

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dalbavancin Reig Jofre, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg dalbawancyny w postaci dalbawancyny chlorowodoru.

Po rekonstytucji każdy mL koncentratu zawiera 20 mg dalbawancyny.

Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie dalbawancyny w roztworze do infuzji powinno wynosić od 1 mg/mL do 5 mg/mL (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek o barwie białej lub prawie białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dalbavancin Reig Jofre jest wskazany w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich w obrębie skóry (ang. *Acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) u dorosłych, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dalbawancyny to 1500 mg podawane w infuzji albo jako dawka pojedyncza 1500 mg albo w dawce 1000 mg, a następnie po tygodniu w dawce 500 mg (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do mniej niż 18 lat

Zalecana dawka dalbawancyny to dawka pojedyncza 18 mg/kg masy ciała (maksymalnie 1500 mg).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 3 miesięcy do mniej niż 6 lat

Zalecana dawka dalbawancyny to dawka pojedyncza 22,5 mg/kg masy ciała (maksymalnie 1500 mg).

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min do 79 mL/min).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów dorosłych regularnie poddawanych hemodializie (3 razy w tygodniu), a dalbawancyna może być podawana niezależnie od czasu hemodializy.

U pacjentów dorosłych z przewlekłym zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 mL/min i którzy nie są regularnie poddawani hemodializie, zalecaną dawkę dalbawancyny należy zmniejszyć albo do dawki 1000 mg podawanej w infuzji jako dawka pojedyncza albo do dawki 750 mg, a następnie po tygodniu do dawki 375 mg (patrz punkt 5.2).

Brak wystarczających danych pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z klirens kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min/1,73 m². Obecnie dostępne informacje opisano w punkcie 5.2, jednak na ich podstawie nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki dalbawancyny nie jest zalecane u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Child-Pugha). Należy zachować ostrożność, przepisując dalbawancynę pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C w klasyfikacji Child-Pugha), ponieważ nie ma danych umożliwiających określenie właściwego dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dalbawancyny u dzieci w wieku < 3 miesięcy. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punkcie 5.2, jednak na ich podstawie nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Dalbavancin Reig Jofre musi zostać poddany rekonstytucji, a następnie rozcieńczony przed podaniem w infuzji dożylną trwającej 30 minut. Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Dalbawancynę należy podawać ostrożnie u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne glikopeptydy, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na dalbawancynę, należy przerwać jej podawanie i zastosować odpowiednie leczenie reakcji alergicznej.

Biegunka spowodowana przez *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile*

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków zgłaszano zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane z leczeniem przeciwbakteryjnym, których nasilenie może być od łagodnego do zagrażającego życiu. W związku z tym, należy brać pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów z biegunką występującą podczas lub po zakończeniu leczenia dalbawancyną (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie podawania dalbawancyny i zastosowanie leczenia podtrzymującego oraz specyficznego dla zakażenia *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile*. U tych pacjentów nigdy nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

Reakcje w miejscu podania

Produkt leczniczy Dalbavancin Reig Jofre podawany jest w infuzji dożylniej, trwającej pełne 30 minut, w celu zminimalizowania ryzyka reakcji związanych z infuzją. Szybkie infuzje dożylne glikopeptydowych leków przeciwbakteryjnych mogą spowodować wystąpienie reakcji, które obejmują nagłe zaczerwienienie górnej części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. Przerwanie podawania infuzji lub jej spowolnienie może spowodować ustąpienie tych reakcji.

Zaburzenia czynności nerek

Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 mL/min są ograniczone. Na podstawie symulacji, dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów dorosłych z przewlekłym zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 mL/min i którzy nie są regularnie poddawani hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak wystarczających danych pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z klirens kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min/1,73 m².

