

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Dalbavancin Zentiva 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller dalbavancinhydroklorid motsvarande 500 mg dalbavancin.

Efter rekonstituering innehåller varje ml 20 mg dalbavancin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELST FORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till benvitt till blekgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dalbavancin Zentiva är avsett för behandling av akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI) hos vuxna och pediatrika patienter från födseln (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av dalbavancin är 1 500 mg administrerat som en enstaka infusion eller som 1000 mg följt av 500 mg en vecka senare (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrika patienter

Rekommenderad dos av dalbavancin är en dos baserad på patientens ålder och vikt.

Dos av dalbavancin hos pediatrika patienter

Åldersintervall	Dos (behandling med en dos)
Födseln till yngre än 6 år	22,5 mg/kg (högst 1 500 mg)
6 till yngre än 18 år	18 mg/kg (högst 1 500 mg)

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Njurinsufficiens

Dosjustering är ej nödvändig för vuxna och pediatrika patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≥ 30 till 79 ml/min). Dosjusteringar krävs inte för vuxna patienter som genomgår regelbunden hemodialys (3 gånger/vecka) och dalbavancin kan administreras utan att hänsyn behöver tas till tidpunkten för hemodialys.

Hos vuxna patienter med kronisk njurinsufficiens vilkas kreatininclearance är <30 ml/min och som inte får regelbunden hemodialys, bör den rekommenderade dosen av dalbavancin minskas till 1000 mg administrerat som en enstaka infusion eller 750 mg följt av 375 mg en vecka senare (se avsnitt 5.2).

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för patienter från 3 månader till 18 år med kreatininclearance lägre än 30 ml/min/1,73 m² och för patienter i åldern < 3 månader med njurinsufficiens, definierat som serumkreatinin ≥ 2 gånger övre normalgränsen eller en urinproduktion på $< 0,5$ ml/kg/timme, eller med behov av dialys. Den information som för närvarande finns tillgänglig beskrivs i avsnitt 5.2, men ingen rekommendation om dosering kan göras.

Leverinsufficiens

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

Administreringssätt

Intravenös användning

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

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

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

Njurinsufficiens

Informationen om effekt och säkerhet för dalbavancin för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min är begränsad. Baserat på simuleringar krävs dosjustering för vuxna patienter med kronisk njurinsufficiens vars kreatininclearance är < 30 ml/min och som inte genomgår regelbunden hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2). Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för patienter i åldern 3 månader till 18 år med kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m² och för patienter i åldern < 3 månader med njurinsufficiens, definierat som serumkreatinin ≥ 2 gånger övre normalgränsen eller en urinproduktion på < 0,5 ml/kg/timme, eller med behov av dialys.

Blandade infektioner

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

Icke-känsliga organismer

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

Begränsningar av kliniska data

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Inga kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med dalbavancin.

Potential för andra läkemedel att påverka farmakokinetiken för dalbavancin.

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

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

Potential för dalbavancin att påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Dalbavancin Zentiva rekommenderas inte under graviditet, såvida inte den potentiella förväntade

nyttan tydligt överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar (tabell 1)

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

Tabell 1.

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		vulvovaginal svampinfektion, urinvägsinfektion, svampinfektion, <i>Clostridioides</i> (tidigare <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> kolit, oral candidiasis	
Blodet och lymfsystemet		anemi, trombocytos, eosinofili, leukopeni, neutropeni	
Immunsystemet			anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		minskad aptit	
Psykiatriska tillstånd		sömnlöshet	
Nervsystemet	huvudvärk	dysgeusi, yrsel	
Vaskulära systemet		rodnad och flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta	bronkospasm
Gastrointestinala systemet	illamående, diarré	förstoppning, buksmärtor, dyspepsi, magbesvär, kräkningar	

Hud och subkutan vävnad		klåda, urtikaria, utslag	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		vulvovaginal klåda	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		infusionsrelaterade reaktioner	
Undersökningar		förhöjt laktatdehydrogenas i blod, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd halt av urinsyra i blod, onormalt leverfunktionstest, förhöjda transaminaser, förhöjda alkaliska fosfater i blod, förhöjt trombocytantal, förhöjd kroppstemperatur, förhöjt leverenzym, förhöjt gamma-glutamyltransferas	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Specifika biverkningar för läkemedelsklassen

