2 900)	9 080 (3 000)	9 490 (3 100)	10 200 (3 200)	8 870 (2 900)	9 060 (3 100)	10 800 (3 200)

¹ Lähde: DAL-MS-02.

Kaikissa pediatrisissa ikäryhmissä lääkkeen aktiivisuutta *in vivo* koskeneet farmakokineettiset/farmakodynaamiset tavoitteet saavuttaneiden potilaiden prosentiosuus oli 90 % tai suurempi MIC-arvoilla, jotka olivat enintään 0,125 mg/l.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dalbavansiinin toksisuutta on arvioitu sen jälkeen kun valmistetta on annettu päivittäin laskimonsisäisesti noin 3 kuukauden ajan rotille ja koirille. Annoksesta riippuvaan toksisuuteen sisältyivät seerumin laboratorioarvot ja munuaisten ja maksan vaurioita osoittavat histologiset merkit, alentuneet punasoluarvot ja injektiokohdan ärsytys. Vain koirilla havaittiin annosriippuvaisesti infuusiosta johtuvia reaktioita, joista tyypillisiä olivat ihon turvotus ja/tai punoitus (ei liity injektiokohtaan), limakalvojen kalpeus, syljeneritys, oksentelu, sedaatio sekä lievä verenpaineen aleneminen ja sydämen löyntitiheyden lisääntyminen. Nämä infuusioreaktiot olivat ohimeneviä (korjaantuivat 1 tunnin kuluessa annostelusta) ja johtuivat histamiinin vapautumisesta. Dalbavansiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli yhdenmukainen aiemmin täysikasvuissa rotilla samansuuruisilla annoksilla (mg/kg/vrk) havaitun toksisuusprofiilin kanssa.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä teratogeenisista vaikutuksista. Kun altistukset rotilla olivat noin 3 kertaa kliinistä altistusta suurempia, havaittiin hedelmällisyyden alenemista ja alkiokuolemien ilmaantuvuuden lisääntymistä, sikiön painon ja luuston kovettumisen vähenemistä sekä vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä. Kaneilla ilmeni emon toksisuuteen liittyviä keskenmenoja altistuksen ollessa ihmisellä käytettyä terapeutista annosaluetta pienempi.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Dalbavansiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen useissa *in vitro*- ja *in vivo*-geenitoksisuustesteissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Laktoosimonohydraatti
Suolahappo 1N (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi 1N (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Natriumkloridiliuokset voivat saada aikaan saostumista, eikä niitä saa käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen tai laimentamiseen (ks. kohta 6.6).

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai infuusioliuosten kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Kuiva-aine: 30 kuukautta.

Dalbavancin Baxter -valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina sekä käyttövalmiiksi saatettuna liuksena että laimennettuna liuksena 48 tuntia 25 °C:n ja 2-8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen tai laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kertakäyttöinen 53 ml:n kirkas lasinen injektiopullo, jossa on klooributyylikumitulppa ja punainen alumiininen repäistävä sinetti.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dalbavancin Baxter saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, minkä jälkeen valmiste laimennetaan 50 mg/ml:n (5-prosenttiseen) glukoosi-infuusionesteeseen.

Dalbavancin Baxter -injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen

Dalbavancin Baxter -valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

1. Jokaisen injektiopullon sisältö on saatettava käyttövalmiiksi lisäämällä siihen hitaasti 25 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä.

2. **Ei saa ravistaa.** Vaahtoamisen välttämiseksi pyörittele välillä injektiopulloa ja kääntele sitä välillä ylösalaisin varovasti, kunnes sen sisältö on täysin liennut. Käyttövalmiiksi saattaminen voi kestää 5 minuuttia.
3. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti injektiopullossa sisältää 20 mg/ml dalbavansiinia.
4. Käyttövalmiiksi saatetun konsentraatin on oltava kirkas, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
5. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti on edelleen laimennettava 50 mg/ml:n (5-prosenttisellä) glukoosi-infuusioliuoksella.
6. Käyttövalmiiksi saatetun konsentraatin laimentamista varten tarvittava määrä 20 mg/ml:n konsentraattia siirretään injektiopullostani infuusionestepussiin tai -pulloon, jossa on 50 mg/ml:n (5-prosenttista) glukoosi-infuusioliuosta. Esimerkki: 25 ml konsentraattia sisältää 500 mg dalbavansiinia.
7. Laimentamisen jälkeen infuusioliuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1-5 mg/ml dalbavansiinia.
8. Infuusioliuoksen on oltava kirkas, väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
9. Jos hiukkasia tai värjäntymistä havaitaan, liuos on hävitettävä.

Dalbavancin Baxter -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai infuusioliuosten kanssa. Natriumkloridia sisältävät liuokset voivat saada aikaan saostumista, ja niitä EI saa käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen tai laimentamiseen. Käyttövalmiiksi saatetun Dalbavancin Baxter -konsentraatin yhteensopivuus on varmistettu ainoastaan 50 mg/ml:n (5-prosenttisen) glukoosi-infuusioliuoksen kanssa.