Zakażenia mieszane

W przypadku zakażeń mieszanych, jeśli podejrzewa się obecność bakterii Gram-ujemnych, należy zastosować odpowiednie leki przeciwbakteryjne działające na bakterie Gram-ujemne (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Stosowanie antybiotyków może prowadzić do nadmiernego namnażania niewrażliwych mikroorganizmów. W razie wystąpienia nadkażenia innymi drobnoustrojami podczas leczenia, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ograniczenia dotyczące danych klinicznych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dalbawancyny w przypadku zastosowania więcej niż dwóch dawek (w odstępie jednego tygodnia) są ograniczone. W kluczowych badaniach, dotyczących stosowania w ABSSSI, rodzaje leczonych zakażeń były ograniczone jedynie do zapalenia tkanki łącznej (cellulitis) i (lub) róży, ropni i zakażenia ran. Brak doświadczeń dotyczących stosowania dalbawancyny w leczeniu pacjentów ze znacznie obniżoną odpornością.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki przesiewowego badania *in vitro* na obecność receptorów, nie wskazują na

prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi celami terapeutycznymi ani na możliwość istotnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 5.1).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy lekami z użyciem dalbawancyny.

Prawdopodobny wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dalbawancyny

Dalbawancyna nie jest metabolizowana przez enzymy CYP w warunkach *in vitro*, dlatego jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów CYP raczej nie będzie miało wpływu na farmakokinetykę dalbawancyny.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest substratem transporterów wychwyty i wydalania wątrobowego. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami tych transporterów może zwiększyć ekspozycję na dalbawancynę. Do inhibitorów transporterów należą na przykład silnie działające inhibitory proteazy, werapamil, chinidyna, itrakonazol, klarytromycyna i cyklosporyna.

Możliwy wpływ dalbawancyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Należy spodziewać się, że możliwość wystąpienia interakcji dalbawancyny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy CYP jest raczej mała, ponieważ nie jest ona ani inhibitorem, ani induktorem enzymów CYP w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących dalbawancyny jako inhibitora CYP2C8.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest inhibitorem transporterów. Podczas jednoczesnego stosowania dalbawancyny i substratów transporterów wrażliwych na zahamowanie ich aktywności, takich jak statyny i digoksyna, nie można wykluczyć zwiększonej ekspozycji na te substraty.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania dalbawancyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dalbawancyna przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, dalbawancyna przenika do mleka samic szczurów karmiących piersią i może również przenikać do mleka ludzkiego. Dalbawancyna nie wchłania się dobrze po podaniu doustnym; jednak nie można wykluczyć wpływu dalbawancyny na florę żołądkowo-jelitową oraz florę jamy ustnej karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję o kontynuacji/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuacji/zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Dalbavancin Reig Jofre, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla niemowlęcia oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dalbavancin Reig Jofre może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwanie maszyn, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych fazy 2/3 dalbawancynę otrzymało 2473 dorosłych pacjentów. Była ona podawana w infuzji albo jako dawka pojedyncza 1500 mg albo w dawce 1000 mg, a następnie po tygodniu w dawce 500 mg. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych dalbawancyną były: mdłości (2,4%), biegunka (1,9%) oraz bóle głowy (1,3%), i zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (Tabela 1)

W badaniach klinicznych fazy 2/3 z zastosowaniem dalbawancyny zidentyfikowano poniżej wymienione działania niepożądane. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania opisano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 1.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze pochwy i sromu, zakażenia dróg moczowych, infekcje grzybicze, zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridioides</i> (dawniej <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , kandydoza jamy ustnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, trombocytoza, eozynofilia, leukopenia, neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszony apetyt	
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zaburzenia smaku, zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie, zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	zaparcie, ból brzucha, dyspepsja, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, pokrzywka, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		świąd sromu i pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje w miejscu podania	
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej,	

		zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona liczba płytek krwi, zwiększona temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy	
--	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z klasą leków

