

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xydalba 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab dalbavantsiinhüdrokloriidi, mis vastab 500 mg dalbavantsiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 20 mg dalbavantsiini.

Lahjendatud infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon peab olema 1...5 mg/ml dalbavantsiini (vt lõik 6.6).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni kollakasvalge või kahvatukollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xydalba on näidustatud naha ja nahastruktuuride ägedate bakteriaalsete infektsioonide raviks täiskasvanutele ning lastele alates sünnist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ainete kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Dalbavantsiini soovitatav annus on 1500 mg, mis manustatakse kas annuses 1500 mg ühekordse infusioonina või annuses 1000 mg, millele järgneb nädal aega hiljem 500 mg annus (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed

Dalbavantsiini soovitatav annus on patsiendi vanusel ja kehakaalul põhinev ühekordne annus.

Dalbavantsiini annus lastel

Vanusevahemik	Annus (ühekordse annusega skeem)
Alates sünnist kuni 6 aasta vanuseni	22,5 mg/kg (maksimaalselt 1500 mg)
6 aastat kuni 18 aastat	18 mg/kg (maksimaalselt 1500 mg)

Erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $\geq 30 \dots 79$ ml/min) täiskasvanud patsientidel ja lastel ei ole vajalik. Annuse kohandamine ei ole vajalik täiskasvanud patsientidel, kes saavad regulaarselt plaanilist hemodialüüsi (3 korda nädalas), ja dalbavantsiini võib manustada hemodialüüsi aegadest sõltumatult.

Kroonilise neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min ja kes ei saa regulaarselt plaanilist hemodialüüsi, tuleb dalbavantsiini soovitatavat annust vähendada kas ühekordse infusioonina manustatava annuseni 1000 mg või annuseni 750 mg, millele järgneb nädal aega hiljem 375 mg annus (vt lõik 5.2).

Annuse kohandamise soovitamiseks 3 kuu kuni 18 aasta vanustel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30 ml/min/1,73 m², ning alla 3 kuu vanustel patsientidel neerukahjustusega, mida määratleti seerumi kreatiniinisaldusena ≥ 2 korda üle normi ülempiiri või uriinieritusena $< 0,5$ ml/kg/h või dialüüsi vajadusena, ei ole piisavalt teavet. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel dalbavantsiini annuse kohandamist ei soovitata. Ettevaatlik tuleb olla dalbavantsiini määramisel mõõduka või raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B või C) patsientidele, kuna puuduvad sobiva annuse kindlaks määramiseks vajalikud andmed (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosne

Xydalba tuleb enne 30-minutilise intravenoosse infusioonina manustamist manustamiskõlblikuks muuta ja seejärel tuleb seda täiendavalt lahjendada. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Dalbavantsiini manustamisel tuleb olla ettevaatlik teistele glükopeptiididele teadaolevalt ülitundlike patsientide puhul, kuna võib tekkida ristülitundlikkus. Kui dalbavantsiini vastu tekib allergiline reaktsioon, tuleb manustamine lõpetada ja alustada allergilise reaktsiooni vastu sobivat ravi.

Bakteriga *Clostridioides* (varem *Clostridium*) *difficile* seostatud kõhulahtisus

Antibakteriaalsete ainetega seostatud koliidist ja pseudomembranoossest koliidist on teatatud peaaegu kõigi antibiootikumide kasutamise korral ning raskusaste võib varieeruda kergest eluohtlikuni. Seega on oluline arvestada selle diagnoosi võimalusega patsientidel, kellel tekib dalbavantsiiniga ravi ajal või pärast ravi kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb kaaluda dalbavantsiini manustamise lõpetamist ja toetavate meetmete kasutamist koos bakteri *Clostridioides* (varem *Clostridium*) *difficile* vastu spetsiifilise ravimi manustamisega. Neid patsiente ei tohi kunagi ravida peristaltikat supresseerivate ravimitega.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Xydalba't manustatakse intravenoosse infusiooni teel infusiooni maksimaalse kestusega 30 minutit, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide riski. Antibakteriaalsete glükopeptiidide kiire intravenoosne infusioon võib põhjustada reaktsioone, sealhulgas ülakeha punetust, urtikaariat, sügelust ja/või löövet. Infusiooni peatamisel või aeglustamisel võivad need reaktsioonid taanduda.

Neerukahjustus

Teave dalbavantsiini efektiivsuse ja ohutuse kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <30 ml/min, on piiratud. Simulatsioonide alusel on annuse kohandamine vajalik kroonilise neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min ja kes ei saa regulaarselt hemodialüüsi (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Annuse kohandamise soovitamiseks 3 kuu kuni 18 aasta vanustel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30 ml/min/1,73 m², ning alla 3 kuu vanustel patsientidel neerukahjustusega, mida määratleti seerumi kreatiniinisaldusena ≥ 2 korda üle normi ülempiiri või uriinieritusena < 0,5 ml/kg/h või dialüüsi vajadusena, ei ole piisavalt teavet.

Segainfektsioonid

Gramnegatiivsete bakterite kahtlusega segainfektsioonide korral tuleb patsiente ravida ka ühe või mitme sobiva gramnegatiivsete bakterite vastase antibakteriaalse ainega (vt lõik 5.1).

Resistentsed organismid

Antibiootikumide kasutamine võib soodustada resistentsete mikroorganismide ülemäära kasvu. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, tuleb rakendada vastavaid meetmeid.

Kliiniliste andmete piirangud

Andmed dalbavantsiini enam kui kahe annuse (ühenädalase vahega) manustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud. Naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonide suuremates kliinilistes uuringutes olid ravitavate infektsioonide tüübid piiratud vaid tselluliidi/erüsipelase, abstsesside ja haavainfektsioonidega. Kogemused dalbavantsiini kasutamise kohta raske immuunpuudulikkusega patsientide ravis puuduvad.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro retseptorite sõeluuringu tulemused ei viita tõenäolistele koostoimetele teiste ravieesmärkidega ega kliiniliselt oluliste farmakodünaamiliste koostoimete võimalusele (vt lõik 5.1).

Kliinilisi ravimite koostoime uuringuid dalbavantsiiniga ei ole läbi viidud.

Teiste ravimite potentsiaalne mõju dalbavantsiini farmakokineetikale

Dalbavantsiini ei metaboliseeri CYP ensüümid *in vitro*, mistõttu ei ole tõenäoline, et koosmanustatavad CYP indutseerijad või inhibiitorid mõjutavad dalbavantsiini farmakokineetikat.

