

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dalbavancin Adalvo 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje dalbavancínium-chlorid zodpovedajúci 500 mg dalbavancínu.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml koncentráту 20 mg dalbavancínu.

Zriedený infúzny roztok musí mať konečnú koncentráciu od 1 do 5 mg/ml dalbavancínu (pozri časť 6.6).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely, sivobiely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dalbavancin Adalvo je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 3 mesiacov a starším na liečbu akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Je potrebné venovať pozornosť oficiálnym pokynom pre správne používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka dalbavancínu je 1 500 mg podávaná buď ako jednorazová infúzia 1 500 mg, alebo ako dávka 1 000 mg v prvom týždni a 500 mg v nasledujúcom týždni (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov

Odporúčaná dávka dalbavancínu je jednorazová dávka 18 mg/kg (maximálne 1 500 mg).

Dojčatá a deti vo veku od 3 mesiacov do menej ako 6 rokov

Odporúčaná dávka dalbavancínu je jednorazová dávka 22,5 mg/kg (maximálne 1 500 mg).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 až 79 ml/min) nie sú potrebné úpravy dávky. U dospelých pacientov pravidelne podstupujúcich hemodialýzu (3-krát do týždňa) nie sú potrebné úpravy dávky a dalbavancín sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie hemodialýzy.

U dospelých pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, u ktorých je klírens kreatinínu < 30 ml/min a ktorí pravidelne nepodstupujú hemodialýzu, sa odporúčaná dávka zníži buď na $1\,000$ mg a podá sa ako jednorazová infúzia, alebo na 750 mg v prvom týždni a 375 mg v nasledujúcom týždni (pozri časť 5.2).

Nie je k dispozícii dostatok informácií týkajúcich sa úpravy odporúčanej dávky pre pacientov mladších ako 18 rokov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min/ $1,73$ m². Aktuálne dostupné informácie sú opísané v časti 5.2, nie je však možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) sa neodporúča žiadna úprava dávky dalbavancínu. Pri predpisovaní dalbavancínu pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B a C) je potrebná opatrnosť, keďže k dispozícii nie sú žiadne údaje na stanovenie vhodného dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dalbavancínu u detí vo veku < 3 mesiace neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú stanoviť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie

Dalbavancin Adalvo sa musí pred podaním intravenózne infúzie, trvajúcej najmenej 30 minút, rekonstituovať a následne ďalej zriediť. Pokyny na rekonstitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Dalbavancín sa má podávať s opatrnosťou pacientom so známou precitlivosťou na iné glykopeptidy, pretože môže dôjsť ku skríženej precitlivosti. Ak sa vyskytne alergická reakcia na dalbavancín, je potrebné podávanie prerušiť a začať vhodnú liečbu alergickej reakcie.

Hnačka vyvolaná *Clostridioides* (predtým *Clostridium*) *difficile*

Výskyt kolitídy súvisiacej s antibakteriálnymi látkami a pseudomembranóznej kolitídy bol hlásený v súvislosti s použitím takmer všetkých antibiotík a môže sa vyskytovať v rozsahu od mierneho až po život ohrozujúci stav. Preto je potrebné vziať do úvahy túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka počas používania dalbavancínu alebo následne po jeho používaní (pozri časť 4.8). V takom prípade sa má zvážiť prerušenie podávania dalbavancínu a použitie podporných opatrení spolu s podaním špecifickej liečby proti *Clostridioides* (predtým *Clostridium*) *difficile*. Títo pacienti nesmú byť nikdy liečení liekmi, ktoré potláčajú peristaltiku.

Reakcie súvisiace s infúziou

Dalbavancin Adalvo sa má podávať ako intravenózna infúzia, pričom celkový čas podávania infúzie má byť 30 minút, aby sa minimalizovalo riziko reakcií súvisiacich s infúziou. Rýchla intravenózna infúzia glykopeptidových antibiotík môže spôsobiť reakcie vrátane sčervenania hornej časti tela,

žihľavky, svrbenia a/alebo vyrážky. Zastavenie alebo spomalenie infúzie môže mať za následok vymiznutie týchto reakcií.

Porucha funkcie obličiek

Informácie o účinnosti a bezpečnosti dalbavancínu u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sú obmedzené. Na základe simulácií je úprava dávky potrebná u dospelých pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, ktorých klírens kreatinínu je < 30 ml/min a ktorí nepodstupujú pravidelnú hemodialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2). Nie je k dispozícii dostatok informácií týkajúcich sa úpravy odporúčanej dávky pre pacientov mladších ako 18 rokov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m².