Jos samalla infuusioletkulla annetaan muita lääkevalmisteita Dalbavancin Baxter -valmisteen lisäksi, letku on huuhdeltava 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuoksella aina ennen Dalbavancin Baxter -infuusion antoa ja sen jälkeen.

Käyttö pediatrialle potilaille

Pediatriassa potilaille Dalbavancin Baxter -annos vaihtelee lapsen iän ja painon perusteella 1-500 mg:n enimmäisannokseen asti. Siirrä lapsen painoon perustuva tarvittava annos käyttökuntoon saatettua dalbavansiiniliuosta yllä olevien ohjeiden mukaisesti injektiopullostani infuusionestepussiin tai -pulloon, jossa on 50 mg/ml:n (5-prosenttista) glukoosi-infuusioliuosta. Laimennettun liuoksen lopullisen dalbavansiinipitoisuuden on oltava 1-5 mg/ml.

Alla olevassa taulukossa 4 kerrotaan, miten valmistetaan infuusioliuos, jonka lopullinen pitoisuus on 2 mg/ml tai 5 mg/ml (riittää useimpiin tilanteisiin) ja joka annetaan ruiskupumpulla siten, että saavutetaan 22,5 mg/kg:n annos 3-12 kuukauden ikäisille ja 3-12 kg painaville pediatrialle potilaille. Liuos voidaan valmistaa muuhunkin pitoisuuteen, mutta lopullisen pitoisuuden on oltava välillä 1-5 mg/ml dalbavansiinia. Tarkista laskelmat taulukosta 4. Esitetyt arvot ovat likimääräisiä. Huomaa, että taulukko EI sisällä kaikkia mahdollisia laskennallisia annoksia kaikille ikäryhmille, mutta sitä voidaan käyttää likimääräisen tilavuuden arviointiin laskelmien tarkistamista varten.

Taulukko 4: Dalbavancin Baxter -valmisteen valmistelu (infuusion lopullinen pitoisuus 2 mg/ml tai 5 mg/ml, annetaan ruiskupumpulla) 3-12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille (annos 22,5 mg/kg)

Potilaan paino (kg)	Annos (mg), jolla saavutetaan 22,5 mg/kg	Käyttökuntoon saatetun dalbavansiiniliuoksen tilavuus (20 mg/ml), joka vedetään injektiopullosta (ml)	Laimentimen (50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos) tilavuus, joka lisätään sekoittamista varten (ml)	Dalbavansiini-infusioliuoksen lopullinen pitoisuus	Ruiskupumpulla annettava kokonaistilavuus (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	20 ml	60 ml	5 mg/ml	90,0
9	202,5				40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Hävittäminen

Hävitä käyttövalmiiksi saatetun liuoksen mahdollinen käyttämättä jäänyt osa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

43194

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dalbavancin Baxter 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller dalbavancinhydroklorid motsvarande 500 mg dalbavancin.

Efter rekonstituering innehåller varje ml av koncentratet 20 mg dalbavancin.

Den utspädda infusionsvätskan, lösningen måste ha en slutkoncentration på 1 till 5 mg/ml dalbavancin (se avsnitt 6.6)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt till blekgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dalbavancin Baxter är avsett för behandling av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI) hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 3 månader och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av dalbavancin är 1 500 mg administrerat som en enstaka infusion eller som 1 000 mg följt av 500 mg en vecka senare (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Barn och ungdomar från 6 års ålder till yngre än 18 år

Rekommenderad dos av dalbavancin är en enstaka dos på 18 mg/kg (högst 1 500 mg).

Spädbarn och barn från 3 månaders ålder till yngre än 6 år

Rekommenderad dos av dalbavancin är en enstaka dos på 22,5 mg/kg (högst 1 500 mg).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Njurinsufficiens

Dosjustering är ej nödvändig för vuxna och pediatrika patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance \geq 30 till 79 ml/min). Dosjusteringar krävs inte för vuxna patienter som genomgår

regelbunden hemodialys (3 gånger/vecka) och dalbavancin kan administreras utan att hänsyn behöver tas till tidpunkten för hemodialys.

Hos vuxna patienter med kronisk njurinsufficiens vilkas kreatininclearance är < 30 ml/min och som inte får regelbunden hemodialys, bör den rekommenderade dosen av dalbavancin minskas till 1 000 mg administrerat som en enstaka infusion eller 750 mg följt av 375 mg en vecka senare (se avsnitt 5.2).

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för patienter som är yngre än 18 år med kreatininclearance lägre än 30 ml/min/1,73 m². Den information som för närvarande finns tillgänglig beskrivs i avsnitt 5.2, men ingen rekommendation om dosering kan göras.

