

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dalbavancin Accord, 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.

Rozcieńczony roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/mL do 5 mg/mL dalbawancyny (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 jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dalbavancin Accord jest wskazany w leczeniu ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i struktur skóry (ang. acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy rozważyć oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dalbawancyny to 1500 mg podawane albo w infuzji 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

Zalecana dawka dalbawancyny to pojedyncza dawka na podstawie wieku i masy ciała pacjenta.

Dawka dalbawancyny u dzieci i młodzieży

Zakres wieku	Dawka (schemat z dawką pojedynczą)
Od urodzenia do poniżej 6 lat	22,5 mg/kg (maksymalnie 1 500 mg)
Od 6 poniżej 18 lat	18 mg/kg (maksymalnie 1 500 mg)

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowywanie 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).

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne u pacjentów dorosłych regularnie poddawanych hemodializie (3 razy w tygodniu), a dalbawancyna może być podawana bez względu na czas hemodializy.

U pacjentów dorosłych z przewlekłymi zaburzeniami 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 o 375 mg (patrz punkt 5.2).

Brak wystarczających danych do zalecenia dostosowywania dawki u pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 18 lat z klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m² i pacjentów w wieku < 3 miesięcy z zaburzeniami czynności nerek definiowanymi jako stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2 -krotności górnej granicy normy lub ilość wydalanego moczu $< 0,5$ mL/kg/h, lub konieczność dializowania. Obecnie dostępne informacje opisano w punkcie 5.2, jednak na ich podstawie nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Dalbavancin Accord musi zostać poddany rekonstytucji, a następnie rozcieńczony przed podaniem w infuzji dożylniej przez 30 minut. Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, znajdują się w punkcie 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 z ostrożnością podawać pacjentom, o których wiadomo, że są nadwrażliwi na inne glikopeptydy, ze względu na możliwość wystąpienia krzyżowej nadwrażliwości. Jeżeli wystąpi reakcja alergiczna na dalbawancynę, należy przerwać jej podawanie i zastosować właściwe leczenie reakcji alergicznej.

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

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków obserwowano związane z leczeniem przeciwbakteryjnym zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, których przebieg może być od łagodnego do zagrażającego życiu. Z tego względu 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 wspomagającego oraz specyficznego dla zakażenia *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile*. U tych pacjentów nigdy nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Reakcje związane z miejscem podania infuzji

Produkt leczniczy Dalbavancin Accord podaje się w infuzji dożylniej, z wykorzystaniem całkowitego 30-minutowego czasu trwania infuzji, w celu zminimalizowania ryzyka reakcji związanych z infuzją. Szybkie infuzje dożylne przeciwbakteryjnego glikopeptydu mogą przyczynić się do wystąpienia reakcji, które obejmują nagłe zaczerwienienie górnych części ciała, pokrzywkę, świąd i (lub) wysypkę. Zaprzerwanie podawania infuzji lub jej spowolnienie może spowodować ustąpienie tych reakcji.

Zaburzenia czynności nerek

Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dalbawancyny u pacjentów, których klirens kreatyniny wynosi < 30 mL/min są ograniczone. Na podstawie symulacji, dostosowywanie dawki jest konieczne u pacjentów dorosłych z przewlekłymi zaburzeniami 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 do zalecenia dostosowywania dawki w przypadku pacjentów w wieku od 3 do 18 lat z klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m² i pacjentów w wieku < 3 miesięcy z zaburzeniami czynności nerek definiowanymi jako stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2 -krotności górnej granicy normy lub ilość wydalanego moczu $< 0,5$ mL/kg/h, lub konieczność dializowania.