Zmiešané infekcie

V prípade zmiešaných infekcií s podozrením na prítomnosť gramnegatívnych baktérií, je potrebné pacientov liečiť aj vhodnými antibakteriálnymi látkami, ktoré sú účinné na gramnegatívne baktérie (pozri časť 5.1).

Rezistentné mikroorganizmy

Používanie antibiotík môže viesť k premnoženiu rezistentných (necitlivých) mikroorganizmov. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Obmedzené množstvo klinických údajov

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti dalbavancínu v prípade, že sú podané viac ako dve dávky (s odstupom jedného týždňa). V hlavných skúšaniach ABSSSI boli typy liečených infekcií obmedzené iba na celulitídu/eryzipel (ružu), abscesy a infekcie rán. Nie sú skúsenosti s dalbavancínom v liečbe pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Výsledky receptorovej skriningovej štúdie *in vitro* nenaznačujú pravdepodobnosť interakcie s inými terapeutickými cieľmi alebo potenciál pre klinicky významné farmakodynamické interakcie (pozri časť 5.1).

Klinické štúdie ohľadom liekových interakcií dalbavancínu sa neuskutočnili.

Potenciálne účinky iných liekov na farmakokinetiku dalbavancínu

Dalbavancín nie je metabolizovaný CYP enzýmami *in vitro*, preto súbežné podávanie induktorov alebo inhibítorov CYP s veľkou pravdepodobnosťou neovplyvňuje farmakokinetiku dalbavancínu.

Nie je známe, či je dalbavancín substrátom pre pečenné vychytávanie a efluxné transportéry. Súbežné podávanie s inhibítormi týchto transportérov môže zvýšiť expozíciu dalbavancínu. Príkladmi takýchto inhibítorov transportérov sú posilnené inhibítory proteázy, verapamil, chinidín, itraconazol, klaritromycín a cyklosporín.

Potenciálne účinky dalbavancínu na farmakokinetiku iných liekov

Očakáva sa nízky interakčný potenciál dalbavancínu na liečivá metabolizované CYP enzýmami, pretože toto liečivo nie je ani inhibítor, ani induktor CYP enzýmov *in vitro*. K dispozícii nie sú žiadne údaje o dalbavancíne ako o inhibítore CYP2C8.

Nie je známe, či je dalbavancín inhibítorom transportérov. Zvýšená expozícia transportným substrátom citlivým na inhibovanie aktivitu transportéru, ako sú statíny a digoxín, sa v kombinácii s dalbavancínom nedá vylúčiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití dalbavancínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dalbavancin Adalvo sa neodporúča používať počas gravidity, ak potenciálny očakávaný prínos jednoznačne neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dalbavancín vylučuje do ľudského mlieka. Dalbavancín sa však vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov a je možné, že sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Dalbavancín sa po perorálnom podaní dostatočne nevstrebáva; nie je však možné vylúčiť vplyv na gastrointestinálnu flóru alebo ústnu flóru dojčeného dieťaťa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Dalbavancinom Adalvo sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali zníženú fertilitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dalbavancin Adalvo môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože u malého počtu pacientov sa hlásili závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách fázy 2/3 bol dalbavancín podávaný 2 473 dospelým pacientom buď ako jednorazová infúzia 1 500 mg, alebo ako 1 000 mg, po ktorej o týždeň neskôr nasledovala dávka 500 mg. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli u ≥ 1 % pacientov liečených dalbavancínom, boli nevoľnosť (2,4 %), hnačka (1,9 %) a bolesť hlavy (1,3 %) a boli vo všeobecnosti mierne alebo stredne závažné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (Tabuľka 1)

V klinických skúšaní fázy 2/3 s dalbavancínom sa zistili nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu sú zoradené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabuľka 1. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy		vulvovaginálna mykotická infekcia, infekcia močových ciest, plesňová infekcia, kolitída spôsobená <i>Clostridioides</i> (predtým <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , kandidóza ústnej dutiny	
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, trombocytóza, eozinofília, leukopénia, neutropénia	
Poruchy imunitného systému			anafylaktoidná reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	