Ototoksyczność jest związana ze stosowaniem glikopeptydów (wankomycyny i teikoplaniny); u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkt leczniczy o działaniu ototoksycznym, taki jak aminoglikozyd, ryzyko wystąpienia działania ototoksycznego może być zwiększone.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dalbawancyny oceniano w jednym badaniu klinicznym fazy 3., do którego włączono 168 pacjentów pediatrycznych w wieku od urodzenia do ukończenia 18 lat z ABSSSI, leczonych dalbawancyną (90 pacjentów leczonych pojedynczą dawką dalbawancyny i 78 pacjentów, wszyscy w wieku 3 miesięcy lub starsi, leczonych dalbawancyną w schemacie dwudawkowym). Ogólnie, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181 C, 02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania dalbawancyną, ponieważ podczas badań klinicznych nie zaobserwowano działania toksycznego ograniczającego stosowaną dawkę. W badaniach fazy 1. zdrowi ochotnicy otrzymywali dawki pojedyncze do 1500 mg, a dawki całkowite wynosiły do 4500 mg przez okres do 8 tygodni, bez istotnych klinicznie objawów toksyczności lub wpływu na wyniki badań laboratoryjnych. W badaniach fazy 3. pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę do 1500 mg.

Leczenie przedawkowania dalbawancyny powinno obejmować obserwację i zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego. Mimo, że nie ma szczególnych informacji dotyczących zastosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania, należy zauważyć, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek biorących udział w badaniach fazy 1., po 3-godzinnej hemodializie usuwane było mniej niż 6% zalecanej dawki dalbawancyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie, antybiotyki glikopeptydowe, kod ATC: J01XA04.

Mechanizm działania

Dalbawancyna jest bakteriobójczym lipoglikopeptydem.

Mechanizm działania dalbawancyny na wrażliwe bakterie Gram-dodatnie obejmuje przerwanie syntezy ściany komórkowej poprzez przyłączenie D-alanylo-D-alaninowego końca peptydu macierzystego w powstającym peptydoglikanie ściany komórkowej, co zapobiega wiązaniu krzyżowemu (transpeptydacji i transglikozylacji) podjednostek dwucukrów, czego wynikiem jest śmierć komórki bakteryjnej.

Mechanizm oporności

Wszystkie bakterie Gram-ujemne są odporne na dalbawancynę.

Oporność szczepów *Staphylococcus* spp. oraz *Enterococcus* spp. na dalbawancynę jest związana z genotypem VanA, modyfikującym docelowy peptyd w powstającej ścianie komórkowej. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że geny odpowiedzialne za inne klasy oporności na wankomycynę, nie wpływają na aktywność dalbawancyny.

Wartości MIC dla dalbawancyny są większe w przypadku gronkowców o zmniejszonej wrażliwości na wankomycynę (ang. *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*, VISA) niż w przypadku szczepów w pełni wrażliwych na wankomycynę. Jeżeli izolaty o większej wartości MIC dla dalbawancyny wykazują stabilne fenotypy i są skorelowane z opornością na inne glikopeptydy, mechanizm działania polega prawdopodobnie na zwiększeniu liczby miejsc docelowych dla glikopeptydu w powstającym peptydoglikanie.

W badaniach *in vitro*, nie stwierdzono oporności krzyżowej między dalbawancyną a antybiotykami z innych grup.

Oporność na metycylinę nie ma wpływu na działanie dalbawancyny.

Interakcje z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

Podczas badań *in vitro*, w których przeprowadzono testy przeciw 12 gatunkom bakterii Gram-ujemnych (patrz punkt 4.5), nie zaobserwowano działania antagonistycznego dalbawancyny i innych często stosowanych antybiotyków (np. cefepimu, ceftazydymu, ceftriaksonu, imipenemu, meropenemu, amikacyny, aztreonamu, cyprofloksacyny, piperacyliny z tazobaktamem i trimetoprimu z sulfametoksazolem).