Zakażenia mieszane

W przypadku zakażeń mieszanych, jeśli się podejrzewa obecność bakterii Gram-ujemnych, pacjentów należy leczyć odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na bakterie Gram-ujemne (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Zastosowanie antybiotyków może promować namnażanie drobnoustrojów niewrażliwych. Jeżeli podczas terapii wystąpi nadkażenie, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ograniczenia 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 w przypadku ABSSSI rodzaje leczonych infekcji były ograniczone jedynie do zapalenia tkanki łącznej (cellulitis) i (lub) róży, ropni i infekcji ran. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania dalbawancyny w leczeniu pacjentów z silnie obniżoną odpornością.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, więc lek ten uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcja 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 klinicznych z użyciem dalbawancyny, dotyczących interakcji między lekami.

Prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dalbawancyny.

Dalbawancyna nie jest metabolizowana przez enzymy CYP *in vitro*, dlatego jednoczesne stosowanie

induktorów CYP lub ich inhibitorów, raczej nie będzie miało wpływu na farmakokinetykę dalbawancyny.

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

Prawdopodobieństwo wpływu dalbawancyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Należy spodziewać się, że możliwość wystąpienia interakcji dalbawancyny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy CYP jest raczej mała, ze względu na to, że nie jest ona ani inhibitorem ani induktorem enzymów CYP *in vitro*. Nie ma danych na temat dalbawancyny jako inhibitora CYP2C8.

Nie wiadomo, czy dalbawancyna jest inhibitorem transporterów.

Przy jednoczesnym stosowaniu z dalbawancyną substratów transporterów wrażliwych na zahamowanie aktywności transporterów, jak statyny i digoksyna, nie można wykluczyć zwiększonej na nie ekspozycji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania dalbawancyny przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dalbavancin Accord nie jest zalecana w czasie ciąży, chyba że potencjalna spodziewana korzyść wyraźnie uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dalbawancyna przenika do mleka matki (mleka ludzkiego). Niemniej dalbawancyna przenika do mleka samic szczurów karmiących piersią i może również przenikać do mleka ludzkiego. Dalbawancyna nie wchłania się dobrze po podaniu doustnym; niemniej 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 Dalbavancin Accord, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla niemowlęcia oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały obniżoną płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko, na które narażeni są ludzie jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dalbavancin Accord 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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (Tabela 1)

W fazie 2/3 badań klinicznych z zastosowaniem dalbawancyny zidentyfikowano poniższe działania niepożądane. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Kategorie częstości występowania zostały opisane zgodnie z następującymi normami: 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 <i>Clostridioides</i> (dawniej <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , kandydoza jamy ustnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		anemia, 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	mdłości, 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 związane z miejscem podania infuzji	
Badania		zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona liczba płytek krwi, zwiększona temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z klasą leków

Ototoksyczność jest związana ze stosowaniem glikopeptydu (wankomycyny i teikoplaniny);

u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu ototoksyczny produkt leczniczy, taki jak aminoglikozyd, ryzyko ototoksyczności może być zwiększone.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dalbawancyny oceniano w jednym badaniu klinicznym fazy 3, które obejmowało 169 pacjentów pediatrycznych od urodzenia do mniej niż 18 lat z ABSSSI (lub podejrzeniem sepsy lub rozpoznaną sepsą w przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy) leczonych dalbawancyną (91 pacjentów leczonych pojedynczą dawką dalbawancyny i 78 pacjentów, wszyscy w wieku od 3 miesięcy, leczonych dwudawkowym schematem dalbawancyny). Spośród tych 169 pacjentów pediatrycznych 58 zaliczało się do młodzieży (co najmniej 12 lat), 49 to dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, 35 w wieku od 2 do poniżej 6 lat, 17 w wieku od 3 miesięcy do poniżej 2 lat, a 10 poniżej 3 miesiąca życia. Dodatkowo w fazie 1 otwartego badania farmakokinetycznego oceniano podanie pojedynczej dawki dalbawancyny u 8 pacjentów poniżej 3 miesiąca życia. W tych dwóch badaniach klinicznych 18 dzieci było w wieku poniżej 3 miesięcy, w tym 3 noworodki urodzone przed terminem i 5 noworodków urodzonych w terminie. Ogółem wyniki bezpieczeństwa 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 181C

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 konkretnych informacji związanych z leczeniem przedawkowania dalbawancyny, ponieważ podczas badań klinicznych nie zaobserwowano działania toksycznego ograniczającego dawkę.