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

Pediatrisk population

Säkerheten för dalbavancin utvärderades i en klinisk fas 3-prövning som inkluderade 169 pediatriska patienter i åldern 0 till yngre än 18 år med ABSSSI (eller misstänkt eller bekräftad sepsis om de var yngre än 3 månader) som behandlades med dalbavancin (91 patienter behandlades med en enstaka dos av dalbavancin och 78 patienter, varav samtliga var 3 månader eller äldre, behandlades med en tvådosregim av dalbavancin). Av dessa 169 pediatriska patienter var 58 ungdomar (12 år eller äldre), 49 var barn från 6 år till yngre än 12 år, 35 var från 2 år till yngre än 6 år, 17 var från 3 månader till yngre än 2 år och 10 var yngre än 3 månader. Vidare utvärderades administrering av en dos av dalbavancin i en öppen farmakokinetikprövning i fas 1 med 8 patienter under 3 månader. Totalt i dessa två studier var 18 av patienterna barn under 3 månader, inklusive 3 prematura nyfödda och 5 fullgångna nyfödda. Generellt sett sågs liknande säkerhetsresultat för dalbavancin hos dessa pediatriska patienter som de som observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Ingen specifik information finns tillgänglig om behandling av överdosing med dalbavancin, eftersom dosbegränsande toxicitet inte har observerats i kliniska studier. I fas 1-studier har enstaka doser på upp till 1500 mg och kumulativa doser upp till 4500 mg, under en period på upp till 8 veckor, administrerats till friska försökspersoner utan några tecken på toxicitet eller laboratorieresultat av klinisk betydelse. I fas 3-studier har enstaka doser på upp till 1500 mg administrerats till patienter.

Behandling av överdosing med dalbavancin bör bestå av observation och allmän understödande behandling. Även om ingen information finns tillgänglig specifikt angående användning av

hemodialys för att behandla överdosering, bör det noteras att i en fas 1-studie på patienter med njurinsufficiens, hade mindre än 6 % av den rekommenderade dosen dalbavancin avlägsnats efter 3 timmars hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Dalbavancin är en baktericid lipoglykopeptid.

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

Resistensmekanism

Alla gramnegativa bakterier är i sig resistenta mot dalbavancin.

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

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

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

Interaktion med andra antibakteriella medel

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

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* för dalbavancin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

PK/PD förhållande

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

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

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

Pediatrik population

Dalbavancin Zentiva har utvärderats hos pediatrika patienter i åldern 0 till < 18 år med ABSSSI eller misstänkt eller bekräftad sepsis om de var yngre än 3 månader i en öppen, randomiserad klinisk fas 3-prövning kontrollerad med jämförelsepreparat. Studien inkluderade 169 patienter som behandlades med dalbavancin (91 patienter behandlades med en enstaka dos av dalbavancin och 78 patienter, varav samtliga var 3 månader eller äldre, behandlades med en tvådosregim av dalbavancin) och 30 patienter som behandlades med ett jämförelsepreparat.

7 av 10 patienter som var yngre än 3 månader inkluderades med misstänkt eller bekräftad sepsis. Huvudmålet var att bedöma säkerhet och tolerabilitet för dalbavancin och sekundära mål innefattade bedömning av effekt och farmakokinetik. Effekt var ett beskrivande resultatmått. Frekvensen för kliniskt tillfrisknande vid TOC (mITT) var 95,2 % (79/83) i gruppen som fick en enstaka dos av Dalbavancin Zentiva, 97,3 % (72/74) i gruppen som fick två doser av dalbavancin och 100 % (30/30) i jämförelsegruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos dalbavancin har utvärderats med friska försökspersoner, patienter och särskilda patientpopulationer. Den systemiska exponeringen för dalbavancin är dosproportionell i ett område från 140 till 1 120 mg (singeldoser), vilket tyder på linjär farmakokinetik. Ingen ackumulering av dalbavancin observerades hos friska försökspersoner vid multipla intravenösa infusioner när dalbavancin administrerades en gång per vecka i upp till 8 veckor (1 000 mg dag 1 följt av upp till 7 veckor med 500 mg en gång per vecka).

Den genomsnittliga terminala halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) var 372 (från 333 till 405) timmar. Dalbavancins farmakokinetiska egenskaper beskrivs bäst med en tre-kompartimentmodell (α och β distributionsfaser följt av en terminal elimineringsfas). Således varierar distributionshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) vilket utgör merparten av den kliniskt relevanta profilen för koncentration över tid, från 5 till 7 dagar vilket är förenligt med dosering en gång i veckan.

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

Tabell 2.