Wartości graniczne w badaniach lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (ang. *Minimum inhibitory concentration*, MIC) określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) wynoszą:

- Gronkowce (*Staphylococcus* spp.): wrażliwe $\leq 0,125$ mg/L; odporne $> 0,125$ mg/L;
- Paciorkowce beta-hemolizujące grup A, B, C, G: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/L; odporne $> 0,125$ mg/L;
- Paciorkowce zieleniejące (jedynie z grupy *Streptococcus anginosus*): wrażliwe $\leq 0,125$ mg/L; odporne $> 0,125$ mg/L.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Działanie bakteriobójcze na gronkowce w warunkach *in vitro* jest zależne od czasu przy stężeniach dalbawancyny w surowicy podobnych do stężeń uzyskiwanych po zastosowaniu dalbawancyny w dawkach zalecanych u ludzi. Zależności PK/PD w warunkach *in vivo* dla dalbawancyny w przypadku *Staphylococcus aureus* badano na modelu zwierzęcym z zakażeniem neutropenicznym. Wykazano, że działanie przeciwbakteryjne dalbawancyny wydaje się najlepiej korelować ze stosunkiem powierzchni pola pod krzywą stężenia postaci niezwiązanej w osoczu w czasie do minimalnego stężenia hamującego (fAUC/MIC).

Skuteczność kliniczna przeciwko specyficznym patogenom

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność kliniczną przeciwko patogenom odpowiedzialnym za ABSSSI, które były wrażliwe na dalbawancynę *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus agalactiae*,
- *Streptococcus dysgalactiae*,
- Grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*).

Działanie przeciwbakteryjne na inne istotne patogeny

Nie ustalono skuteczności klinicznej wobec następujących patogenów, chociaż badania *in vitro* sugerują, że patogeny te byłyby wrażliwe na dalbawancynę przy braku nabytych mechanizmów oporności:

- paciorkowce grupy G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus* spp.

Dzieci i młodzież

Dalbawancyna była oceniana u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do ukończenia 18 lat, chorujących na ABSSSI, w jednym otwartym, randomizowanym, kontrolowanym lekiem, porównawczym badaniu klinicznym fazy 3. Badanie obejmowało 168 pacjentów leczonych dalbawancyną (90 pacjentów leczonych pojedynczą dawką dalbawancyny i 78 pacjentów, wszyscy w wieku 3 miesięcy lub starsi), leczonych dalbawancyną w schemacie dwudawkowym) oraz 30 pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Celem pierwszorzędowym była ocena bezpieczeństwa i tolerancji dalbawancyny, a cele drugorzędowe obejmowały ocenę skuteczności i farmakokinetyki. Skuteczność była opisowym punktem końcowym. Współczynnik wyleczenia klinicznego w trakcie wizyty potwierdzającej wyleczenie (ang. *Test-of-cure*, TOC) (mITT) wynosił 95,1% (78/82) w grupie leczonej pojedynczą dawką dalbawancyny; 97,3% (72/74) w grupie leczonej schematem dwudawkowym dalbawancyny oraz 100% (30/30) w grupie leku porównawczego.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedkładania wyników badań dotyczących dalbawancyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży chorujących na ABSSSI (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę dalbawancyny scharakteryzowano na podstawie danych u zdrowych ochotników, pacjentów i w szczególnych populacjach. Ogólnoustrojowe ekspozycje na dalbawancynę są proporcjonalne do dawki po podaniu pojedynczych dawek w zakresie od 140 mg do 1120 mg, co wskazuje na farmakokinetykę liniową dalbawancyny. Nie obserwowano kumulacji dalbawancyny po wielokrotnych infuzjach dożylnych podawanych raz w tygodniu przez okres do 8 tygodni (1000 mg

w dniu 1., następnie 500 mg raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni) u zdrowych dorosłych.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 372 (zakres 333 do 405) godzin. Farmakokinetykę dalbawancyny najlepiej jest opisywać przy wykorzystaniu modelu trójkompartamentowego (fazy dystrybucji α i β , a następnie końcowa faza eliminacji). Z tego względu, okres półtrwania w fazie dystrybucji ($t_{1/2\beta}$), który stanowi większość klinicznie istotnego profilu zależności stężenia od czasu, wynosił od 5 do 7 dni i jest zgodny z dawkowaniem raz na tydzień.

Szacowane parametry farmakokinetyczne dalbawancyny dla schematu z dwiema dawkami oraz schematu z dawką pojedynczą przedstawiono w Tabeli 2 poniżej.