Ei ole teada, kas dalbavantsiin on hepaatiliste seondumis- ja väljavoolutransporterite substraat. Koosmanustamine nende transporterite inhibiitoritega võib suurendada dalbavantsiini ekspositsiooni. Sellised transporterite inhibiitorid on näiteks võimendatud proteaasi inhibiitorid, verapamiil, kvinidiin, itrakonasool, klaritromütsiin ja tsüklosporiin.

Dalbavantsiini potentsiaalne mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Dalbavantsiini ja CYP ensüümide vahendusel metaboliseeritavate ravimite koostoimete võimalus on eeldatavalt väike, kuna dalbavantsiin ei ole *in vitro* CYP ensüümide inhibiitor ega indutseerija. Andmed dalbavantsiini kui CYP2C8 inhibiitori kohta puuduvad.

Ei ole teada, kas dalbavantsiin on transporterite inhibiitor. Transporterite aktiivsuse inhibeerimise suhtes tundlike transporterite substraatide (nt statiinid ja digoksiin) ekspositsiooni suurenemist ei saa dalbavantsiiniga kombineerimisel välistada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dalbavantsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Xydalba't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui loodetav potentsiaalne kasu õigustab selgelt potentsiaalset riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas dalbavantsiin eritub rinnapiima. Dalbavantsiin eritub aga lakteerivate rottide piima ja võib erituda inimese rinnapiima. Dalbavantsiin ei imendu suu kaudu hästi; mõju imiku seedetrakti floorale või suufloorale ei saa aga välistada. Rinnaga toitmise katkestamine/jätkamine või ravi katkestamine/jätkamine Xydalba'ga, tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsetes on ilmnunud fertiilsuse vähenemine (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xydalba võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna vähesel arvul patsientidel on teatatud peeringlusest (vt lõik 4.8).

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

II/III faasi kliinilistes uuringutes said 2473 täiskasvanud patsienti dalbavantsiini, mis manustati kas annuses 1500 mg ühekordse infusioonina või annuses 1000 mg, millele üks nädal hiljem järgnes 500 mg annus. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 1\%$ dalbavantsiiniga ravitud patsientidest, olid iiveldus (2,4%), kõhulahtisus (1,9%) ja peavalu (1,3%) ning üldjuhul olid kerge või mõõduka raskusastmega.

Kõrvaltoimete tabel (tabel 1)

Dalbavantsiiniga läbi viidud II/III faasi kliinilistes uuringutes on kindlaks tehtud alljärgnevad kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Sageduskategooriad on määratletud järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 1.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		vulvovaginaalne seeninfektsioon, kuseteede infektsioon, seeninfektsioon, bakterist <i>Clostridioides</i> (varem <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> tingitud koliit, suuõõne kandidiaas	
Vere ja lümfisüsteemi häired		aneemia, trombotsütoos, eosinofiilia, leukopeenia, neutropeen	
Immuunsüsteemi häired			anafülaktoidne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		unetus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	düsgeusia, pearinglus	
Vaskulaarsed häired		punetus, flebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		köha	bronhospasm
Seedetrakti häired	iiveldus, kõhulahtisus	kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, ebamugavustunne kõhus, oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		sügelus, urtikaaria, lööve	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		vulvovaginaalne sügelus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		infusiooniga seotud reaktsioonid	
Uuringud		vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kusi happesisalduse suurenemine, kõrvalekalde maksafunktsiooni analüüsides, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, kehatemperatuuri tõus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Klassile omased kõrvaltoimed

Glükopeptiidide (vankomütsiini ja teikoplaniini) kasutamisega on seostatud ototoksilisust; samaaegset ravi ototoksilise ravimiga (nt aminoglükosiid) saavatel patsientidel võib olla risk suurem.

Lapsed

Dalbavantsiini ohutust hinnati ühes III faasi kliinilises uuringus, milles osales 169 last vanuses sünnist kuni 18 aasta vanuseni, kelle naha ja nahastruktuuride ägedaid bakteriaalseid infektsioone (või alla 3 kuu vanustel kinnitatud sepsist või selle kahtlust) raviti dalbavantsiiniga (91 patsienti raviti dalbavantsiini ühekordse annusega ja 78 patsienti, kes kõik olid 3 kuu vanused ja vanemad, raviti dalbavantsiini kaheannuselise raviskeemiga). Neist 169 lapsest 58 olid noorukid (12-aastased ja vanemad), 49 olid 6 aasta kuni 12 aasta vanused lapsed, 35 olid 2 aasta kuni 6 aasta vanused, 17 olid 3 kuu kuni alla 2 aasta vanused ja 10 olid alla 3 kuu vanused. Peale selle hinnati dalbavantsiini ühekordse annuse manustamist 8 patsiendil, kes olid alla 3 kuu vanused, I faasi avatud farmakokineetika uuringus. Neis kahes kliinilises uuringus kokku olid 18 last alla 3 kuu vanused, sealhulgas 3 enneaegsed ja 5 ajalised vastündinud. Dalbavantsiini ohutusega seotud leiud nendel lastel olid kokkuvõttes sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dalbavantsiini üleannustamise ravi kohta ei ole saadaval spetsiifilist teavet, kuna kliinilistes uuringutes ei ole annust piiravat toksilisust täheldatud. I faasi uuringutes on tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordseid annuseid kuni 1500 mg ja kumulatiivseid annuseid kuni 4500 mg kuni 8-nädalase perioodi jooksul ning toksilisuse sümptomeid ega kliiniliselt murettekitavaid laboratoorseid tulemusi ei kaasnenud. III faasi uuringutes manustati patsientidele ühekordseid annuseid kuni 1500 mg.

Dalbavantsiini üleannustamise ravi peab seisnema jälgimises ja üldiste toetavate meetmete kasutamises. Kuigi puuduvad andmed spetsiifiliselt hemodialüüsi kasutamise kohta üleannustamise raviks, tuleb tähelepanu pöörata sellele, et I faasi uuringus kõrvaldati neerukahjustusega patsientidel pärast 3-tunnist hemodialüüsi soovitatavast dalbavantsiini annusest vähem kui 6%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, antibakteriaalsed glükopeptiidid, ATC-kood: J01XA04.

Toimemehhanism

Dalbavantsiin on bakteritsiidne lipoglükopeptiid.