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

Parameter	Behandling med två doser²	Behandling med enstaka dos³
C_{max} (mg/l)	Dag 1: 281 (52) Dag 8: 141 (26)	Dag 1: 411 (86)
$AUC_{0-Dag14}$ (mg•h/l)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (l/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

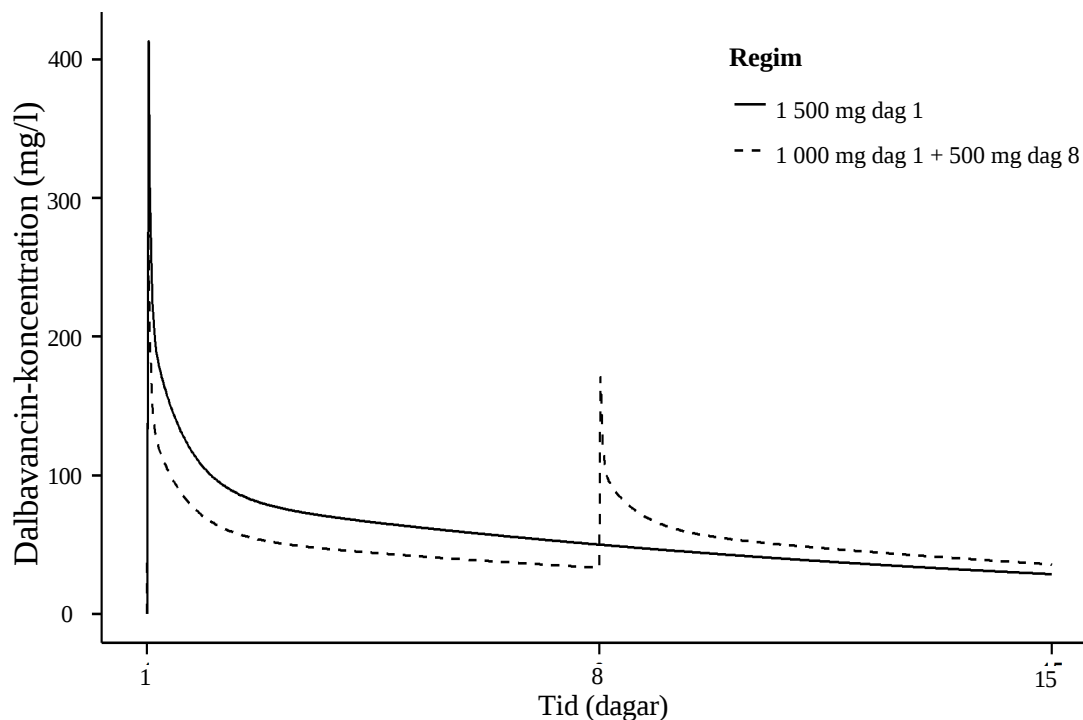
¹ Källa: DAL-MS-01.

² 1000 mg på Dag 1 + 500 mg på Dag 8; Studie DUR001-303 försökspersoner med utvärderingsbart PK-prov.

³ 1500 mg; Studie DUR001-303 försökspersoner med utvärderingsbart PK-prov

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

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



Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Efter administrering av en enstaka dos på 1000 mg till friska försökspersoner utsöndrades i genomsnitt mellan 19 % till 33 % av den administrerade dalbavancindosen i urin i form av dalbavancin och 8 % till 12 % i form av metaboliten hydro-dalbavancin. Ungefär 20 % av den administrerade dosen utsöndrades i avföring.

Särskilda populationer

Njurinsufficiens

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

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för patienter i åldern 3 månader till 18 år med kreatininclearance längre än 30 ml/min/ $1,73$ m². Patienter i åldern < 3 månader med njurinsufficiens, definierat som serumkreatinin ≥ 2 gånger övre normalgränsen eller en urinproduktion på $< 0,5$ ml/kg/timme, eller med behov av dialys uteslöts från de kliniska prövningarna. Hos de 18 pediatrika patienterna i åldern < 3 månader som inkluderades i de kliniska prövningarna var intervallet för normaliserad kreatininclearance (baserat på Schwartz formel) $34-118$ ml/min/ $1,73$ m². Inga observerade PK-data finns tillgängliga för pediatrika patienter med svår njurinsufficiens. Uppskattat genomsnittligt AUC för dalbavancin hos pediatrika patienter med svår njurinsufficiens ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/ $1,73$ m²) var ungefär 13–30 % högre jämfört med hos pediatrika patienter med normal njurfunktion som behandlades med samma dos, baserat på populationsfarmakokinetisk modellering.

Leverinsufficiens

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

Kön

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

Äldre

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

Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaperna hos dalbavancin har utvärderats hos 219 pediatrika patienter (mellan 4 dagar och 17 år, inklusive prematura nyfödda [gestationsålder 32 till < 37 veckor; $n = 3$] och fullgångna nyfödda [gestationsålder 37 till 40 veckor; $n = 5$]). Modellen uppskattade att genomsnittlig plasma- AUC_{0-120h} för dalbavancin hos prematura nyfödda vid födseln (gestationsålder 32 veckor till < 37 veckor) var ungefär 62 % jämfört med hos vuxna patienter, medan AUC_{0-120h} i de äldre pediatrika grupperna var 84–96 % jämfört med hos vuxna patienter. I alla pediatrika åldersgrupper var dock procentandelen patienter som uppnådde PK/PD-målen relaterade till läkemedelsaktivitet in vivo över 90 % för MIC upp till 0,5 mg/l.