Leverinsufficiens

Ingen dosjustering av dalbavancin rekommenderas för patienter med lätt leverinsufficiens (Child-Pugh A). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av dalbavancin till patienter med måttligt eller svår leverinsufficiens (Child-Pugh B & C) eftersom inga data finns tillgängliga för att avgöra lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dalbavancin för barn i åldern < 3 månader har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Intravenös användning

Dalbavancin Baxter måste rekonstitueras och spädas ytterligare före administrering som intravenös infusion under en 30-minutersperiod. Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Dalbavancin ska administreras med försiktighet till patienter med känd överkänslighet för andra glykopeptider eftersom korsöverkänslighet kan förekomma. Om en allergisk reaktion mot dalbavancin uppstår bör behandlingen avbrytas och lämplig behandling för allergisk reaktion påbörjas.

Clostridioides (tidigare *Clostridium*) *difficile*-associerad diarré

Antibakteriell-associerad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av nästan all antibiotika och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som drabbas av diarré under eller efter behandling med dalbavancin (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter bör man överväga att avbryta behandlingen med dalbavancin och ge understödjande behandling tillsammans med specifik behandling av *Clostridioides* (tidigare *Clostridium*) *difficile*. Dessa patienter får aldrig behandlas med läkemedel som hämmar peristaltiken.

Infusionsrelaterade reaktioner

Dalbavancin skall administreras via intravenös infusion under en total infusionstid på 30 minuter för att minimera risken för infusionsrelaterade reaktioner. Snabb intravenös infusion av antibakteriella glykopeptider kan orsaka reaktioner inkluderande rodnad på överkroppen, urtikaria, klåda och/eller utslag. Om infusionen stoppas eller ges långsammare kan dessa reaktioner upphöra.

Njurinsufficiens

Informationen om effekt och säkerhet för dalbavancin för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är begränsad. Baserat på simuleringar krävs dosjustering för vuxna patienter med kronisk njurinsufficiens vars kreatininclearance är < 30 ml/min och som inte genomgår regelbunden hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2). Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för patienter som är yngre än 18 år med kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m².

Blandade infektioner

Vid blandade infektioner där gramnegativa bakterier misstänks bör patienter också behandlas med lämpliga antibakteriella medel mot gramnegativa bakterier (se avsnitt 5.1).

Icke-känsliga organismer

Användningen av antibiotika kan främja överväxt av icke-känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen bör lämpliga åtgärder vidtas.

Begränsningar av kliniska data

Det finns begränsade data avseende säkerhet och effekt för dalbavancin när det ges i mer än två doser (med en veckas mellanrum). De infektioner som behandlades i de större studierna av ABSSSI begränsades enbart till cellulit/erysipelas, abscesser och sårinfektioner. Det finns ingen erfarenhet av dalbavancin vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.

Hjälpämnen

Det här läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. det är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Resultaten från en receptor-screeningsstudie *in vitro* tyder inte på någon sannolik interaktion med andra terapeutiska mål eller potentiella kliniskt relevanta farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 5.1).

Inga kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med dalbavancin.

Potential för andra läkemedel att påverka farmakokinetiken för dalbavancin

Dalbavancin metaboliseras inte av CYP-enzym *in vitro*, därför är det osannolikt att samtidig administrering av CYP-inducerare eller -hämmare påverkar farmakokinetiken för dalbavancin.

Det är inte känt om dalbavancin är ett substrat för hepatiska upptags- och effluxtransportörer. Samtidig administrering av hämmare av dessa transportörer kan öka exponeringen för dalbavancin. Exempel på sådana transportörhämmare är bostrad proteashämmare, verapamil, kinidin, itraconazol, klaritromycin och ciklosporin.

Potential för dalbavancin att påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel

Potentialen för interaktion mellan dalbavancin och läkemedel som metaboliseras av CYP-enzym förväntas vara låg eftersom substansen vare sig hämmar eller inducerar CYP-enzym *in vitro*. Det finns inga data för dalbavancin som för CYP2C8-hämmare.

Det är inte känt om dalbavancin är en transportörhämmare. Ökad exponering för sådana transportörsubstrat som är känsliga för hämmad transportöraktivitet, exempelvis statiner och digoxin, kan inte uteslutas om dessa kombineras med dalbavancin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data på användning av dalbavancin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Dalbavancin Baxter rekommenderas inte under graviditet, såvida inte den potentiella förväntade nyttan tydligt överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om dalbavancin utsöndras i human bröstmjölk. Dock utsöndras dalbavancin i mjölken hos diande råttor och skulle kunna utsöndras i human bröstmjölk. Dalbavancin absorberas inte väl oralt; man kan dock inte utesluta en påverkan på det ammande barnets gastrointestinala flora eller munflora. Ett beslut måste fattas om att fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Dalbavancin Baxter med hänsyn till barnets nytta av amning och kvinnans nytta av behandling.