Selle toimemehhanism tundlike grampositiivsete bakterite suhtes hõlmab rakuseina sünteesi häirimist, seondudes loodava rakuseina peptidoglükanaani tüvipeptiidi terminaalse D-alanüül-D-alaniiniga ja takistades disahhariidsete alamüksuste ristseondumist (transpeptidatsiooni ja transglükosüülimist), mis viib bakteriraku surmani.

Resistentsusmehhanism

Kõik gramnegatiivsed bakterid on olemuslikult dalbavantsiinile resistentsed.

Resistentsust dalbavantsiinile *Staphylococcus* spp. ja *Enterococcus* spp. puhul vahendab VanA, mis on loodava rakuseina sihtpeptiidi modifitseerumist põhjustav genotüüp. *In vitro* uuringute alusel ei mõjuta dalbavantsiini aktiivsust muud vankomütsiini resistentsusgeenide klassid.

Dalbavantsiini minimaalsed inhibeervad kontsentratsioonid (MIK) on vankomütsiinile keskmiselt resistentsete stafülokokkide (VISA – *vancomycin-intermediate staphylococci*) puhul suuremad kui vankomütsiinile täielikult tundlike tüvede puhul. Kui dalbavantsiini suuremate minimaalsete inhibeervate kontsentratsioonidega isolaadid esindavad stabiilseid fenotüüpe ja on korrelatsioonis resistentsusega teiste glükopeptiidide suhtes, siis on tõenäoline mehhanism glükopeptiidi sihtmärkide arvu suurenemine kasvavas peptidoglükaanis.

Ristresistentsust dalbavantsiini ja teiste antibiootikumiklasside vahel *in vitro* uuringutes ei täheldatud. Resistentsus metitsilliinile ei mõjuta dalbavantsiini aktiivsust.

Koostoimed teiste antibakteriaalsete ainetega

In vitro uuringutes ei täheldatud antagonismi dalbavantsiini ja muude sageli kasutatavate antibiootikumide (st tsefepiim, tseftasidiim, tseftriaksoon, imipeneem, meropeneem, amikatsiin, astreonaam, tsiprofloksatsiin, piperatsilliin/tasobaktaam ja trimetoprim/sulfametoksasool) vahel, kui neid analüüsiti gramnegatiivsete patogeene 12 liigi suhtes (vt lõik 4.5).

Tundlikkustestide piirväärtused

Antimikroobse tundlikkuse testimise Euroopa komitee (EUCAST) on dalbavantsiini jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalne inhibeerv kontsentratsioon) tõlgendamise kriteeriumid, mis on esitatud aadressil: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokineetika/farmakodünaamika seos

Stafülokokkide vastane bakteritsiidne aktiivsus *in vitro* on ajast sõltuv dalbavantsiini selliste seerumi kontsentratsioonide juures, mis on sarnased inimestel soovitatava annusega saavutatavatega. Dalbavantsiini *in vivo* farmakokineetika/farmakodünaamika seost *S. aureus*'e puhul uuriti neutropeenilise infektsiooni loomudeliga. See dalbavantsiini antibakteriaalne aktiivsus näib olevat kõige paremini korrelatsioonis seondumata plasmakontsentratsiooni ja ajakõvera aluse pindala ning minimaalse inhibeerv kontsentratsiooni vahelise suhtega (*fAUC/MIC*).

Kliiniline efektiivsus kindlate patogeene suhtes

Efektiivsust on tõestatud kliinilistes uuringutes naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonide puhul loetletud patogeene vastu, mis olid dalbavantsiinile *in vitro* tundlikud:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Streptococcus agalactiae*;
- *Streptococcus dysgalactiae*;
- *Streptococcus anginosus*'e grupp (muu hulgas *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*).

Antibakteriaalne aktiivsus teiste oluliste patogeene suhtes

Kliinilist efektiivsust järgmiste patogeene suhtes ei ole tõestatud, kuid *in vitro* uuringud viitavad, et nad oleksid omandatud resistentsusmehhanismide puudumisel dalbavantsiinile tundlikud:

- G-rühma streptokokid;
- *Clostridium perfringens*;
- *Peptostreptococcus* spp.

Lapsed

Xydalba kasutamist hinnati naha ja nahastruktuuride ägeda bakteriaalsete infektsiooniga lastel vanuses sünnist kuni < 18 aastani või alla 3 kuu vanustel kinnitatud sepsise või selle kahtlusega lastel ühes III faasi avatud, randomiseeritud, võrdlusravimi kontrollrühmaga kliinilises uuringus. Uuringus osales 169 patsienti, keda raviti dalbavantsiini (91 patsienti raviti dalbavantsiini ühekordse annusega ja 78 patsienti, kes olid kõik 3 kuu vanused või vanemad, raviti dalbavantsiini kaheannuselise raviskeemiga), ja 30 patsienti, keda raviti võrdlusravimiga. Seitse kümnest alla 3 kuu vanusest patsiendist kaasati kinnitatud sepsise või selle kahtlusega. Esmane eesmärk oli hinnata dalbavantsiini ohutust ja taluvust ning teised eesmärgid olid hinnata efektiivsust ja farmakokineetikat. Efektiivsus oli kirjeldav tulemusnäitaja. Kliinilise paranemise osakaal järelkontrollivisiidil (mITT, muudetud ravikavatsuslik populatsioon) oli dalbavantsiini üheannuselises rühmas 95,2% (79/83), dalbavantsiini kaheannuselises rühmas 97,3% (72/74) ja võrdlusravimi rühmas 100% (30/30).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dalbavantsiini farmakokineetikat on hinnatud tervetel uuritavatel, patsientidel ja erirühmades. Dalbavantsiini süsteemne ekspositsioon on annusest sõltuv pärast ühekordseid annuseid vahemikus 140...1120 mg, mis osutab dalbavantsiini lineaarsele farmakokineetikale. Dalbavantsiini akumulatsiooni ei täheldatud pärast mitut intravenoosset infusiooni, mis manustati üks kord nädalas kuni 8 nädala jooksul (1000 mg 1. päeval ja seejärel kuni 7 üks kord nädalas manustatavat 500 mg annust) tervetele täiskasvanutele.

Keskmine lõpliku eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 372 (vahemikus 333...405) tundi. Dalbavantsiini farmakokineetikat kirjeldab kõige paremini kolmekambriline mudel (jaotusfaasid alfa ja beeta, millele järgneb lõpliku eritumise faas). Seega varieerus jaotumise poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$), mis moodustab suurema osa kliiniliselt olulisest kontsentratsiooni-aja profiilist, vahemikus 5...7 päeva ja on üks kord nädalas annustamise puhul järjepidev.