Tabela 2. Średnie (SD) wartości parametrów farmakokinetycznych dalbawancyny u dorosłych w analizie populacji PK¹

Parametr	Schemat z dwiema dawkami ²	Schemat z dawką pojedynczą ³
$C_{\max}$ (mg/L)	Dzień 1.: 281 (52) Dzień 8.: 141 (26)	Dzień 1.: 411 (86)
$AUC_{0-Dzień\ 14}$ (mg•h/L)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

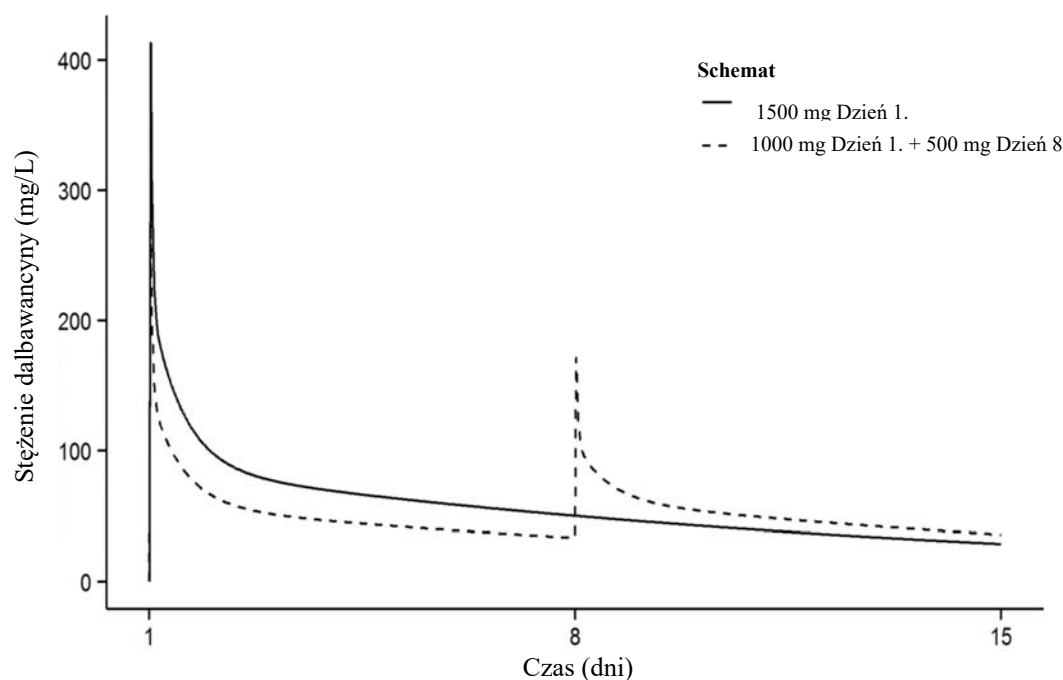
¹ Źródło: DAL-MS-01.

² 1000 mg w dniu 1. + 500 mg w dniu 8.; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.

³ 1500 mg; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.

Stężenia dalbawancyny w osoczu w zależności od czasu dla schematu z dwiema dawkami oraz schematu z dawką pojedynczą pokazano na Rysunku 1.

Rysunek 1. Stężenia dalbawancyny w osoczu w zależności od czasu u typowego pacjenta dorosłego z ABSSSI (symulacja z użyciem modelu farmakokinetyki populacyjnej) dla schematu z dawką pojedynczą i dwiema dawkami.



Dystrybucja

Klirens i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym są porównywalne u osób zdrowych i pacjentów z zakażeniem. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym była podobna do objętości płynu pozakomórkowego. Dalbawancyna wiąże się w sposób odwracalny z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminą.

Dalbawancyna wiąże się z białkami osocza w 93% i nie ulega to zmianom w zależności od stężenia produktu leczniczego, niewydolności nerek lub niewydolności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 1000 mg zdrowym ochotnikom, wartość AUC w płynie znajdującym się w pęcherzach na skórze wyniosła (dalbawancyna związana i niezwiązana) około 60% wartości AUC dla osocza w 7. dniu po podaniu dawki.