Fertilitet

Djurstudier har visat på reducerad fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dalbavancin Baxter har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel har rapporterats hos ett litet antal patienter (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska fas 2/3-studier erhöll 2 473 vuxna patienter dalbavancin administrerat antingen som en enstaka infusion på 1 500 mg eller som 1 000 mg följt av 500 mg en vecka senare. De vanligaste biverkningarna som förekom hos $\geq 1\%$ av patienterna som behandlades med dalbavancin var illamående (2,4 %), diarré (1,9 %), huvudvärk (1,3 %) och de var i allmänhet av mild eller måttlig svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar (tabell 1)

Följande biverkningar har identifierats i kliniska fas 2/3-prövningar av dalbavancin. Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenskategorier härleddes enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$).

Tabell 1: Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		vulvovaginal svampinfektion, urinvägsinfektion, svampinfektion, <i>Clostridioides</i> (tidigare <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> kolit, oral candidiasis	
Blodet och lymfsystemet		anemi, trombocytos, eosinofili, leukopeni, neutropeni	
Immunsystemet			anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		minskad aptit	
Psykiatriska tillstånd		sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	dysgeusi, yrsel	
Blodkärl		rodnad och flebit	

Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		hosta	bronkospasm
Magtarmkanalen	illamående, diarré	förstoppning, buksmärtor, dyspepsi, magbesvär, kräkningar	
Hud och subkutan vävnad		klåda, urtikaria, utslag	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		vulvovaginal klåda	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		infusionsrelaterade reaktioner	
Undersökningar och provtagningar		förhöjt laktatdehydrogenas i blod, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd urinsyra, onormalt leverfunktionstest, förhöjda transaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i blod, förhöjt trombocytantal, förhöjd kroppstemperatur, förhöjt leverenzym, förhöjt gammaglutamyltransferas	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Specifika biverkningar för läkemedelsklassen

Ototoxicitet har förknippats med glykopeptidanvändning (vankomycin och teikoplanin); patienter som får samtidig behandling med ett ototoxiskt läkemedel, såsom en aminoglykosid, kan ha en ökad risk.

Pediatrisk population

Säkerheten för dalbavancin utvärderades i en klinisk fas 3-prövning som inkluderade 168 pediatrika patienter i åldern 0 till yngre än 18 år med ABSSSI som behandlades med dalbavancin (90 patienter behandlades med en enstaka dos av dalbavancin och 78 patienter, varav samtliga var 3 månader eller äldre, behandlades med en tvådosregim av dalbavancin). Generellt sett sågs liknande säkerhetsresultat för dalbavancin hos dessa pediatrika patienter som de som observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig om behandling av överdosering med dalbavancin, eftersom

dosbegränsande toxicitet inte har observerats i kliniska studier. I fas 1-studier har enstaka doser på upp till 1 500 mg och kumulativa doser upp till 4 500 mg, under en period på upp till 8 veckor, administrerats till friska försökspersoner utan några tecken på toxicitet eller laboratorieresultat av klinisk betydelse. I fas 3-studier har enstaka doser på upp till 1 500 mg administrerats till patienter.

Behandling av överdosering med dalbavancin bör bestå av observation och allmän understödande behandling. Även om ingen information finns tillgänglig specifikt angående användning av hemodialys för att behandla överdosering, bör det noteras att i en fas 1-studie på patienter med njurinsufficiens, hade mindre än 6 % av den rekommenderade dosen dalbavancin avlägsnats efter 3 timmars hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, glykopeptidantibiotika, ATC-kod: J01XA04.

Verkningsmekanism

Dalbavancin är en baktericid lipoglykopeptid.

Verkningsmekanismen hos känsliga grampositiva bakterier involverar hämning av cellväggssyntesen genom bindning till stampeptidens terminala D-alanyl-D-alanin i växande peptidoglykaner i cellväggen, vilket förhindrar tvärbinding (transpeptidering och transglykosylering) av disackarid-subenheter vilket resulterar i bakteriell celledöd.

Resistensmekanism

Alla gramnegativa bakterier är i sig resistenta mot dalbavancin.

Resistens mot dalbavancin hos *Staphylococcus* spp. och *Enterococcus* spp. medieras av VanA, en genotyp som resulterar i modifiering av målpeptiden i den växande cellväggen. Baserat på *in vitro*-studier påverkas inte dalbavancinaktiviteten av andra genklasser som ger vankomycinresistens.

Minimal inhibitorisk koncentration (MIC) för dalbavancin är högre för vankomycinintermediära stafylokocker (VISA) än för helt vankomycin-känsliga stammar. Om isolaten med högre dalbavancin-MIC representerar stabila fenotyper och är korrelerade med resistens mot andra glykopeptider, är den troliga mekanismen en ökning av antalet glykopeptidmål i växande peptidoglykaner.

Korsresistens mellan dalbavancin och andra typer av antibiotika har inte observerats i *in vitro* studier. Meticillinresistens påverkar inte dalbavancinaktiviteten.