Hinnangulised dalbavantsiini farmakokineetilised parameetrid pärast kahe annuse ja ühe annuse režiimi on toodud allpool tabelis 2.

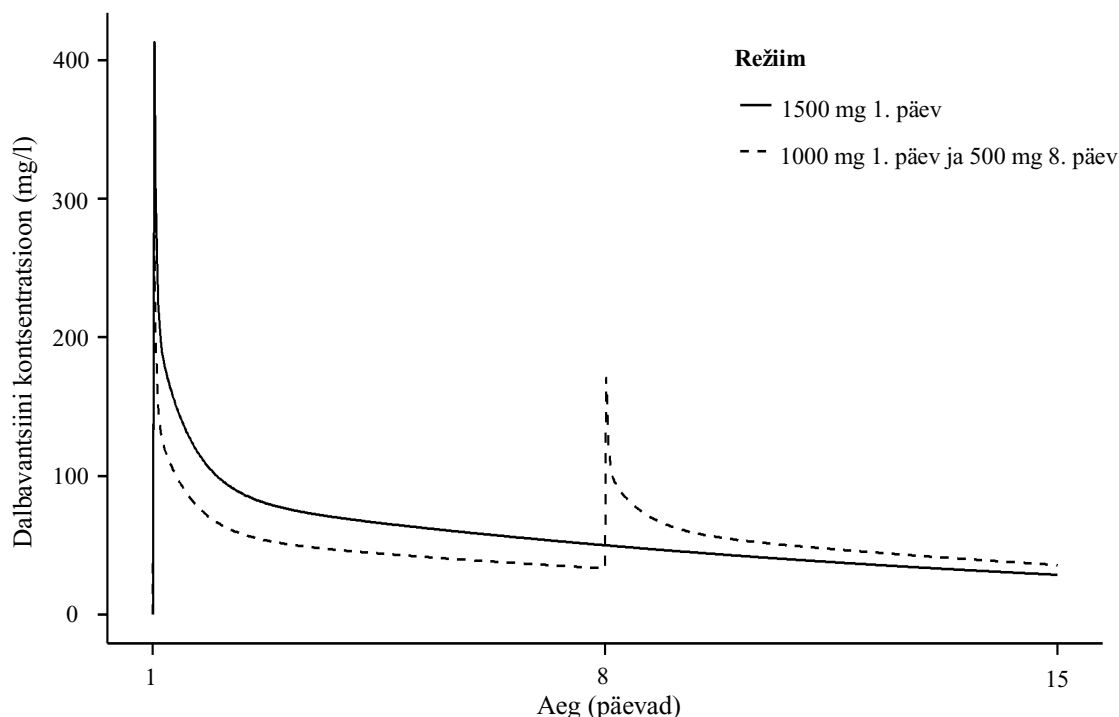
Tabel 2.

Keskmesid (standardhälve) dalbavantsiini farmakokineetilised parameetrid täiskasvanutel rahvastiku PK analüüsi kasutades¹		
Parameeter	Kahe annuse režiim²	Ühe annuse režiim³
C_{max} (mg/l)	1. päev: 281 (52) 8. päev: 141 (26)	1. päev: 411 (86)
$AUC_{0...14. \text{ päev}}$ (mg•h/l)	18 100 (4600)	20 300 (5300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

¹ Allikas: DAL-MS-01.
² 1000 mg 1. päeval + 500 mg 8. päeval; uuringus DUR001-303 osalenud isikud, kellel oli hinnatav PK proov.
³ 1500 mg; uuringus DUR001-303 osalenud isikud, kellel oli hinnatav PK proov.

Kontsentratsiooni-aja kõver plasmas dalbavantsiini kohta pärast kahe annuse ja ühe annuse režiimi on toodud joonisel 1.

Joonis 1. Dalbavantsiini kontsentratsioonid plasmas vs. aeg tüüpilisel naha ja nahaaluskoe ägedate bakteriaalsete infektsioonidega täiskasvanud patsiendil (simulatsioon populatsiooni farmakokineetika mudeli abil) ühe annusega ja kahe annusega ravirežiimi korral



Jaotumine

Kliirens ja jaotusruumala stabiilses olekus on tervetel uuringus osalejatel ning infektsioonidega patsientidel võrreldavad. Jaotusruumala stabiilses olekus oli sarnane rakuvälise vedeliku ruumalaga. Dalbavantsiin seondub pöördvalt inimese plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Dalbavantsiini plasmavalkudega seondumine on 93% ja see ei muutu ravimi kontsentratsioonist, neerupuudulikkusest ega maksapuudulikkusest olenevalt. Pärast ühekordset intravenooset 1000 mg annust tervetele vabatahtlikele moodustas AUC nahale tekkinud villi vedelikus (seotud ja seondumata dalbavantsiin) 7. päeval pärast annustamist ligikaudu 60% plasma AUC-st.

Biotransformatsioon

Metaboliite pole inimplasmas olulistes kogustes täheldatud. Metaboliite hüdroksüdalbavantsiini ja mannosüülaglükooni on tuvastatud uriinist (< 25% manustatud annusest). Nende metaboliitide produktsiooni eest vastutavaid ainevahetusradu pole kindlaks tehtud; metabolismi suhteliselt väikese osakaalu tõttu dalbavantsiini kogueritumises pole oodata ravimite koostoimeid dalbavantsiini metabolismi inhibeerimise ega indutseerimise tõttu. Hüdroksüdalbavantsiini ja mannosüülaglükooni antibakteriaalne aktiivsus on dalbavantsiiniga võrreldes oluliselt väiksem.

Eritumine

Pärast tervetele uuringus osalejatele ühekordse 1000 mg annuse manustamist eritus uriiniga manustatud dalbavantsiini annusest keskmiselt 19...33% dalbavantsiinina ja 8...12% metaboliidi hüdroksüdalbavantsiinina. Ligikaudu 20% manustatud annusest eritus roojaga.