W badaniach I fazy 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 3 fazy pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę do 1500 mg.

Leczenie przedawkowania dalbawancyny powinno polegać na obserwacji i zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego. Mimo, że nie ma informacji dotyczących konkretnie zastosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania, należy zauważyć, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek biorących udział w fazie 1 badań, po 3 godzinach hemodializy zostało usunięte mniej niż 6% zalecanej dawki dalbawancyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne o działaniu ogólnym, glikopeptydowe leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XA04.

Mechanizm działania

Dalbawancyna to bakteriobójczy lipoglikopeptyd.

Mechanizm działania dalbawancyny na wrażliwe bakterie Gram-dodatnie obejmuje przerwanie syntezy ściany komórkowej poprzez przyłączenie terminalnej D-alanylo-D-alaniny peptydu powstającego peptydoglikanu 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 innych klas odpowiadające za oporność na wankomycynę, nie wpływają na aktywność dalbawancyny.

Wartości MIC dalbawancyny są większe w przypadku gronkowców o pośredniej oporności na wankomycynę (VISA) niż w przypadku szczepów w pełni opornych na wankomycynę. Jeżeli izolaty o większej wartości MIC dalbawancyny wykazują stabilne fenotypy i są skorelowane z opornością na inne glikopeptydy, wtedy mechanizm działania prawdopodobnie polega na zwiększeniu liczby celów glikopeptydu w powstającym peptydoglikanie.

Nie zauważono oporności krzyżowej pomiędzy dalbawancyną a antybiotykami z innych grup w badaniach *in vitro*. Oporność na metycylinę nie ma wpływu na działanie dalbawancyny.

Interakcje z innymi substancjami przeciwbakteryjnymi

Podczas badań *in vitro*, w których przeprowadzono testy przeciw 12 gatunkom Gram-ujemnych patogenów (patrz punkt 4.5), nie zaobserwowano działania antagonistycznego pomiędzy dalbawancyną i innymi zwykle stosowanymi antybiotykami (np. cefepimem, ceftazydymem, ceftriaksonem, imipenemem, meropenemem, amikacyną, aztreonamem, cyprofloksacyną, piperacyliną/tazobaktamem i trimetoprimem/sulfametoksazolem).

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla <INN>. Są one wymienione tutaj: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Stosunek PK/PD

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

Skuteczność kliniczna przeciwko specyficznym patogenom

W badaniach klinicznych stwierdzono 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* oraz *S. constellatus*),

Działanie przeciwbakteryjne na inne istotne patogeny

Skuteczność kliniczna wobec następujących patogenów nie została ustalona, 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

Dalbawancynę oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat z ABSSSI lub podejrzaną lub potwierdzoną sepsą w przypadku dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia w jednym otwartym, randomizowanym, kontrolowanym lekiem porównawczym badaniu klinicznym fazy 3. Badanie obejmowało 169 pacjentów leczonych dalbawancyną (91 pacjentów leczonych pojedynczą dawką dalbawancyny i 78 pacjentów, wszyscy w wieku od 3 miesięcy, leczonych dwudawkowym schematem dalbawancyny) oraz 30 pacjentów leczonych lekiem porównawczym. Siedmiu z 10 pacjentów w wieku poniżej 3 miesiąca życia włączono z podejrzeniem lub potwierdzeniem sepsy. Celem pierwszorzędowym była ocena bezpieczeństwa i tolerancji dalbawancyny, a cele drugorzędowe obejmowały ocenę skuteczności i bezpieczeństwa farmakokinetyki. Skuteczność była opisowym punktem końcowym. Współczynnik wyleczenia klinicznego przy TOC (mITT) wynosił 95,2% (79/83) w grupie pojedynczej dawki dalbawancyny, 97,3% (72/74) w grupie dwóch dawek dalbawancyny oraz 100% (30/30) w grupie leku porównawczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dalbawancyny została scharakteryzowana u zdrowych jednostek, pacjentów i w populacjach specjalnych. 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 zaobserwowano kumulacji dalbawancyny po wielokrotnych infuzjach dożylnych stosowanych raz w tygodniu przez okres do 8 tygodni (1000 mg w dniu 1, następnie przez okres do 7 tygodni 500 mg tygodniowo) 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 trójkompartmentowego (fazy dystrybucji α i β , następnie końcowa faza eliminacji). Z tego względu, okres półtrwania w fazie dystrybucji ($t_{1/2\beta}$), który stanowi większość istotnego pod względem klinicznym 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) parametry farmakokinetyczne dalbawancyny u dorosłych w analizie PK populacji¹