Interaktion med andra antibakteriella medel

I *in vitro* studier har ingen antagonism observerats mellan dalbavancin och andra vanligt förekommande antibiotika (dvs. cefepim, ceftazidim, ceftriaxon, imipenem, meropenem, amikacin, aztreonam, ciprofloxacin, piperacillin/tazobaktam och trimetoprim/sulfametoxazol) när de testades mot 12 arter av gramnegativa patogener (se avsnitt 4.5).

Brytpunkter för känslighetstestning

Brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) som fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) är:

- *Staphylococcus* spp: känsliga $\leq 0,125$ mg/l; resistenta $> 0,125$ mg/l,
- Beta-hemolytiska streptokocker i grupperna A, B, C, G A, B, C, G: känsliga $\leq 0,125$ mg/l; resistenta $> 0,125$ mg/l,

- Viridansstreptokocker (enbart *Streptococcus anginosus*-gruppen): känsliga $\leq 0,125$ mg/l; resistenta $> 0,125$ mg/l.

PK/PD förhållande

Den baktericida aktiviteten mot stafylokocker *in vitro* är tidsberoende vid serumkoncentrationer av dalbavancin liknande dem som erhålls vid den rekommenderade dosen för människa. PK/PD-förhållandet *in vivo* för dalbavancin gällande *S. aureus* undersöktes i en djurmodell för neutropen infektion. Detta visade att den antibakteriella aktiviteten hos dalbavancin bäst tycks korrelera med förhållandet mellan ytan under kurvan för obunden plasmakoncentration över tid och minsta inhiberande koncentration (fAUC/MIC).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten har visats i kliniska studier mot de patogener som finns listade för ABSSSI som var känsliga för dalbavancin *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- *Streptococcus anginosus* gruppen (inkluderar *S. anginosus*, *S. intermedius* och *S. constellatus*).

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

Klinisk effektivitet har inte fastställts för följande patogener även om *in vitro*-studier visar på att de bör vara känsliga för dalbavancin i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

- Grupp G-streptokocker,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Pediatrisk population

Dalbavancin har utvärderats hos pediatrika patienter i åldern 0 till < 18 år med ABSSSI i en öppen, randomiserad klinisk fas 3-prövning kontrollerad med jämförelsepreparat. Studien inkluderade 168 patienter som behandlades med dalbavancin (90 patienter behandlades med en enstaka dos av dalbavancin och 78 patienter, varav samtliga var 3 månader eller äldre, behandlades med en tvådosregim av dalbavancin) och 30 patienter som behandlades med ett jämförelsepreparat. Huvudmålet var att bedöma säkerhet och tolerabilitet för Dalbavancin Baxter och sekundära mål innefattade bedömning av effekt och farmakokinetik. Effekt var ett beskrivande resultatmått. Frekvensen för kliniskt tillfrisknande vid TOC (mITT) var 95,1 % (78/82) i gruppen som fick en enstaka dos av dalbavancin, 97,3 % (72/74) i gruppen som fick två doser av dalbavancin och 100 % (30/30) i jämförelsegruppen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för dalbavancin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ABSSSI (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos dalbavancin har utvärderats med friska försökspersoner, patienter och särskilda patientpopulationer. Den systemiska exponeringen för dalbavancin är dosproportionell i ett område från 140 till 1120 mg (singeldoser), vilket tyder på linjär farmakokinetik. Ingen ackumulering av dalbavancin observerades hos friska försökspersoner vid multipla intravenösa infusioner när dalbavancin administrerades en gång per vecka i upp till 8 veckor (1 000 mg dag 1 följt av upp till 7 veckor med 500 mg en gång per vecka).

Den genomsnittliga terminala halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) var 372 (från 333 till 405) timmar. Dalbavancins farmakokinetiska egenskaper beskrivs bäst med en tre-kompartimentmodell (α och β distributionsfaser följt av en terminal elimineringsfas). Således varierar distributionshalveringstiden

($t_{1/2\beta}$) vilket utgör merparten av den kliniskt relevanta profilen för koncentration över tid, från 5 till 7 dagar vilket är förenligt med dosering en gång i veckan.

Uppskattade farmakokinetiska parametrar för dalbavancin efter behandling med två doser respektive behandling med en dos visas i tabell 2 nedan.