Eirühmad

Neerukahjustus

Dalbavantsiini farmakokineetikat hinnati erineva neerukahjustuse astmega 28 täiskasvanud uuringus osalejatel ja 15 vastaval kontrollisikul, kelle neerufunktsioon oli normaalne. Pärast ühekordset 500 mg või 1000 mg dalbavantsiini annust aeglustus keskmine kliirens plasmast (CL_T) kerge (CL_{CR} 50...79 ml/min), mõõduka (CL_{CR} 30...49 ml/min) ja raske ($CL_{CR} < 30$ ml/min) neerukahjustusega uuringus osalejatel normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 11%, 35% ja 47%. Uuringus osalejatel, kellel oli kreatiniini kliirens < 30 ml/min, oli keskmine AUC ligikaudu 2 korda kiirem. Plasma CL_T keskmise aeglustumise ja sellega seotud $AUC_{0-\infty}$ suurenemise kliinilist olulisust nendes raske neerukahjustusega uuringus osalejatega läbi viidud dalbavantsiini farmakokineetika uuringutes ei ole kindlaks tehtud. Dalbavantsiini farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel, kes said regulaarselt plaanilist neerudialüüsi (3 korda nädalas), oli sarnane kerge kuni mõõduka neerukahjustusega uuringus osalejate omaga ning 3-tunnise hemodialüüsi järel oli kõrvaldatud vähem kui 6% manustatud annusest. Neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele annustamise juhised vt lõik 4.2.

Annuse kohandamise soovitamiseks 3 kuu kuni 18 aasta vanustel patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min/1,73 m² ei ole piisavalt andmeid. Alla 3 kuu vanused patsiendid neerukahjustusega, mida määratleti seerumi kreatiniinisaldusena ≥ 2 korda üle normi ülempiiri või uriinieritusena $< 0,5$ ml/kg/h või dialüüsi vajadusena, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Kliinilistesse uuringutesse kaasatud 18 lapsel vanuses alla 3 kuu oli normaliseeritud kreatiniini kliirensi vahemik (Schwartzi valemi järgi) 34 kuni 118 ml/min/1,73 m². Raske neerukahjustusega lastel farmakokineetika andmed puuduvad. Populatsiooni farmakokineetika mudeli kohaselt oli prognoositav dalbavantsiini keskmine AUC raske neerukahjustusega lastel ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) ligikaudu 13...30% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga lastel, keda raviti sama annusega.

Maksakahjustus

Dalbavantsiini farmakokineetikat hinnati 17 kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega uuringus osalejatel ning võrreldi 9 vastava terve uuringus osaleja omaga, kelle maksafunktsioon oli normaalne. Keskmine AUC kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel ei erinenud normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejate omast; mõõduka ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel vähenes aga keskmine AUC vastavalt 28% ja 31%. Ekspositsiooni vähenemise põhjus ja kliiniline olulisus mõõduka ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel ei ole teada. Maksakahjustusega patsientidele annustamise juhised vt lõik 4.2.

Sugu

Dalbavantsiini farmakokineetikas ei ole tervetel uuringus osalejatel ega infektsioonidega patsientidel täheldatud kliiniliselt olulisi sooga seotud erinevusi. Soovitused soost sõltuvaks annuse kohandamiseks puuduvad.

Eakad

Vanus ei mõjutanud dalbavantsiini farmakokineetikat olulisel määral, seega pole vanusest sõltuv annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2). Dalbavantsiini kasutamise kogemused eakatel on piiratud: II/III faasi kliinilistesse uuringutesse oli kaasatud $276 \geq 75$ -aastast patsienti, kellest 173 said dalbavantsiini. Kliinilistesse uuringutesse on kaasatud kuni 93-aastaseid patsiente.

Lapsed

Dalbavantsiini farmakokineetikat hinnati 219 lapsel [vanuses 4 päevast kuni 17 aastani, sealhulgas enneaegsetel vastsündinutel (loote vanus 32 kuni < 37 nädalat; $n = 3$) ja ajalistel vastsündinutel (loote vanus 37 kuni 40 nädalat; $n = 5$)]. Mudeli kohaselt oli dalbavantsiini prognoositav keskmine plasma AUC_{0-120h} enneaegsetel vastsündinutel sünni ajal (loote vanus 32 nädalat kuni < 37 nädalat) ligikaudu

62% täiskasvanud patsientide omast, kuid vanemate patsiendirühmade AUC_{0-120h} oli 84–96% täiskasvanud patsientide omast. Laste kõigis vanuserühmades oli farmakokineetika/farmakodünaamika sihtväärtused *in vivo* ravimi aktiivsuse suhtes saavutanud patsientide osakaal 90% või rohkem minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonidega kuni 0,5 mg/l.

Tabel 3.

Dalbavantsiini keskmised (standardhälve) modelleeritud farmakokineetilised parameetrid lastel ja täiskasvanutel, kasutades populatsiooni farmakokineetika analüüsi¹

Parameeter	Enneaegne vast-sündinu	Ajaline vast-sündinu	Noor imik	Imik	Väikelaps	Laps	Nooruk	Täiskasvanu
Vanusevahemik	Loote vanus 26 – < 37 nädalat	Sünd – 1 kuu	1 kuu – < 3 kuud	3 kuud – < 2 aastat	2 aastat – < 6 aastat	6 aastat – < 12 aastat	12 aastat – < 18 aastat	≥ 18 aastat
Annus	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)	228 (88)	305 (130)	305 (130)	306 (130)	303 (130)	258 (110)	250 (110)	417 (110)
AUC _{0-120h} (mg•h/l)	6480 (2000)	8930 (2900)	9040 (3000)	9470 (3100)	10 100 (3300)	8850 (2900)	9030 (3100)	10 500 (3100)

¹ Allikas: DAL-MS-03.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dalbavantsiini toksilisust rottidel ja koertel hinnati pärast üks kord ööpäevas intravenooset manustamist kuni 3 kuu jooksul. Annusest sõltuv toksilisus hõlmas seerumi analüüsidel põhinevat ja histoloogiliselt tõendatud neeru- ja maksakahjustust, erütrotsüütide parameetrite väärtuste vähenemist ja süstekoha ärritust. Ainult koertel täheldati annusest sõltuvaid infusioonireaktsioone, mida iseloomustasid naha turse ja/või punetus (mitte seotud süstekohaga), limaskestade kahvatus, süljeeritus, oksendamine, sedatsioon ning mõõdukas vererõhu langus ja pulsi kiirenemine. Need infusioonireaktsioonid olid mööduvad (taandusid 1 tunni jooksul pärast manustamist) ja nende põhjuseks peeti histamiini vabanemist. Dalbavantsiini toksilisusprofiil noortel rottidel oli sarnane sellele, mida eelnevalt täheldati täiskasvanud rottidel samade annuste juures (mg/kg/ööpäev).