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-Dzień14} (mg•h/L)	18100 (4600)	20300 (5300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

¹ Źródło: DAL-MS-01.

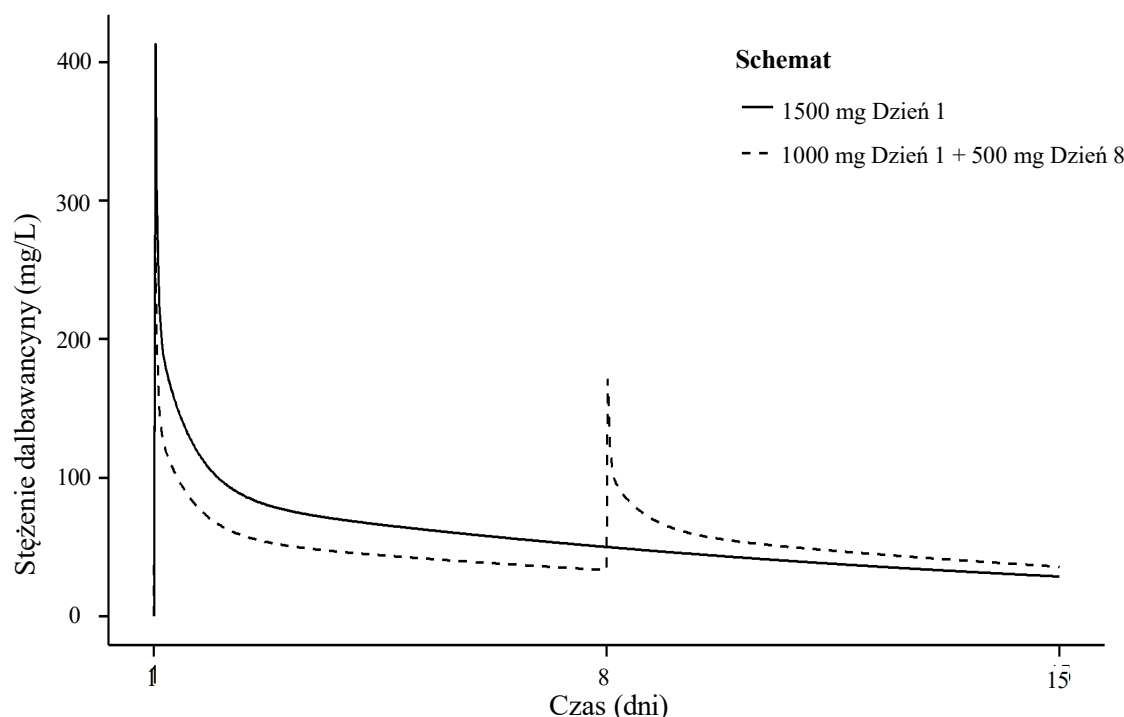
² 1000 mg w dniu 1 + 500 mg w dniu 8; uczestnicy badania DUR001-303 z ocenianą próbką PK.

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. Stężenie dalbawancyny w osoczu w czasie u typowego pacjenta dorosłego z ABSSSI (symulacja z użyciem modelu farmakokinetyki populacji) dla schematu z dawką pojedynczą i dwiema dawkami.