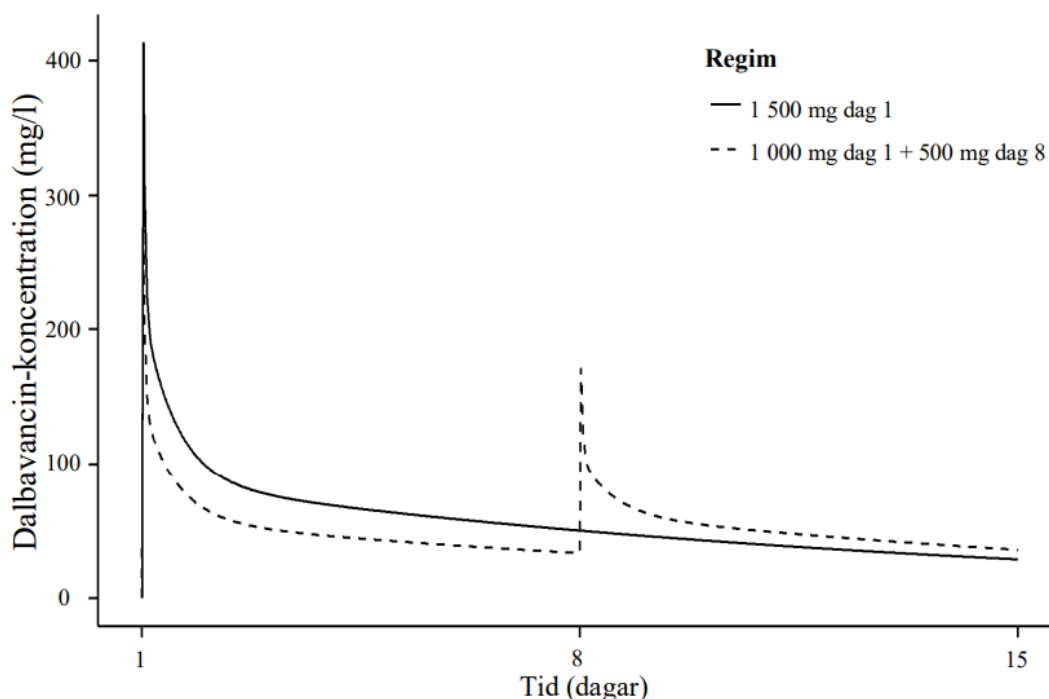
Tabell 2: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för dalbavancin för vuxna med populations PK-analys¹

Parameter	Behandling med två doser ²	Behandling med enstaka dos ³
C_{max} (mg/l)	Dag 1: 281 (52) Dag 8: 141 (26)	Dag 1: 411 (86)
$AUC_{0-Dag14}$ (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

¹ Källa: DAL-MS-01.
² 1 000 mg på Dag 1 + 500 mg på Dag 8; Studie DUR001-303 försökspersoner med utvärderingsbart PK-prov.
³ 1 500 mg; Studie DUR001-303 försökspersoner med utvärderingsbart PK-prov

Plasmakoncentration av dalbavancin över tid efter behandling med två doser respektive behandling med en dos visas i figur 1.

Figur 1: Plasmakoncentration av dalbavancin över tid hos en typisk vuxen ABSSSI-patient (simulering med farmakokinetisk populationsmodell) för behandlingsregimer med en och två doser



Distribution

Clearance och distributionsvolym vid steady state är jämförbara mellan friska personer och patienter med infektioner. Distributionsvolymen vid steady state var i samma storleksordning som extracellulärvätskan. Dalbavancin är reversibelt bundet till humana plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. Plasmaproteinbindningen för dalbavancin är 93 % och påverkas inte av läkemedelskoncentration, njurinsufficiens eller leverinsufficiens. Efter en intravenös engångsdos på 1 000 mg hos friska försökspersoner uppgick AUC i blåsvätska (bundet och obundet dalbavancin) till ca 60 % av AUC i plasma dag 7 efter dosering.

Metabolism

Signifikanta mängder av metaboliter har inte observerats i humanplasma. Metaboliterna hydroxydalbavancin och mannosylaglykon har påvisats i urin (< 25 % av administrerad dos). De metabola vägar som producerar dessa metaboliter har inte identifierats, men på grund av metabolismens relativt lilla bidrag till den totala elimineringen av dalbavancin förväntas inte läkemedelsreaktioner till följd av hämning eller induktion av metabolisering av dalbavancin. Hydroxydalbavancin och mannosylaglykon visar en signifikant lägre antibakteriell aktivitet jämfört med dalbavancin.

Eliminering

Efter administrering av en enstaka dos på 1 000 mg till friska försökspersoner utsöndrades i genomsnitt mellan 19 % till 33 % av den administrerade dalbavancindosen i urin i form av dalbavancin och 8 % till 12 % i form av metaboliten hydroxydalbavancin. Ungefär 20 % av den administrerade dosen utsöndrades i avföring.

Särskilda populationer

Njurinsufficiens

De farmakokinetiska egenskaperna hos dalbavancin utvärderades i 28 vuxna försökspersoner med varierande grad av njurinsufficiens och 15 matchade kontrollpersoner med normal njurfunktion. Efter en enstaka dos av 500 mg eller 1 000 mg dalbavancin reducerades genomsnittligt plasmaclearance (CLT) med 11 %, 35 % och 47 % hos försökspersoner med lindrig (CL_{CR} 50 - 79 ml/min), måttlig (CL_{CR} 30 - 49 ml/min) och svår (CL_{CR} < 30 ml/min) njurinsufficiens jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Genomsnittligt AUC för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min var ca 2 gånger högre. Den kliniska signifikansen av sänkt plasma-CLT och ökat $AUC_{0-\infty}$ som observerats hos försökspersoner med svår njurinsufficiens har inte fastställts. Dalbavancins farmakokinetiska egenskaper hos patienter med terminal njursjukdom som får regelbunden njurdialys (3 gånger/vecka) var liknande de som observerats hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens, mindre än 6 % av en administrerad dos eliminerades under 3 timmars hemodialys. För doseringsanvisningar för vuxna patienter med njurinsufficiens, se avsnitt 4.2.