Psychické poruchy		nespavosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	dysgeúzia, závraty	
Poruchy ciev		sčervenanie, flebitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, hnačka	zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, abdominálny diskomfort, vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, žihľavka, vyrážka	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálne svrbenie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		reakcie súvisiace s infúziou	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, abnormálne výsledky testov funkcie pečene, zvýšené hladiny transamináz, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšený počet krvných doštičiek, zvýšená telesná teplota, zvýšené hladiny hepatálnych enzýmov, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	

Popis vybraných nežiaducich reakcií*Skupinové nežiaduce reakcie*

S použitím glykopeptidov (vankomycín a teikoplanín) sa spája ototoxicita; pacienti, ktorí sú súbežne liečení ototoxickým liečivom, ako je aminoglykozid, môžu mať zvýšené riziko ototoxicity.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť dalbavancínu bola hodnotená v jednom klinickom skúšaní fázy 3, ktorého sa zúčastnilo 168 pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov s ABSSI liečených dalbavancínom (90 pacientov liečených jednorazovou dávkou dalbavancínu a 78 pacientov, všetci vo veku 3 mesiacov a viac, liečených dvojdávkovým režimom dalbavancínu). Celkovo boli zistenia týkajúce sa bezpečnosti dalbavancínu u týchto pediatrických pacientov podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne špecifické informácie týkajúce sa liečby predávkovania dalbavancínom, keďže dávku obmedzujúca toxicita nebola v klinických štúdiách pozorovaná. V štúdiách fázy 1 dostávali zdraví dobrovoľníci jednorazové dávky až do 1 500 mg a kumulatívne dávky až do 4 500 mg počas obdobia až 8 týždňov bez žiadnych prejavov toxicity alebo laboratórnych výsledkov klinickej významnosti. V štúdiách fázy 3 dostávali pacienti jednorazové dávky až do 1 500 mg.

Liečba predávkovania dalbavancínom má pozostávať z pozorovania a všeobecných podporných opatrení. Hoci nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie týkajúce sa použitia hemodialýzy na liečbu predávkovania, je potrebné podotknúť, že v štúdií fázy 1 u pacientov s poruchou funkcie obličiek bolo po 3 hodinách hemodialýzy odstránených menej ako 6 % odporúčanej dávky dalbavancínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne liečivá (antibiotiká) na systémové použitie, glykopeptidové antibiotiká, ATC kód: J01XA04.

Mechanizmus účinku

Dalbavancín je baktericídny lipoglykopeptid.

Mechanizmus jeho účinku u citlivých grampozitívnych baktérií spočíva v narušení syntézy bunkovej steny naviazaním na koncový D-alanyl-D-alanín kmeňového peptidu v peptidoglykáne vo vznikajúcej bunkovej stene, pričom sa zabráni krížovej väzbe (transpeptidácii a transglykozykácii) disacharidových podjednotiek, čo vedie k smrti bakteriálnej bunky.

Mechanizmus rezistencie

Všetky gramnegatívne baktérie sú inherentne rezistentné voči dalbavancínu.

Rezistencia na dalbavancín u druhov *Staphylococcus* a druhov *Enterococcus* je spôsobená VanA, genotypom, ktorý spôsobuje modifikáciu cieľového peptidu vo vznikajúcej bunkovej stene.

Na základe štúdií *in vitro* nie je aktivita dalbavancínu ovplyvnená inými triedami génov sprostredkujúcich rezistenciu voči vankomycínu.

Minimálne inhibičné koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) dalbavancínu sú vyššie pre stafylokoky intermediálne rezistentné voči vankomycínu (vancomycin-intermediate staphylococci, VISA) ako pre kmene úplne citlivé na vankomycín. Ak izoláty s vyššími MIC dalbavancínu predstavujú stabilné fenotypy a sú v korelácii s rezistenciou voči ostatným glykopeptidom, potom pravdepodobný mechanizmus spočíva vo zvýšení počtu glykopeptidových cieľov vo vznikajúcom peptidoglykáne.

Skrížená rezistencia medzi dalbavancínom a inými triedami antibiotík nebola v štúdiách *in vitro* pozorovaná. Rezistencia voči meticilínu nemá žiadny vplyv na aktivitu dalbavancínu.

Interakcie s inými antibakteriálnymi látkami

V *in vitro* štúdiách nebolo pozorované žiadne protikladné pôsobenie dalbavancínu a iných bežne používaných antibiotík (napr. cefepím, ceftazidím, ceftriaxón, imipeném, meropeném, amikacín, aztreonam, ciprofloxacín, piperacilín/tazobaktám a trimetoprim/sulfametoxazol) pri testovaní proti 12 druhom gramnegatívnych patogénov (pozri časť 4.5).