Dystrybucja

Klirens i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym są porównywalne u osób zdrowych i pacjentów z infekcjami. 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 w 93% z białkami osocza i nie ulega to zmianom w zależności od stężenia leku, niewydolności nerek lub niewydolności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 1000 mg zdrowym ochotnikom, wartość AUC w płynie pęcherzowym skóry wyniosła (dalbawancyna związana i niezwiązana) około 60% wartości AUC osocza w 7. dniu po podaniu dawki.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie zaobserwowano znaczącej ilości metabolitów. W moczu wykryto metabolity hydroksydalbawancynę i aglikon mannozyli (mniej niż 25% podanej dawki). Szlaki metaboliczne odpowiedzialne za powstawanie tych metabolitów nie zostały zidentyfikowane; niemniej - ze względu na stosunkowo niewielki udział metabolizmu w całkowitej eliminacji dalbawancyny - nie przewiduje się interakcji między lekami 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 jej metabolitu - hydroksydalbawancyny. Około 20% podanej dawki zostało wydalone z kałem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 28 osób dorosłych z różnym stopniem zaburzeń czynności

nerek oraz u 15 osób z grupy kontrolnej, u których czynność nerek była prawidłowa. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg lub 1000 mg dalbawancyny, średni klirens osocza (CLT) zmniejszył się odpowiednio o 11%, 35% i 47% u osób z łagodnymi (CLCR 50 - 79 mL/min), umiarkowanymi (CLCR 30 - 49 mL/min) oraz ciężkimi (CLCR < 30 mL/min) zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami, u których czynność nerek była prawidłowa. Średnia wartość AUC u osób z klirensem kreatyniny < 30 mL/min była około dwukrotnie większa. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia średniego CLT osocza oraz powiązanego zwiększenia $AUC_{0-\infty}$ zaobserwowanego 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 zostało usunięte po 3 godzinach hemodializy. Wskazówki dotyczące dawkowania u osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek znajdują się w punkcie 4.2.

Brak wystarczających danych do zalecenia dostosowania dawki u pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 18 lat z klirensem kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m². Pacjenci w wieku < 3 miesięcy z zaburzeniami czynności nerek definiowanymi jako stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2 -krotności górnej granicy normy lub ilość wydalanego moczu < 0,5 mL/kg/h lub konieczność dializowania zostali wyłączeni z badań klinicznych. W przypadku 18 dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia włączonych do badań klinicznych zakres znormalizowanego klirensu kreatyniny (na podstawie przyłóżkowego wzoru Schwartz) wynosił od 34 do 118 mL/min/1,73 m². 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 (CLCR ≤ 30 mL/min/1,73 m²) była około 13-30% wyższa w porównaniu do dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek leczonych taką samą dawką na podstawie modelowania farmakokinetyki populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 17 osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i porównana z 9 osobami z grupy kontrolnej, u których czynność wątroby była prawidłowa. Średnie wartości AUC pozostały niezmienione u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami, u których czynność wątroby była prawidłowa, niemniej u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości AUC zmniejszyły się 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 zaobserwowano klinicznie znaczących różnic farmakokinetyki dalbawancyny związanych z płcią u zdrowych osób, ani u osób z infekcjami. Nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od płci pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dalbawancyny nie ulega znacznym zmianom w zależności od wieku pacjenta; z tego względu dostosowywanie dawki nie jest konieczne w zależności od wieku (patrz punkt 4.2). Doświadczenie związane ze stosowaniem dalbawancyny u osób w podeszłym wieku jest ograniczone: w fazie 2/3 badań klinicznych wzięło udział 276 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w tym 173 z nich otrzymało dalbawancynę. W badaniach klinicznych uwzględniono pacjentów w wieku do 93 lat.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka dalbawancyny została oceniona u 219 pacjentów pediatrycznych [w wieku od 4 dni do 17 lat, w tym u przedwcześnie urodzonego noworodka (wiek ciążowy od 32 do < 37 tygodni; n=3) i noworodków urodzonych w terminie (wiek ciążowy od 37 do 40 tygodnia; n=5)] W modelu przewidziano średnią wartość AUC_{0-120h} dalbawancyny w osoczu w momencie urodzenia u noworodków przedwcześnie urodzonych (wiek ciążowy od 32 do poniżej 37 tygodni) wynoszącą około 62% wartości u pacjentów dorosłych, podczas gdy