Metabolizm

Nie stwierdzono znaczącej ilości metabolitów w osoczu ludzkim. W moczu wykryto metabolity hydroksydalbawancynę i aglikon mannozyli ($< 25\%$ podanej dawki). Nie zidentyfikowano szlaków metabolicznych odpowiedzialnych za powstawanie tych metabolitów; niemniej, ze względu na stosunkowo niewielki udział metabolizmu w całkowitej eliminacji dalbawancyny, nie przewiduje się interakcji lek-lek w wyniku hamowania lub indukcji metabolizmu dalbawancyny.

Hydroksydalbawancyna i aglikon mannozyli wykazują znacznie mniejsze działanie przeciwbakteryjne w porównaniu z dalbawancyną.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg, u zdrowych osób średnio 19% do 30% podanej dawki dalbawancyny zostało wydalone z moczem w postaci dalbawancyny oraz 8% do 12% w postaci metabolitu - hydroksydalbawancyny. Około 20% podanej dawki zostało wydalone z kałem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę dalbawancyny oceniono u 28 osób dorosłych z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek oraz u 15 osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg lub 1000 mg dalbawancyny, średni klirens osoczowy (CL_T) zmniejszył się odpowiednio o 11%, 35% i 47% u osób z łagodnymi (CL_{CR} 50 – 79 mL/min), umiarkowanymi (CL_{CR} 30 - 49 mL/min) i ciężkimi ($CL_{CR} < 30$ mL/min) zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Średnia wartość AUC u osób z klirensem kreatyniny < 30 mL/min była około dwukrotnie większa.

Nie ustalono znaczenia klinicznego zmniejszenia średniego osoczowego CL_T oraz powiązanego zwiększenia $AUC_{0-\infty}$ obserwowanego w badaniach farmakokinetycznych dalbawancyny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Farmakokinetyka dalbawancyny u osób w schyłkowej fazie choroby nerek, które są regularnie poddawane dializie (3 razy w tygodniu), była podobna do farmakokinetyki u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, a mniej niż 6% podanej dawki było usuwane po 3-godzinnej hemodializie. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek znajdują się w punkcie 4.2.

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Przewidywana średnia wartość AUC w przypadku dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min/1,73 m²) była około 13-30% większa niż u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek leczonych taką samą dawką, na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę dalbawancyny oceniono u 17 osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i porównano z 9 osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Średnia wartość AUC nie uległa zmianie u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, niemniej u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC uległa zmniejszeniu odpowiednio o 28% i 31%. Przyczyna i kliniczne znaczenie zmniejszenia ekspozycji u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są znane. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w punkcie 4.2.

Płeć

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce dalbawancyny w zależności od płci ani u osób zdrowych, ani u osób z zakażeniami. Nie zaleca się dostosowania dawki w zależności od płci pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dalbawancyny nie ulega istotnym zmianom w zależności od wieku pacjenta; z tego powodu nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku (patrz punkt 4.2). Doświadczenie związane ze stosowaniem dalbawancyny u osób w podeszłym wieku jest ograniczone: w badaniach klinicznych fazy 2/3 wzięło udział 276 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w tym 173 otrzymało dalbawancynę. Do badań klinicznych włączono pacjentów w wieku do 93 lat.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dalbawancyny oceniono u 218 pacjentów pediatrycznych [w wieku od 4 dni do 17 lat, w tym u wcześniaków (wiek ciążowy 36 tygodni; $n=1$) i noworodków urodzonych w terminie (wiek ciążowy od 37 do 40 tygodnia; $n=6$)] z klirensiem kreatyniny $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ i powyżej. Dostępne dane są niewystarczające do oceny ekspozycji na dalbawancynę u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny mniejszym niż $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Na podstawie modelu można przewidywać, że wartość osoczowego $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ dla dalbawancyny u wcześniaków (wiek ciążowy od 26 do < 37 tygodni) wynosi około 60% wartości u pacjentów dorosłych.