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty MIC stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú:

- druhy *Staphylococcus*: citlivé $\leq 0,125$ mg/l; rezistentné $> 0,125$ mg/l,
- beta-hemolytické streptokoky skupín A, B, C, G: citlivé $\leq 0,125$ mg/l; rezistentné $> 0,125$ mg/l,
- skupina viridujúcich streptokokov (iba skupina *Streptococcus anginosus*): citlivé $\leq 0,125$ mg/l, rezistentné $> 0,125$ mg/l.

FK/FD vzťah

Baktericídna aktivita voči stafylokokom *in vitro* pri sérových koncentráciách dalbavancínu podobných tým, ktoré sa dosiahli pri odporúčanej dávke u ľudí, je závislá od času. *In vivo* FK/FD vzťah

dalbavancínu k *S. aureus* sa skúmal s použitím neutropenického modelu infekcie u zvierat. Toto preukázalo, že antibakteriálna aktivita dalbavancínu sa zdá byť v najlepšej korelácii s pomerom plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie neviazanej látky v čase k minimálnej inhibičnej koncentrácii (fAUC/MIC).

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách sa preukázala účinnosť proti patogénom uvádzaným pre ABSSSI, ktoré boli citlivé na dalbavancín *in vitro*:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- skupina *Streptococcus anginosus* (vrátane *S. anginosus*, *S. intermedius* a *S. constellatus*).

Antibakteriálna aktivita proti ostatným relevantným patogénom

Klinická účinnosť nebola stanovená proti nasledovným patogénom, aj keď *in vitro* štúdie naznačujú, že môžu byť citlivé na dalbavancín v prípade absencie získaného mechanizmu rezistencie:

- streptokoky skupiny G
- *Clostridium perfringens*
- druhy *Peptostreptococcus*

Pediatrická populácia

Dalbavancín bol hodnotený u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do < 18 rokov s ABSSSI v jednom otvorenom, randomizovanom, komparátorom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy 3. Do štúdie bolo zaradených 168 pacientov liečených dalbavancínom (90 pacientov liečených jednorazovou dávkou dalbavancínu a 78 pacientov, všetci vo veku 3 mesiacov a starší, liečených dvojdávkovým režimom dalbavancínu) a 30 pacientov liečených komparátorom. Primárnym cieľom bolo posúdenie bezpečnosti a znášanlivosti dalbavancínu a sekundárnymi cieľmi boli posúdenie účinnosti a farmakokinetiky. Účinnosť bola popisným cieľovým ukazovateľom. Miera klinického vyliečenia v TOC (mITT) bola 95,1 % (78/82) v ramene s jednorazovou dávkou dalbavancínu, 97,3 % (72/74) v ramene s dvomi dávkami dalbavancínu a 100 % (30/30) v ramene s komparátorom.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom s obsahom dalbavancínu v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe ABSSSI (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dalbavancínu bola popísaná u zdravých ľudí, pacientov a u osobitných skupín populácie. Systémová expozícia dalbavancínu je závislá od dávky po podaní jednorazových dávok v rozsahu od 140 do 1 120 mg, indikujúca lineárnu farmakokinetiku dalbavancínu. Nebolo pozorované žiadne akumulovanie dalbavancínu po niekoľkonásobnej intravenózne infúzii podávanej jedenkrát týždenne po dobu až 8 týždňov (1 000 mg v 1. deň, po čom nasledovalo až sedem týždenných dávok po 500 mg) u zdravých dospelých.

Priemerný konečný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol 372 (rozsah 333 až 405) hodín. Farmakokinetika dalbavancínu je najlepšie popísaná pomocou trojdielneho modelu (α a β distribučné fázy, po ktorých nasleduje konečná eliminačná fáza). Distribučný polčas ($t_{1/2\beta}$), ktorý predstavuje zásadnú súčasť klinicky relevantnej závislosti koncentrácie od času, sa tak pohyboval v rozsahu 5 až 7 dní a je konzistentný pri dávkovaní raz týždenne.