wartość AUC_{0-120h} w grupach starszych pacjentów pediatrycznych wynosiła 84–96% wartości u pacjentów dorosłych. Jednak we wszystkich grupach wiekowych dzieci i młodzieży odsetek pacjentów osiągających wartości docelowe PK/PD związane z aktywnością leku *in vivo* wynosił powyżej 90% dla MIC do 0,5 mg/l.

Tabela 3.

Symulowane średnie (SD) parametry farmakokinetyczne dalbawancyny u dzieci i młodzieży oraz dorosłych w analizie PK populacji¹

Parametr	Noworodek urodzony przedwcześnie	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 mc.	22,5 mg/kg mc.	22,5 mg/kg mc.	22,5 mg/kg mc.	22,5 mg/kg mc.	18 mg/kg mc.	18 mg/kg mc.	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)	10100 (3300)	8850 (2900)	9030 (3100)	10500 (3100)
¹ Źródło: DAL-MS-03.								

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dalbawancyny została oceniona po codziennym podawaniu dożylnym szczurom i psom, przez okres do 3 miesięcy. Toksyczność zależna od dawki obejmowała badania chemiczne surowicy i histologiczne potwierdzenie uszkodzeń nerek i wątroby, zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Tylko u psów, reakcje po infuzji charakteryzowały się opuchnięciem i (lub) zaczerwienieniem skóry (niezwiązanym z miejscem wstrzyknięcia), błądzą błon śluzowych, ślinotokiem, wymiotami, sedacją i umiarkowanymi spadkami ciśnienia krwi oraz zwiększeniem 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 zaobserwowanym wcześniej u dorosłych szczurów, przy takich samych poziomach (mg/kg mc./dobę) dawki.

Testy toksyczności reprodukcyjnej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały działania teratogenego. U szczurów po ekspozycji około 3 razy większej od ekspozycji klinicznej, zaobserwowano zmniejszenie płodności i zwiększenie śmiertelności embrionu, zmniejszenie masy ciała płodu, skostnienie szkieletu oraz zwiększoną umieralność noworodków. U królików wystąpiło poronienie przy toksyczności dla matki mniejszej niż w przypadku ekspozycji po zastosowaniu leku w dawkach z zakresu dawek terapeutycznych u ludzi.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań nad rakotwórczością. Dalbawancyna nie wykazała działania mutagennego ani klastogenego w zestawie testów genotoksycznych *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Laktoza jednowodna
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory chlorku sodu mogą powodować wytrącanie i nie wolno ich stosować do rekonstytucji lub rozcieńczania (patrz punkt 6.6).

Nie 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 produktu leczniczego Dalbavancin Accord pod względem chemicznym i fizycznym, zarówno w postaci koncentratu po rekonstytucji, jak i rozcieńczonego roztworu, przez 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Całkowity czas przechowywania sporządzonego roztworu od rekonstytucji do 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 - nie może być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja/rozcieńczenie miały miejsce 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 rekonstytucji i rozcieńczeniu opisano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 50 mL, z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym wieczkiem z zielonym, polipropylenowym zamknięciem typu *flip-top*.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt Dalbavancin Accord należy rekonstruować jałową wodą do wstrzyknięć, a następnie rozcieńczać 50 mg/mL (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Fiolki produktu Dalbavancin Accord przeznaczone są do jednorazowego użycia.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczenia

Podczas rekonstytucji i rozcieńczania produktu Dalbavancin Accord należy zastosować technikę aseptyczną.