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei viidanud teratogeensele toimele. Kliinilisest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suuremate ekspositsioonide korral vähenes rottidel fertiilsus ja suurenes embrüoletaalsuse esinemissagedus, vähenes loote kaal ja skeleti luustumine ning suurenes neonataalne suremus. Küülikutel katkes tiinus seoses emapoolse toksilisusega ekspositsioonidel, mis olid inimese terapeutilisest vahemikust väiksemad.

Pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud. Dalbavantsiin ei olnud mutageenne ega klastogeneenne *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse analüüsides.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Laktoosmonohüdraat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2. Sobimatus

Naatriumkloriidi lahused võivad põhjustada sadestumist ja neid ei tohi manustamiskõlblikuks muutmisel ega lahjendamisel kasutada (vt lõik 6.6).

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimite ega intravenoossete lahustega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kuiv pulber: 4 aastat

Xydalba kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud nii manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi kui ka lahjendatud lahuse korral 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Kogu kasutusaegne stabiilsus manustamiskõlblikuks muutmisest kuni manustamiseni ei tohi ületada 48 tundi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ühekordselt kasutatav 48 ml I tüüpi klaasviaal elastomeerse punnkorgi ja roheline eemaldatava kattega.

Üks pakend sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Xydalba tuleb manustamiskõlblikuks muuta steriilse süsteveega ja seejärel lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega.

Xydalba viaalid on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised

Xydalba manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

1. Iga viaali sisu tuleb lahustada, lisades aeglaselt 25 ml süstevett.
2. **Mitte loksutada.** Vahu tekke vältimiseks tuleb viaali vaheldumisi õrnalt keerutada ja ümber pöörata, kuni sisu on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muutmise aeg võib olla kuni 5 minutit.
3. Viaalis sisalduv manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat sisaldab 20 mg/ml dalbavantsiini.
4. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat peab olema läbipaistev, värvitu kuni kollane lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi.
5. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi tuleb täiendavalt lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega.
6. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi lahjendamiseks tuleb sobiv kogus 20 mg/ml kontsentradi teisaldada viaalist intravenoossesse kotti või pudelisse, kus on 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust. Näide: 25 ml kontsentradi sisaldab 500 mg dalbavantsiini.
7. Pärast lahjendamist peab dalbavantsiini lõplik kontsentratsioon infusioonilahuses olema 1...5 mg/ml dalbavantsiini.
8. Infusioonilahus peab olema läbipaistev, värvitu kuni kollane lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi.

9. Osakeste või värvimuutuse täheldamisel tuleb lahus ära visata.

Xydalba't ei tohi segada teiste ravimite ega intravenoossete lahustega. Naatriumkloriidi sisaldavad lahused võivad põhjustada sadestumist ja neid EI TOHI manustamiskõlblikuks muuta ega lahjendamisel kasutada. Xydalba kontsentradi sobivus on kindlaks tehtud vaid 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega.

Kui ühist intravenoosset voolikut kasutatakse lisaks Xydalbale ka teiste ravimpreparaatide manustamiseks, tuleb voolikut enne ja pärast Xydalba iga infusiooni loputada 5% glükoosi infusioonilahusega.

Kasutamine lastel

Lastel sõltub Xydalba annus lapse vanusest ja kehakaalust ning maksimaalne annus on 1500 mg. Manustamiskõlblikuks muudetud dalbavantsiini lahuse vajalik annus lapse kehakaalu põhjal tuleb kanda eeltoodud juhiste kohaselt viaalist intravenoosse lahuse kotti või pudelisse, mis sisaldab 50 mg/ml (5 %) glükoosi infusioonilahust. Lahjendatud lahuse lõplik dalbavantsiini kontsentratsioon peab olema 1 kuni 5 mg/ml.

Allpool tabelis 4 on esitatud teave infusioonilahuse valmistamiseks lõpliku kontsentratsiooniga 2 mg/ml või 5 mg/ml (mis on enamikul juhtudel piisav), manustamiseks süstlapumbaga, et saavutada lastel alates sünnist kuni 12 kuu vanuseni kehakaaluga 1 kuni 12 kg annus 22,5 mg/kg. Võib valmistada ka alternatiivsete kontsentratsioonidega lahuseid, kuid dalbavantsiini lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 kuni 5 mg/ml. Arvutuste kinnitamiseks vt tabelit 4. Esitatud väärtused on ligikaudsed. Pange tähele, et see tabel EI sisalda kõiki võimalikke igale vanuserühmale arvutatud annuseid, kuid seda võib kasutada ligikaudse mahu hindamiseks arvutuse kontrollimiseks.

Tabel 4. Xydalba ettevalmistamine (süstlapumbaga manustatava infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon 2 mg/ml või 5 mg/ml) lastel alates sünnist kuni 12 kuu vanuseni (annus 22,5 mg/kg)

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (mg) 22,5 mg/kg saavutamiseks	Viaalist väljatõmmatava manustamiskõlblikuks muudetud dalbavantsiini lahuse maht (20 mg/ml) (ml)	Lahjendi, 50 mg/ml (5%) glükoosilahuse maht juurdesegamiseks (ml)	Dalbavantsiini infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon	Süstlapumbaga annustatav maht kokku (ml)
1	22,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	11,3
2	45,0				22,5
3	67,5				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

Hävitamine

Visake ära kogu kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/986/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. veebruar 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 5. detsember 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress:

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xydalba 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
dalbavantsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab dalbavantsiinhüdrokloriidi, mis vastab 500 mg dalbavantsiinile.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 20 mg dalbavantsiini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumhüdroksiid ja/või vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne manustamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/986/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xydalba 500 mg kontsentradi pulber
dalbavantsiin
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

AbbVie (logona)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xydalba 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber dalbavantsiin

Enne kui teile seda ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xydalba ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Xydalba't manustatakse
3. Kuidas teile Xydalba't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xydalba't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xydalba ja milleks seda kasutatakse

Xydalba sisaldab toimeainet dalbavantsiini, mis on glükopeptiidide rühma kuuluv **antibiootikum**.

Xydalba't kasutatakse **naha või nahaaluskoe infektsioonide** ravimiseks **täiskasvanutel ja lastel sünnist alates**.

Xydalba toimetel hävivad teatud bakterid, kes võivad põhjustada tõsiseid infektsioone. Ravim hävitab neid baktereid, takistades bakterite rakuseinte moodustumist.