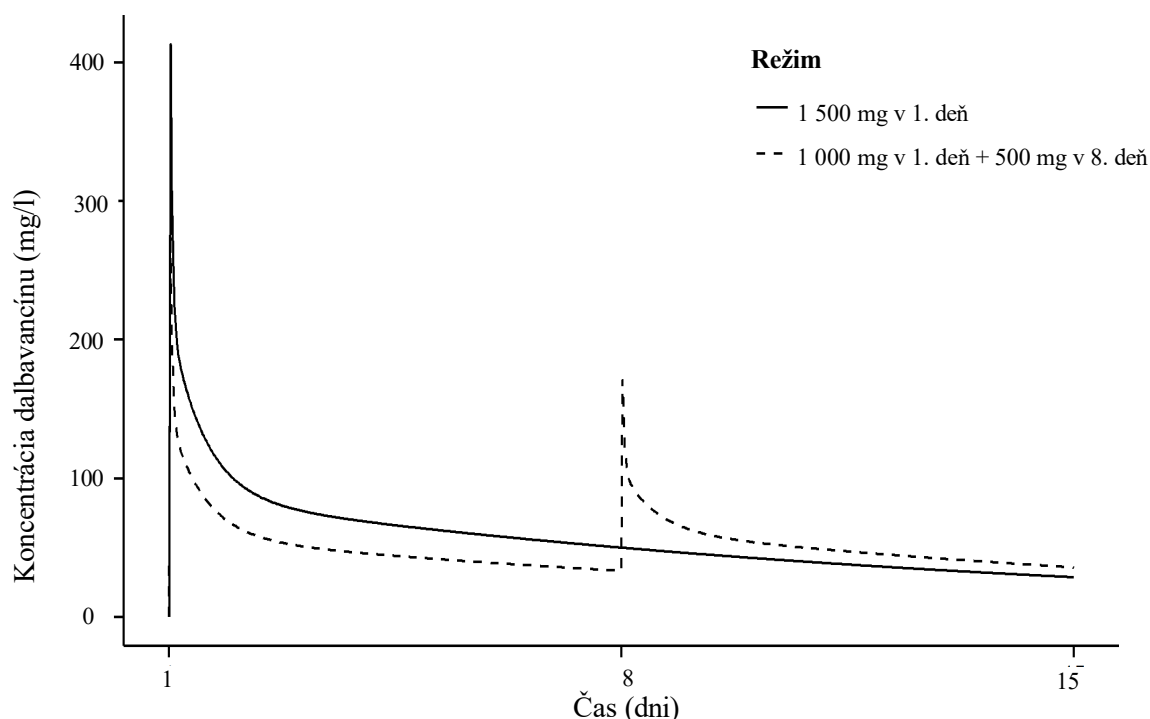
Odhadované farmakokinetické parametre dalbavancínu po dvojdávkovom režime a po režime s podaním jednorazovej dávky sú uvedené v tabuľke 2 nižšie.

Tabuľka 2. Priemerné (SD) farmakokinetické parametre dalbavancínu pre dospelých pomocou FK analýzy populácie¹

Parameter	Dvojdávkový režim ²	Režim jednorazovej dávky ³
$c_{\max}$ (mg/l)	1. deň: 281 (52) 8. deň: 141 (26)	1. deň: 411 (86)
AUC _{0-14. deň} (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

¹ Zdroj: DAL-MS-01.² 1 000 mg v 1. deň + 500 mg v 8. deň, osoby zo štúdie DUR001-303 s vyhodnotiteľnou FK vzorkou.³ 1 500 mg; osoby zo štúdie DUR001-303 s vyhodnotiteľnou FK vzorkou.

Plazmatické koncentrácie dalbavancínu v čase po dvojdávkovom režime a po režime s podaním jednorazovej dávky sú zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1. Plazmatické koncentrácie dalbavancínu v porovnaní s časom u typického dospelého pacienta s ABSSSI (simulácia využívajúca populačný farmakokinetický model) pre režim jednorazovej dávky aj dvojdávkový režim

Distribúcia

Klírens a distribučný objem v rovnovážnom stave sú porovnateľné medzi zdravými jedincami a pacientami s infekciou. Distribučný objem v rovnovážnom stave bol podobný ako objem extracelulárnej kvapaliny. Dalbavancín sa reverzibilne viaže na bielkoviny ľudskej plazmy, primárne na albumín. Väzba dalbavancínu na plazmatické bielkoviny je 93 % a nemení sa ani v závislosti od koncentrácie lieku ani v prípade renálnej insuficiencie alebo hepatálnej insuficiencie. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 1 000 mg sa u zdravých dobrovoľníkov hodnota AUC v tekutine pľuzgierov na koži rovnala (viazaný a neviazaný dalbavancín) približne 60 % AUC v plazme v 7. deň po podaní dávky.