1. Zawartość poszczególnych fiolek należy rekonstruować, dodając powoli 25 mL wody do wstrzyknięć.
2. **Nie wstrząsać.** Aby uniknąć pienienia, należy powoli na zmianę delikatnie obracać i przekręcać fiolkę do całkowitego rozpuszczenia jej zawartości. Rekonstytucja może trwać do 5 minut.
3. Koncentrat w fiołce po rekonstytucji zawiera 20 mg/mL dalbawancyny.
4. Koncentrat po rekonstytucji musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez

- widocznych cząstek.
- Koncentrat po rekonstytucji należy rozcieńczyć 50 mg/mL (5 %) roztworem glukozy do infuzji. Aby rozcieńczyć koncentrat po rekonstytucji, odpowiednia objętość 20 mg/mL koncentratu musi być przelana z fiolki do worka do infuzji lub butelki zawierającej 50 mg/mL (5%) roztworu glukozy do infuzji. Przykładowo: 25 mL koncentratu zawiera 500 mg dalbawancyny.
 - Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/mL do 5 mg/mL dalbawancyny.
 - Roztwór do infuzji musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego do żółtego roztworu bez widocznych cząstek.
 - Jeżeli zidentyfikowane zostaną cząstki stałe lub przebarwienia, roztwór musi być wyrzucony.

Produktu Dalbavancin Accord nie wolno łączyć z innymi produktami leczniczymi ani roztworami do wlewów dożylnych. Roztwory chlorku sodu mogą spowodować wytrącanie i NIE wolno ich stosować do rekonstytucji lub rozcieńczania produktu.

Zgodność koncentratu produktu Dalbavancin Accord po rekonstytucji ustalono jedynie z 50 mg/mL (5%) roztworem glukozy do infuzji.

Jeżeli wspólna linia dożylna używana jest do podawania oprócz produktu Dalbavancin Accord innych produktów leczniczych, należy przepłukać linię przed i po każdej infuzji produktu Dalbavancin Accord w 5% roztworze glukozy do infuzji.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku dzieci i młodzieży dawka produktu leczniczego Dalbavancin Accord będzie się różniła zależnie od wieku i masy ciała dziecka do maksymalnie 1500 mg. Należy przenieść wymaganą dawkę roztworu dalbawancyny po rekonstytucji zgodnie z powyższymi instrukcjami, na podstawie masy ciała dziecka, z fiolki do worka do infuzji lub butelki zawierającej 50 mg/mL (5%) roztworu glukozy do infuzji.

Rozcieńczony roztwór musi mieć końcowe stężenie od 1 mg/mL do 5 mg/mL dalbawancyny.

Tabela 4 poniżej dostarcza informacji na temat przygotowania roztworu infuzyjnego o końcowym stężeniu 2 mg/mL lub 5 mg/mL (wystarczające do większości scenariuszy) do podawania przez pompę strzykawkową, aby osiągnąć dawkę 22,5 mg/kg mc. u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 12 miesięcy ważących od 1 do 12 kg.

Można przygotować stężenie alternatywne, ale musi mieć zakres stężenia końcowego od 1 mg/mL do 5 mg/mL dalbawancyny. Patrz Tabela 4 w celu potwierdzenia obliczeń. 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 Accord (końcowe stężenie infuzyjne 2 mg/mL lub 5 mg/mL do podawania przez pompę strzykawkową) u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 12 miesięcy (dawka 22,5 mg/kg mc.).

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka (mg) do osiągnięcia 22,5 mg/kg mc.	Objętość roztworu dalbawancyny (20 mg/mL) po rekonstytucji do pobrania z fiolki (mL)	Objętość rozcieńczonego 50 mg/mL (5%) roztworu glukozy do dodania w celu wymieszania (mL)	Końcowe stężenie roztworu infuzyjnego dalbawancyny	Całkowita objętość podawana przez pompę strzykawkową (mL)
1	22,5				11,3
2	45,0				22,5
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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

28469

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.12.2025