Inga observerade PK-data finns tillgängliga för pediatrika patienter med svår njurinsufficiens. Uppskattat genomsnittligt AUC för dalbavancin hos pediatrika patienter med svår njurinsufficiens ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) var ungefär 13-30 % högre jämfört med hos pediatrika patienter med normal njurfunktion som behandlades med samma dos, baserat på populationsfarmakokinetisk modellering.

Leverinsufficiens

Dalbavancins farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos 17 försökspersoner med mild, måttlig och svår leverinsufficiens och jämfördes med 9 friska försökspersoner med normal leverfunktion. Genomsnittligt AUC förblev oförändrat hos försökspersoner med mild leverinsufficiens jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Dock minskade AUC i genomsnitt med 28 % och 31 % hos försökspersoner med måttlig respektive svår leverinsufficiens. Orsak till och kliniska signifikans av den minskade exponeringen hos försökspersoner med måttlig till svår leverinsufficiens är okänd. För doseringsanvisningar för patienter med leverinsufficiens se avsnitt 4.2.

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i dalbavancins farmakokinetiska egenskaper har observerats hos friska försökspersoner eller patienter med infektioner. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på kön.

Äldre

De farmakokinetiska egenskaperna hos dalbavancin förändrades inte signifikant med åldern, därför är dosjustering baserad på ålder ej nödvändigt (se avsnitt 4.2). Erfarenheten av dalbavancin hos äldre är begränsad: 276 patienter \geq 75 år inkluderades i kliniska fas 2/3-studier av vilka 173 fick dalbavancin. Patienter upp till 93 år har inkluderats i kliniska studier.

Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaperna hos dalbavancin har utvärderats hos 218 enskilda pediatrika patienter (mellan 4 dagar och 17 års ålder, inklusive en prematur nyfödd [gestationsålder 36 veckor; n = 1] och nyfödda som har fötts efter fullgången graviditet [gestationsålder 37 till 40 veckor; n = 6]) med kreatininclearance på 30 ml/min/1,73 m² och uppåt. Det finns inte tillräckligt med information för att utvärdera exponeringen av dalbavancin hos pediatrika patienter med kreatininclearance på mindre än 30 ml/min/1,73m². Modellen uppskattade att plasma-AUC_{0-120h} för dalbavancin hos prematura nyfödda vid födseln (gestationsålder 26 veckor till < 37 veckor) var ungefär 60 % jämfört med hos vuxna patienter.

Tabell 3: Simulerade genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för dalbavancin för pediatrika och vuxna patienter med hjälp av populations-PK-analys¹

Parameter	Prema- tur nyfödd	Full- gången nyfödd	Litet spädbarn	Spädbarn	Småbarn	Barn	Ungdom	Vuxen
Ålders- intervall	GÅ 26 till < 37 veckor	Födelse till 1 månad	1 månad till < 3 månader	3 månader till < 2 år	2 år till < 6 år	6 år till < 12 år	12 år till < 18 år	> = 18 år
Dos	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg
C _{max} (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC _{0- 120h} (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)

¹ Källa: DAL-MS-02.

I alla pediatrika åldersgrupper var procentandelen patienter som uppnådde PK-/PD-mål relaterade till läkemedelsaktivitet *in vivo* 90 % eller högre för MIC upp till 0,125 mg/l.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dalbavancintoxicitet har utvärderats efter daglig intravenös administrering under upp till 3 månader i rått och hund. Dosberoende toxicitet inkluderade serumkemi och histologiska tecken som indikerar njur- och leverskada, sänkning av erytrocytparametrar och irritation vid injektionsstället. Endast hos hundar observerades dosberoende infusionsreaktioner som kännetecknades av svullnad i huden och/eller rodnad (inte i anslutning till injektionsstället), bleka slemhinnor, salivavsöndring, kräkningar, sedering och måttlig sänkning av blodtryck och ökning av hjärtfrekvensen. Dessa infusionsreaktioner var övergående (upphörde inom 1 timme efter dosering) och tillskrevs histaminfrisättning. Dalbavancins toxicitetsprofil hos unga råttor överensstämmer med den som tidigare observerats hos vuxna råttor vid samma dosnivåer (mg/kg/dag).

Reproduktionstoxikologiska studier på rått och kanin visade inga tecken på teratogen effekt. Hos rått observerades, vid exponeringar ungefär 3 gånger högre än klinisk exponering, nedsatt fertilitet och ökad incidens av embryodödighet, minskningar i fostervikt och skeletal benbildning och ökad neonatal dödlighet. Hos kaniner förekom abort i samband med maternell toxicitet vid exponering som var lägre än det terapeutiska intervallet för människa.