Biotransformácia

V ľudskej plazme neboli pozorované metabolity v signifikantných množstvách. Metabolity hydroxydalbavancín a manózyľ aglykón boli pozorované v moči (< 25 % podanej dávky). Metabolické cesty zodpovedné za tvorbu týchto metabolitov neboli identifikované; avšak, kvôli relatívne malému príspevku metabolizmu k celkovému vylúčeniu dalbavancínu, sa liekové interakcie v dôsledku inhibície alebo indukcie metabolizmu dalbavancínu neočakávajú. Hydroxydalbavancín a manózyľ

aglykón vykazujú značne nižšiu antibakteriálnu aktivitu v porovnaní s dalbavancínom.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej 1 000 mg dávky zdravým osobám bolo v priemere 19 % až 33 % podanej dávky dalbavancínu vylúčené močom vo forme dalbavancínu a 8 % až 12 % vo forme metabolitu hydroxydalbavancínu. Približne 20 % podanej dávky sa vylúčilo stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika dalbavancínu sa hodnotila u 28 dospelých osôb s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek a u 15 zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou obličiek. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg alebo 1 000 mg dalbavancínu sa priemerný plazmatický klírens (CLT) znížil o 11 %, 35 % a 47 % u osôb s miernou (CL_{CR} 50 – 79 ml/min), stredne závažnou (CL_{CR} 30 – 49 ml/min) a závažnou ($CL_{CR} < 30$ ml/min) poruchou funkcie obličiek v tomto poradí v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Priemerná AUC u osôb s klírensom kreatinínu < 30 ml/min bola približne 2-násobne vyššia. Klinický význam zníženia priemernej plazmatickej CLT a s tým spojené zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ pozorované v týchto farmakokinetických štúdiách dalbavancínu u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek sa nestanovil. Farmakokinetika dalbavancínu u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, ktorí pravidelne podstupovali renálnu dialýzu (3-krát/týždeň) bola podobná tej, aká bola pozorovaná u osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a menej ako 6 % podanej dávky sa vylúči po 3 hodinách hemodialýzy. Pokyny, týkajúce sa dávkovania u dospelých osôb s poruchou funkcie obličiek, sú uvedené v časti 4.2.

Nie sú k dispozícii žiadne pozorované farmakokinetické údaje pre pediatrických pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Predpokladaná priemerná hodnota AUC dalbavancínu pre pediatrických pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) bola približne o 13 – 30 % vyššia v porovnaní s pediatrickými pacientmi s normálnou funkciou obličiek liečenými rovnakou dávkou, na základe populačného farmakokinetického modelovania.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika dalbavancínu sa hodnotila u 17 osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene a porovnávala sa s 9 zodpovedajúcimi zdravými osobami s normálnou funkciou pečene. Priemerné AUC sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene nemenilo, priemerná AUC sa však znížila o 28 % a 31 %, v tomto poradí, u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene. Príčina a klinický význam zníženého účinku u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene nie sú známe. Pokyny, týkajúce sa dávkovania u osôb s poruchou funkcie pečene, sú uvedené v časti 4.2.

Pohlavie

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike dalbavancínu týkajúce sa pohlavia, a to ani u zdravých osôb, ani u pacientov s infekciami. Nie sú odporúčané žiadne úpravy dávkovania na základe pohlavia.

Staršie osoby

Farmakokinetika dalbavancínu sa s vekom výrazne nemenila; preto nie je potrebné upravovať dávkovanie v závislosti od veku (pozri časť 4.2). Skúsenosti s dalbavancínom u starších ľudí sú limitované: 276 pacientov vo veku ≥ 75 rokov bolo zaradených do klinických štúdií fázy 2/3, z ktorých 173 dostalo dalbavancín. Do klinických štúdií boli zaradení pacienti až do veku 93 rokov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika dalbavancínu bola hodnotená u 218 jednotlivých pediatrických pacientov [vo veku 4 dní až 17 rokov vrátane predčasne narodeného novorodenca (gestačný vek 36 týždňov, n = 1) a novorodencov narodených v termíne (gestačný vek 37 až 40 týždňov, n = 6)] s klírensom kreatinínu 30 ml/min/1,73 m² a viac. Nie je k dispozícii dostatok informácií na posúdenie expozície dalbavancínu u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min/1,73 m². Modelovo

predpovedaná hodnota AUC_{0-120h} dalbavancínu v plazme u predčasne narodených novorodencov pri narodení (gestačný vek 26 týždňov až < 37 týždňov) bola na úrovni približne 60 % hodnoty u dospelých pacientov.