Kui teie infektsiooni põhjustavad ka teised bakterid, võib teie arst otsustada ravida teid lisaks Xydalba'le ka teiste antibiootikumidega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Xydalba't manustatakse

Xydalba't ei tohi kasutada, kui olete dalbavantsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile Xydalba't manustatakse, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega järgmistel juhtudel:

- kui teil on või on olnud **probleeme neerudega**. Sõltuvalt teie vanusest ja neerude seisundist võib arst teie annust vähendada;
- kui teil on **kõhulahtisus** või on varasemalt olnud antibiootikumravi ajal kõhulahtisus;
- kui te olete **allergiline** teiste antibiootikumide, näiteks vankomütsiini või teikoplaniini suhtes.

Kõhulahtisus ravi ajal või pärast ravi

Kui teil tekib **ravi ajal** või **pärast ravi kõhulahtisus**, teatage sellest **viivitamatult** oma arstile. Ärge võtke kõhulahtisuse vastu ühtki ravimit enne esmalt arstiga nõu pidamata.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Seda tüüpi antibiootikumide veenisisene infusioon võib põhjustada ülakeha punetust, nõgestõbe, sügelust ja/või nahalöövet. Kui teil tekivad seda tüüpi reaktsioonid, võib arst otsustada infusiooni lõpetada või selle kiirust vähendada.

Teised infektsioonid

Antibiootikumide kasutamisel võib mõnikord tekkida uus ja teistsugune infektsioon. Kui see juhtub, teatage sellest oma arstile, kes otsustab, mida teha.

Muud ravimid ja Xydalba

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Xydalba't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik, sest ei ole teada, milline võib olla selle toime sündimata lapsele. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teatage sellest enne selle ravimi kasutamist oma arstile. Teete koos oma arstiga otsuse, kas kasutada Xydalba't.

Ei ole teada, kas Xydalba eritub rinnapiima. Enne lapse imetamist pidage nõu oma arstiga. Teete koos oma arstiga otsuse, kas kasutada Xydalba't. Xydalba kasutamise ajal ei tohi te imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xydalba võib põhjustada pearinglust. Olge pärast selle ravimi manustamist autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik.

Xydalba sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas teile Xydalba't manustatakse

Xydalba't manustab teile arst või meditsiiniõde.

- **Täiskasvanud:** Xydalba't manustatakse 1500 mg ühekordse annusena või kahe annusena, mille vahele jääb üks nädal: 1000 mg 1. päeval ja 500 mg 8. päeval.
- **Lapsed ja noorukid vanuses 6 aastast kuni alla 18 aastani:** Xydalba't manustatakse ühekordse annusena 18 mg/kg (maksimaalselt 1500 mg).
- **Imikud ja lapsed alates sünnist kuni alla 6 aastani:** Xydalba't manustatakse ühekordse annusena 22,5 mg/kg (maksimaalselt 1500 mg).

Arst arvutab annuse lastele alates sünnist kuni alla 18 aastani lapse vanuse ja kehakaalu põhjal.

Teile manustatakse Xydalba't 30 minuti jooksul tilgutiga veeni kaudu (intravenoosselt) otse vereringesse.

Kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Kui teil on krooniline neeruhaigus, võib teie arst otsustada teie annust vähendada. Xydalba kasutamise soovitamiseks krooniliste neeruhaigustega lastel ei ole piisavalt teavet.

Kui teile manustatakse Xydalba't rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et teile võib olla manustatud liiga palju Xydalba't, teatage sellest viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele.

Kui Xydalba annus jääb vahele

Kui olete mures, et 2. annus võis vahele jääda, teatage sellest viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mõni alljärgnevatest sümptomitest – võite vajada kohest meditsiinilist abi:

- **huulte, näo, kõri või keele äkiline turse; raske lööve; sügelus; pitsitustunne kurgus; vererõhu langus; neelamis- ja/või hingamisraskused.** Need võivad olla ülitundlikkusreaktsiooni sümptomid, mis võivad olla eluohtlikud. Selline raske reaktsioon on harv kõrvaltoime. See võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st.
- **Kõhuvalu ja/või vesine kõhulahtisus.** Need sümptomid võivad muutuda rasketeks või jääda püsima ning väljaheide võib sisaldada verd või lima. Need võivad viidata sooleinfektsioonile. Sellisel juhul **ei tohi** te võtta ravimeid, mis sooletegevuse peatavad või seda aeglustavad. Sooleinfektsioon on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime. See võib esineda kuni ühel inimesel 100-st.
- **Kuulmishäired.** Sellest on kõrvaltoimena teatatud teise sarnase ravimi kasutamisel. Esinemissagedus ei ole teada. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Xydalba kasutamisel teatatud teised kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Kui teil tekib ükskõik mõni alljärgnevatest kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Sage – võib esineda kuni ühel inimesel 10-st:

- peavalu
- iiveldus
- kõhulahtisus

Aeg-ajalt – võib esineda kuni ühel inimesel 100-st:

- tupeinfektsioonid, seeninfektsioonid, soor suus
- kuseteede infektsioonid
- aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine), vereliistakute suur arv (trombotsütoos), vere valgeliblede eosinofiilide arvu suurenemine (eosinofiilia), muud tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia, neutropeenid)
- kõrvalekalded muudes vereanalüüsides
- söögiisu vähenemine
- magamisraskused
- pearinglus

- maitsetundlikkuse muutus
- pindmiste veenide põletik ja turse, punetus
- köha
- valu ja ebamugavustunne kõhus, seedehäired, kõhukinnisus
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
- aluselise fosfataasi (organismis leiduva ensüümi) aktiivsuse suurenemine
- sügelus, lööve
- genitaalide sügelus (naistel)
- valu, punetus või turse infusioonikohas
- kuumahood
- gammaglutamüüli transferaasi (maksas ja muudes kudedes toodetava ensüümi) aktiivsuse suurenemine veres
- lööve
- oksendamine

Harv – võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st:

- hingamisraskused (bronhospasm)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib **ükskõik milline kõrvaltoime**, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xydalba't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi, kui seda hoitakse avamata originaalpakendis.

Ettevalmistatud Xydalba infusioonilahust ei tohi kasutada, kui lahuses on osakesi või kui see on hägune.