Tabell 3.

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

Parameter	Prematur nyfödd	Fullgången nyfödd	Litet späd- barn	Spädbarn	Småbarn	Barn	Ungdom	Vuxen
Ålders- intervall	GÅ 26 till < 37	Födelse till 1 månad	1 månad till < 3	3 månader till < 2 år	2 år till < 6 år	6 år till < 12 år	12 år till < 18 år	> = 18 år
	veckor		månader					
Dos	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg

$C_{\max}$ (mg/l)	228 (88)	305 (130)	305 (130)	306 (130)	303 (130)	258 (110)	250 (110)	417 (110)
AUC_{0-120h} (mg·h/l)	6 480 (2 000)	8 930 (2 900)	9 040 (3 000)	9 470 (3 100)	10 100 (3 300)	8 850 (2 900)	9 030 (3 100)	10 500 (3 100)

¹ Källa: DAL-MS-03.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Laktosmonohydrat
Saltsyra 0.1M (för pH-justering)
Natriumhydroxid 0.1M (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

Torrt pulver: 2 år

Både rekonstituerat koncentrat och utspädd lösning av Dalbavancin Zentiva uppvisar kemisk och fysikalisk stabilitet för användning i 48 timmar vid eller under 25 °C. Den totala tiden från rekonstituering till administrering skall inte överskrida 48 timmar.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml injektionsflaska av klart glas (typ I) med propp av bromobutyl och aluminiumförsegling och grönt snäpplock.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Dalbavancin Zentiva-injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Anvisningar för rekonstituering och spädning

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

1. Innehållet i varje injektionsflaska måste rekonstitueras genom långsam tillsättning av 25 ml vatten för injektionsvätskor.
2. **Skaka inte.** För att undvika skumbildning växla mellan att försiktigt snurra och vända på injektionsflaskan tills innehållet är fullständigt upplöst. Rekonstitueringstiden kan vara upp till 5 minuter.
3. Det rekonstituerade koncentratet i injektionsflaskan innehåller 20 mg/ml dalbavancin.
4. Det rekonstituerade koncentratet måste vara en klar, färglös till gul lösning utan några synliga partiklar.
5. Det rekonstituerade koncentratet måste spädas ytterligare med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.
6. För spädning måste en lämplig volym av 20 mg/ml-koncentratet överföras från injektionsflaskan till en intravenös påse eller flaska innehållande 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för intravenös infusion. Exempel: 25 ml av koncentratet innehåller 500 mg dalbavancin.
7. Efter spädning måste infusionslösningen ha en slutkoncentration på 1 till 5 mg/ml dalbavancin.
8. Infusionslösningen måste vara en klar, färglös till gul lösning utan några synliga partiklar.
9. Om partiklar eller missfärgning upptäcks, måste lösningen kasseras.

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

Natriumkloridlösningar kan orsaka fällningar och skall INTE användas för rekonstituering eller spädning. Kompatibiliteten för rekonstituerat Dalbavancin Zentiva-koncentrat har bara fastställts med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Om andra läkemedel utöver Dalbavancin Zentiva ges med samma intravenösa infart, ska infarten spolas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion före och efter varje infusion med Dalbavancin Zentiva.

Användning i den pediatrika populationen

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

I tabell 4 nedan finns information om att förbereda en infusionslösning med en slutkoncentration på 2 mg/ml eller 5 mg/ml (vilket är tillräckligt i de flesta fall), som administreras med sprutpump, för att uppnå en dos på 22,5 mg/kg i pediatrika patienter från 0 till 12 månaders ålder som väger 1 till 12 kg. Alternativa koncentrationer kan förberedas, men de måste ha ett slutkoncentrationsintervall på 1 till

5 mg/ml dalbavancin. Se tabell 4 för att bekräfta beräkningarna. Värdena som visas är ungefärliga. Observera att tabellen INTE innehåller alla möjliga beräknade doser för varje åldersgrupp, utan kan användas för att uppskatta den ungefärliga volymen för att verifiera beräkningen.

Tabell 4. Förberedelse av Dalbavancin Zentiva (slutlig infusionskoncentration på 2 mg/ml eller 5 mg/ml som administreras med sprutpump) till pediatrika patienter i åldern 0 till 12 månader (dosen 22,5 mg/kg)

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

Destruktion

Kassera eventuell överbliven rekonstituerad lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prag 10,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65152

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-07-21

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-30