Tabuľka 3. Simulované priemerné (SD) farmakokinetické parametre dalbavancínu pre pediatrických a dospelých pacientov pomocou FK analýzy populácie¹

Parameter	Predčasne narodený novorodenec	Novorodenec narodený v termíne	Malé dojča	Dojča	Batoľa	Dieťa	Dospievajúci	Dospelý
Vekový rozsah	GA 26 – < 37 týždňov	Narodenie – 1 mesiac	1 mes. – < 3 mes.	3 mes. – < 2 roky	2 roky – < 6 rokov	6 rokov – < 12 rokov	12 rokov – < 18 rokov	≥ 18 rokov
Dávka	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg
c _{max} (mg/l)	231 (89)	306 (130)	306 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
AUC _{0-120h} (mg•h/l)	6 620 (2 000)	9 000 (2 900)	9 080 (3 000)	9 490 (3 100)	10 200 (3 200)	8 870 (2 900)	9 060 (3 100)	10 800 (3 200)

¹ Zdroj: DAL-MS-02.

Vo všetkých pediatrických vekových skupinách bola percentuálna miera pacientov, ktorí dosiahli FK/FD ciele *in vivo* aktivity lieku, na úrovni 90 % alebo viac pre MIC až do 0,125 mg/l.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita dalbavancínu bola hodnotená po jeho každodennom intravenóznom podávaní po dobu 3 mesiacov potkanom a psom. Toxicita v závislosti od dávky bola stanovená na základe chemických rozborov séra a histologických nálezov poškodenia obličiek a pečene, znížených parametrov červených krviniek a podráždenia v mieste vpichu. Iba u psov sa reakcia na podanie infúzie v súvislosti s dávkou prejavila vo forme opuchnutia pokožky a/alebo sčervenania (nie v súvislosti s miestom vpichu), zblednutia sliznice, slinenia, vracania, sedácie a mierneho poklesu krvného tlaku a zvýšenia srdcového tepu. Tieto reakcie na podanie infúzie boli prechodné (odznegli do 1 hodiny po podaní dávky) a boli pripisované vylučovaniu histamínu. Profil toxicity dalbavancínu u mladých potkanov sa zhodoval s tým, ktorý bol predtým pozorovaný u dospelých potkanov pri rovnakej dávke (mg/kg/deň).

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov nepreukázali žiadne prejavy teratogenného účinku. U potkanov pri vystavení účinkom približne 3-násobkom klinických dávok bola pozorovaná znížená fertilita a zvýšený výskyt embryonálnej letality, zníženie hmotnosti plodu a skeletálnej osifikácie a zvýšenie neonatálnej úmrtnosti. U králikov dochádzalo k potratom v súvislosti s materskou toxicitou pri vystavení dávkam nižším ako je terapeutický rozsah u ľudí.

Štúdie dlhodobej karcinogenity neboli vykonané. Dalbavancín nebol mutagénny ani klastogénny v sérii *in vitro* a *in vivo* testoch genotoxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
laktóza, monohydrát
kyselina chlorovodíková 1N (na úpravu pH)
hydroxid sodný 1N (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Roztoky chloridu sodného môžu spôsobiť vyzrážanie a nesmú sa používať na rekonštitúciu ani riedenie (pozri časť 6.6).

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok: 30 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita Dalbavancinu Adalvo počas používania sa pre rekonštituovaný koncentrát, ako aj pre zriedený roztok preukázala počas 48 hodín pri teplote 25 °C a 2 – 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazová priehľadná sklenená injekčná liekovka s objemom 53 ml s chlórbutylovou gumenou zátkou a červeným hliníkovým odklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dalbavancin Adalvo musí byť rekonštituovaný v sterilnej vode na injekciu a následne zriedený infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Injekčné liekovky Dalbavancinu Adalvo sú určené len na jednorazové použitie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie

Rekonštitúcia a riedenie Dalbavancinu Adalvo sa musí vykonávať za aseptických podmienok.