Tabela 3. Symulowane średnie (SD) wartości parametrów farmakokinetycznych dla dalbawancyny u dzieci i młodzieży oraz dorosłych w analizie populacyjnej PK¹

Parametr	Wcześnieśnik	Noworodek urodzony w terminie	Młode niemowlę	Niemowlę	Kilkulatek	Dziecko	Młodzież	Dorosły
Zakres wieku	Wiek ciążowy 26 - < 37 tygodni	Urodzony - 1 miesiąc	1 miesiąc - < 3 miesiące	3 miesiące - < 2 lata	2 lata - < 6 lat	6 lat - < 12 lat	12 lat - < 18 Lat	≥ 18 lat
Dawka	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	1500 mg
C_{max} (mg/L)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
$\text{AUC}_{0-120\text{h}}$ (mg·h/L)	6620 (2000)	9000 (2900)	9080 (3000)	9490 (3100)	10200 (3200)	8870 (2900)	9060 (3100)	10800 (3200)

¹ Źródło: DAL-MS-02.

We wszystkich grupach wiekowych dzieci i młodzieży odsetek pacjentów osiągających wartości docelowe PK/PD, związane z aktywnością produktu leczniczego w warunkach *in vivo* wynosił 90% lub więcej dla wartości MIC do 0,125 mg/L.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dalbawancyny oceniono po codziennym podawaniu dożylnym szczurom i psom, przez okres do 3 miesięcy. Toksyczność zależna od dawki obejmowała badania chemiczne surowicy krwi i histologiczne potwierdzenie uszkodzeń nerek i wątroby, zmniejszenie wartości wyników czerwonych krwinek i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Tylko u psów, reakcje po infuzji obejmowały opuchnięcie i (lub) zaczerwienienie skóry (niezwiązane z miejscem wstrzyknięcia), bladość błon śluzowych, ślinotok, wymioty, sedację i umiarkowane zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi oraz zwiększenie częstości akcji serca, w zależności od wielkości dawki. Reakcje na infuzję były przemijające (ustępowały w ciągu 1 godziny po podaniu) i były przypisywane uwolnieniu histaminy. Profil toksyczności dalbawancyny u młodych szczurów był zgodny z profilem obserwowanym wcześniej u dorosłych szczurów, przy takich samych poziomach (mg/kg mc./dobę) dawki.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję, prowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały działania teratogennego. U szczurów, po ekspozycji około 3 razy większej od ekspozycji w warunkach klinicznych, zaobserwowano zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności embrionów, zmniejszenie wagi płodu, skostnienie szkieletu oraz zwiększoną umieralność po urodzeniu. U królików występowały poronienia w połączeniu z toksycznym działaniem na samice przy ekspozycji mniejszej niż po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego. Dalbawancyna nie wykazywała działania mutagennego ani klastogennego w zestawie badań genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Laktoza jednowodna

Kwas solny, stężony (do ustalenia pH=3,8-4,7)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH=3,8-4,7)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory zawierające chlorek sodu mogą powodować wytrącanie się osadu i nie wolno ich stosować do rekonstrukcji lub rozcieńczania (patrz punkt 6.6).

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub roztworami do wlewów dożylnych, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 30 miesięcy

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre zarówno w postaci koncentratu po rekonstrukcji, jak i rozcieńczonego roztworu, przez 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Całkowity czas przechowywania sporządzonego roztworu po rekonstrukcji do momentu jego podania nie powinien przekroczyć 48 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu przed użyciem

odpowiada użytkownik, a produktu nie może przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstrukcja/rozcieńczenie były przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania tego produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 50 mL, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej, z zielonym aluminiowym kapslem, wieczkiem z polipropylenu i uszczelnieniem w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Dalbavancin Reig Jofre należy rekonstruować w jałowej wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/mL (5%).

Fiolki produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre przeznaczone są do jednorazowego użycia.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczenia

Podczas rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre należy zastosować technikę aseptyczną.