Inga långtidsstudier av karcinogenicitet har utförts. Dalbavancin var inte mutagen eller klastogen i ett batteri av genotoxiska tester *in vitro* och *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Laktosmonohydrat
Saltsyra 1N (för pH-justering)
Natriumhydroxid 1N (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Natriumkloridlösningar kan orsaka fällningar och skall inte användas för rekonstituering eller spädning (se avsnitt 6.6).

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Torrt pulver: 30 månader.

Både rekonstituerat koncentrat och utspädd lösning av Dalbavancin Baxter uppvisar kemisk och fysikalisk stabilitet för användning i 48 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden före användning, i normalfallet ej över 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte rekonstituering/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

53 ml injektionsflaska av klar glas för engångsbruk med propp av klorbutylgummi och rött snäpplock av aluminium.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dalbavancin Baxter måste rekonstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor och därefter spädas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Dalbavancin Baxter -injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Anvisningar för rekonstituering och spädning

Rekonstituering och spädning av Dalbavancin Baxter måste göras med aseptisk teknik.

1. Innehållet i varje injektionsflaska måste rekonstitueras genom långsam tillsättning av 25 ml vatten för injektioner.
2. **Skaka inte.** För att undvika skumbildning växla mellan att försiktigt snurra och vända på injektionsflaskan tills innehållet är fullständigt upplöst. Rekonstitueringstiden kan vara upp till 5 minuter.
3. Det rekonstituerade koncentratet i injektionsflaskan innehåller 20 mg/ml dalbavancin.

4. Det rekonstituerade koncentratet måste vara en klar, färglös till gul lösning utan några synliga partiklar.
5. Det rekonstituerade koncentratet måste spädas ytterligare med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.
6. För spädning måste en lämplig volym av 20 mg/ml-koncentratet överföras från injektionsflaskan till en intravenös påse eller flaska innehållande 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för intravenös infusion.
Exempel: 25 ml av koncentratet innehåller 500 mg dalbavancin.
7. Efter spädning måste infusionslösningen ha en slutkoncentration på 1 till 5 mg/ml dalbavancin.
8. Infusionslösningen måste vara en klar, färglös till gul lösning utan några synliga partiklar.
9. Om partiklar eller missfärgning upptäcks, måste lösningen kasseras.

Dalbavancin Baxter får inte blandas med andra läkemedel eller intravenösa lösningar.

Natriumkloridlösningar kan orsaka fällningar och skall INTE användas för rekonstituering eller spädning.

Kompatibiliteten för rekonstituerat Dalbavancin Baxter -koncentrat har bara fastställts med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Om andra läkemedel utöver Dalbavancin Baxter ges med samma intravenösa linje, ska linjen spolats med 5 % glukoslösning för infusion före och efter varje infusion med Dalbavancin Baxter.

Användning i den pediatrika populationen

För pediatrika patienter varierar dosen Dalbavancin Baxter utifrån barnets ålder och vikt upp till högst 1 500 mg. Överför den erforderliga dosen av rekonstituerad dalbavancinlösning, enligt anvisningarna ovan, baserat på barnets vikt, från injektionsflaskan till en intravenös påse eller flaska innehållande 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Den utspädda lösningen måste ha en slutkoncentration av dalbavancin på 1 till 5 mg/ml.

I tabell 4 nedan finns information om att förbereda en infusionslösning med en slutkoncentration på 2 mg/ml eller 5 mg/ml (vilket är tillräckligt i de flesta fall), som administreras med sprutpump, för att uppnå en dos på 22,5 mg/kg i pediatrika patienter från 3 till 12 månaders ålder som väger 3 till 12 kg. Alternativa koncentrationer kan förberedas, men de måste ha ett slutkoncentrationsintervall på 1 till 5 mg/ml dalbavancin. Se tabell 4 för att bekräfta beräkningarna. Värdena som visas är ungefärliga. Observera att tabellen INTE innehåller alla möjliga beräknade doser för varje åldersgrupp, utan kan användas för att uppskatta den ungefärliga volymen för att verifiera beräkningen.

Tabell 4: Förberedelse av Dalbavancin Baxter (slutlig infusionskoncentration på 2 mg/ml eller 5 mg/ml som administreras med sprutpump) till pediatrika patienter i åldern 3 till 12 månader (dosen 22,5 mg/kg)

Patientens vikt (kg)	Dos (mg) för att uppnå 22,5 mg/kg	Volym av rekonstituerad dalbavancinlösning (20 mg/ml) som ska dras upp ur injektionsflaskan (ml)	Volym av spädningsmedlet 50 mg/ml (5 %) glukoslösning som ska tillsättas för blandning (ml)	Slutkoncentration av dalbavancin i infusionslösning	Total volym som doseras av sprutpumpen (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

Destruktion

Kassera eventuell överbliven rekonstituerad lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43194

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.06.2024