1. Obsah každej injekčnej liekovky sa musí rekonštituovať pomalým pridávaním 25 ml vody na injekcie.
2. **Nepretrepávajte.** Aby ste zabránili tvorbe peny, striedajte jemný krúživý pohyb a obracanie injekčnej liekovky, kým sa jej obsah úplne nerozpustí. Čas rekonštitúcie môže byť až 5 minút.
3. Rekonštituovaný koncentrát v injekčnej liekovke obsahuje 20 mg/ml dalbavancínu.
4. Rekonštituovaný koncentrát musí byť číry, bezfarebný až žltý roztok bez akýchkoľvek viditeľných častíc.
5. Rekonštituovaný koncentrát sa musí následne zriediť s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
6. Na zriedenie rekonštituovaného koncentrátu sa príslušný objem koncentrátu s koncentráciou 20 mg/ml musí preniesť z injekčnej liekovky do intravenózneho vaku alebo fľaše obsahujúcej infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Napríklad: 25 ml koncentrátu obsahuje 500 mg dalbavancínu.
7. Po zriedení musí mať infúzny roztok konečnú koncentráciu 1 až 5 mg/ml dalbavancínu.
8. Infúzny roztok musí byť číry, bezfarebný až žltý roztok bez akýchkoľvek viditeľných častíc.
9. Ak sa spozoruje prítomnosť čiastočiek alebo zmena sfarbenia, roztok musí byť zlikvidovaný.

Dalbavancin Adalvo sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi alebo intravenóznymi roztokmi. Roztoky obsahujúce chlorid sodný môžu spôsobiť vyžrážanie a NESMÚ sa používať na rekonštitúciu

ani riedenie. Kompatibilita rekonštituovaného koncentrátu Dalbavancinu Adalvo bola stanovená len s infúznym roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Ak sa tá istá intravenózna linka používa aj na podávanie iných liekov okrem Dalbavancinu Adalvo, linka sa má pred a po každej infúzii Dalbavancinu Adalvo prepláchnuť s 5 % infúznym roztokom glukózy.

Použitie v pediatrickej populácii

U pediatrických pacientov sa dávka Dalbavancinu Adalvo bude líšiť v závislosti od veku a hmotnosti dieťaťa, až do maximálnej dávky 1 500 mg. Preneste požadovanú dávku rekonštituovaného roztoku dalbavancínu podľa pokynov uvedených vyššie, na základe hmotnosti dieťaťa, z injekčnej liekovky do intravenózneho vaku alebo fľaše obsahujúcej infúzny roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Konečná koncentrácia dalbavancínu v zriedenom roztoku musí byť 1 až 5 mg/ml.

V tabuľke 4 nižšie sú uvedené informácie na prípravu infúzneho roztoku s konečnou koncentráciou 2 mg/ml alebo 5 mg/ml (dostatočná koncentrácia pre väčšinu prípadov) na podanie injekčnou pumpou, s cieľom dosiahnuť dávku 22,5 mg/kg u pediatrických pacientov vo veku od 3 do 12 mesiacov s hmotnosťou od 3 do 12 kg. Existuje aj možnosť prípravy iných koncentrácií, konečný rozsah koncentrácie dalbavancínu však musí byť 1 až 5 mg/ml. Výpočty si potvrdte v tabuľke 4. Uvedené hodnoty sú približné. Upozorňujeme, že tabuľka NEZAHŔŇA všetky možné vypočítané dávky pre každú vekovú skupinu, môže sa však použiť na odhadnutie približného objemu na overenie výpočtu.

Tabuľka 4. Príprava Dalbavancinu Adalvo (konečná koncentrácia roztoku 2 mg/ml alebo 5 mg/ml na podanie injekčnou pumpou) u pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov (dávka 22,5 mg/kg)

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (mg) na dosiahnutie koncentrácie 22,5 mg/kg	Objem rekonštituovaného roztoku dalbavancínu (20 mg/ml), ktorý sa má natiahnuť z injekčnej liekovky (ml)	Objem riediaceho roztoku glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pridávaného na zmiešanie (ml)	Konečná koncentrácia infúzneho roztoku dalbavancínu	Celkový objem podaný injekčnou pumpou (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

Likvidácia

Akékoľvek množstvo nespotrebovaného rekonštituovaného roztoku musí byť zlikvidované.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Adalvo Limited
Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4

Sir Temi Zammit Buildings
San Gwann, SGN 3000, Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0323/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024