Xydalba on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xydalba sisaldab

- Toimeaine on dalbavantsiin. Üks viaal sisaldab dalbavantsiinhüdrokloriidi, mis vastab 500 mg dalbavantsiinile.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), laktoosmonohüdraat, vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid (ainult pH reguleerimiseks).

Kuidas Xydalba välja näeb ja pakendi sisu

Xydalba infusioonilahuse kontsentradi pulber on roheline eemaldatava kattega 48 ml klaasviaalis. Viaal sisaldab valget kuni valkjat kuni kahvatukollast pulbrit. See on saadaval 1 viaali sisaldavates pakendites.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

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

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Country Armagh BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Анджелини Фарма България ЕООД
Тел.: +359 2 9751395
office@angelini.bg

Luxembourg/Luxemburg

Amdipharm Ltd
Tél/Tel: +352 27861461
medicalinformation@advanzpharma.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Abcur AB
Sverige
Tlf: +45 8082 6022
medicalinformation@advanzpharma.com

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Amdipharm Ltd
Tel: +31 (0)20 808 32 06
medicalinformation@advanzpharma.com

Eesti

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

Norge

Abcur AB
Sverige
Tlf: +47 800 16 689
medicalinformation@advanzpharma.com

Ελλάδα

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

España

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.
Tel: + 34 93 253 45 00

France

Advanz Pharma SAS
Tél: +33 (0)1 77 68 89 17
medicalinformation@advanzpharma.com

Hrvatska

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

Ireland

Correvio
Tel: +352 1800 851 119
medicalinformation@advanzpharma.com

Ísland

Abcur AB
Svíþjóð
Sími: +46 20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Italia

Angelini Pharma S.p.A
Tel: +39 06 780531

Κύπρος

ANGELINI PHARMA HELLAS A.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Latvija

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

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH
Tel: + 43 5 9606 0
office@angelini.at

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 70 28 200
angelini@angelini.pl

Portugal

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

România

Angelini Pharmaceuticals România SRL
Tel: + 40 21 331 6767
office@angelini.ro

Slovenija

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

Slovenská republika

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.
Tel: + 421 2 59 207 320
office@angelini.sk

Suomi/Finland

Abcur AB
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +358 800 416231
medicalinformation@advanzpharma.com

Sverige

Abcur AB
Sverige
Tel: +46 (0)20 088 02 36
medicalinformation@advanzpharma.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis! Enne ravimipreparaadi määramist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Xydalba tuleb manustamiskõlblikuks muuta steriilse süsteveega ja seejärel lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega.

Xydalba viaalid on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised

Xydalba manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

1. Iga viaali sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks, lisades aeglaselt 25 ml süstevett.
2. **Mitte loksutada.** Vahu tekke vältimiseks, tuleb viaali vaheldumisi õrnalt keerutada ja ümber pöörata, kuni sisu on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muutmiseks võib kuluda kuni 5 minutit.
3. Viaalis sisalduv manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat sisaldab 20 mg/ml dalbavantsiini.
4. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat peab olema läbipaistev, värvitu kuni kollane lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi.
5. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati tuleb täiendavalt lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega.
6. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraadi lahjendamiseks tuleb sobiv kogus 20 mg/ml kontsentraati teisaldada viaalist intravenoosesse kotti või pudelisse, kus on 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust. Näide: 25 ml kontsentraati sisaldab 500 mg dalbavantsiini.
7. Pärast lahjendamist peab dalbavantsiini lõplik kontsentratsioon infusioonilahuses olema 1...5 mg/ml dalbavantsiini.
8. Infusioonilahus peab olema läbipaistev, värvitu kuni kollane lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi.
9. Osakeste või värvimuutuse täheldamisel tuleb lahus ära visata.

Ravimit Xydalba ei tohi segada teiste ravimite ega intravenoossete lahustega. Naatriumkloriidi sisaldavad lahused võivad põhjustada sadestumist ja neid EI tohi manustamiskõlblikuks muutmisel ega lahjendamisel kasutada. Manustamiskõlblikuks muudetud Xydalba kontsentraadi sobivus on kindlaks tehtud vaid 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega.

Kui ühist intravenoosset voolikut kasutatakse lisaks Xydalbale ka teiste ravimipreparaatide manustamiseks, tuleb voolikut enne ja pärast iga Xydalba infusiooni loputada 5% glükoosi infusioonilahusega.

Kasutamine lastel

Lastel sõltub Xydalba annus lapse vanusest ja kehakaalust ning maksimaalne annus on 1500 mg. Manustamiskõlblikuks muudetud dalbavantsiini lahuse vajalik annus lapse kehakaalu põhjal tuleb kanda eeltoodud juhiste kohaselt viaalist intravenoosse lahuse kotti või pudelisse, mis sisaldab 50 mg/ml (5 %) glükoosi infusioonilahust. Lahjendatud lahuse lõplik dalbavantsiini kontsentratsioon peab olema 1 kuni 5 mg/ml.

Allpool tabelis 1 on esitatud teave infusioonilahuse valmistamiseks lõpliku kontsentratsiooniga 2 mg/ml või 5 mg/ml (mis on enamikul juhtudel piisav), manustamiseks süstlapumbaga, et saavutada lastele alates sünnist kuni 12 kuu vanuseni kehakaaluga 1 kuni 12 kg annus 22,5 mg/kg. Võib valmistada ka alternatiivsete kontsentratsioonidega lahuseid, kuid dalbavantsiini lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 kuni 5 mg/ml. Arvutuste kinnitamiseks vt tabelit 1. Esitatud väärtused on ligikaudsed. Pange tähele, et see tabel EI sisalda kõiki võimalikke igale vanuserühmale arvutatud annuseid, kuid seda võib kasutada ligikaudse mahu hindamiseks arvutuse kontrollimiseks.

Tabel 1. Xydalba ettevalmistamine (süstlapumbaga manustatava infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon 2 mg/ml või 5 mg/ml) lastel alates sünnist kuni 12 kuu vanuseni (annus 22,5 mg/kg)

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (mg) 22,5 mg/kg saavutamiseks	Viaalist väljatõmmatava manustamiskõlblikuks muudetud dalbavantsiini lahuse maht (20 mg/ml) (ml)	Lahjendi, 50 mg/ml (5%) glükoosilahuse maht juurdesegamiseks (ml)	Dalbavantsiini infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon	Süstlapumbaga annustatav maht kokku (ml)
1	22,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	11,3
2	45,0				22,5
3	67,5				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

Hävitamine

Visake ära kogu kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.