1. Zawartość każdej fiolki należy zrekonstruować, dodając powoli 25 mL wody do wstrzykiwań.
2. **Nie wstrząsać.** W celu uniknięcia pienienia, należy powoli, na zmianę, delikatnie obracać i przekręcać fiolkę do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Rekonstrukcja może trwać do 5 minut.
3. Koncentrat w fiolce po rekonstrukcji zawiera 20 mg/mL dalbawancyny.
4. Po rekonstrukcji, koncentrat powinien być przezroczystym, bezbarwnym do żółtego roztworem, bez widocznych cząstek.
5. Koncentrat po rekonstrukcji należy rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/mL (5%).
6. W celu rozcieńczenia koncentratu po rekonstrukcji, należy przenieść odpowiednią objętość koncentratu o stężeniu 20 mg/mL z fiolki do worka do infuzji lub butelki zawierającej roztwór glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/mL (5%). Na przykład: 25 mL koncentratu zawiera 500 mg dalbawancyny.
7. Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie dalbawancyny w roztworze do infuzji powinno wynosić od 1 mg/mL do 5 mg/mL.
8. Roztwór do infuzji powinien być przezroczystym, bezbarwnym do żółtego roztworem, bez widocznych cząstek.
9. Jeżeli widoczne są cząstki stałe lub przebarwienia, roztwór należy wyrzucić.

Produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani roztworami do wlewów dożylnych. Roztwory zawierające chlorek sodu mogą powodować wytrącanie osadu i NIE wolno ich stosować do rekonstrukcji lub rozcieńczania produktu leczniczego.

Zgodność koncentratu produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre po rekonstrukcji potwierdzono jedynie z roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/mL (5%).

W razie używania wspólnej linii dożylniej do podawania produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre i innych produktów leczniczych, linię należy przepłukać 5% roztworem glukozy do infuzji, przed i po każdej infuzji produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku dzieci i młodzieży, dawka produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre będzie się różnić w zależności od wieku i masy ciała dziecka, maksymalna dawka to 1500 mg. Należy przenieść wymaganą dawkę roztworu dalbawancyny po rekonstytucji, obliczoną na podstawie masy ciała dziecka, z fiolki do worka do infuzji lub butelki zawierającej roztwór glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/mL (5%), zgodnie z instrukcjami powyżej. Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie dalbawancyny w roztworze powinno wynosić od 1 mg/mL do 5 mg/mL.

W Tabeli 4 poniżej podano informacje dotyczące przygotowania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu 2 mg/mL lub 5 mg/mL (wystarczające do większości scenariuszy) do podawania przez pompę strzykawkową, aby uzyskać dawkę 22,5 mg/kg masy ciała u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 12 miesięcy i masie ciała od 3 do 12 kg. Można przygotować alternatywne stężenia, ale stężenie końcowe dalbawancyny musi mieścić się w zakresie od 1 mg/mL do 5 mg/mL. W celu potwierdzenia obliczeń należy zapoznać się z Tabelą 4. Podane wartości są przybliżone. Należy pamiętać, że tabela NIE zawiera wszystkich możliwych obliczonych dawek dla każdej grupy wiekowej, ale może być wykorzystana do oszacowania przybliżonej objętości w celu weryfikacji obliczeń.

Tabela 4. Przygotowanie produktu leczniczego Dalbavancin Reig Jofre (końcowe stężenie roztworu do infuzji 2 mg/mL lub 5 mg/mL do podawania przez pompę strzykawkową) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 12 miesięcy (dawka 22,5 mg/kg mc.).

Waga pacjenta (kg)	Dawka (mg) do uzyskania 22,5 mg/kg mc.	Objętość roztworu dalbawancyny (20 mg/mL) po rekonstytucji do pobrania do fiolki (mL)	Objętość rozcieńczalnika, roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) do dodania w celu wymieszania (mL)	Końcowe stężenie dalbawancyny w roztworze do infuzji	Całkowita objętość podawana przez pompę strzykawkową (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

Usuwanie

Wszystkie porcje niewykorzystanego roztworu po rekonstytucji należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Reig Jofre Sp. z o.o.
ul. Ostródzka 74N
03-289 Warszawa
Polska
e-mail: biuro@reigjofre.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**