

 12. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dalbavancin "Baxter", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33377

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dalbavancin "Baxter"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder dalbavancinhydrochlorid svarende til 500 mg dalbavancin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml koncentrat 20 mg dalbavancin.

Den fortyndede infusionsvæske skal have en endelig koncentration på 1 til 5 mg/ml dalbavancin (se pkt. 6.6).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til off-white til lysegult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dalbavancin "Baxter" er indiceret til behandling af akutte bakterielle infektioner i hud og hudstrukturer (ABSSSI) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 måneder og derover (se pkt. 4.4 og 5.1).

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis dalbavancin er 1.500 mg administreret enten som en enkelt infusion på 1.500 mg eller som 1.000 mg efterfulgt af 500 mg en uge senere (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Børn og unge i alderen fra 6 år til under 18 år*

Den anbefalede dosis dalbavancin er en enkelt dosis på 18 mg/kg (maksimalt 1.500 mg).

*Spædbørn og børn i alderen fra 3 måneder til under 6 år*

Den anbefalede dosis dalbavancin er en enkelt dosis på 22,5 mg/kg (maksimalt 1.500 mg).

Specielle befolkningsgrupper

*Ældre*

Dosisreduktion er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos voksne og pædiatriske patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (dvs. patienter med kreatininclearance på ≥ 30 til 79 ml/min). Dosisreduktion er ikke nødvendig hos voksne patienter i regelmæssig hæmodialyse (3 gange om ugen), og dalbavancin kan administreres uden hensyn til hæmodialysetidspunkt.

Hos voksne patienter med kronisk nedsat nyrefunktion med kreatininclearance < 30 ml/min, som ikke er i regelmæssig hæmodialyse, reduceres den anbefalede dosis til enten 1.000 mg administreret som en enkelt infusion eller til 750 mg efterfulgt af 375 mg en uge senere (se pkt. 5.2).

Der foreligger ikke tilstrækkelig information til anbefaling af dosisjustering hos patienter under 18 år med kreatininclearance under 30 ml/min/1,73 m2. Den foreliggende information er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Reduktion af dalbavancindosis er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Der skal udvises forsigtighed, når dalbavancin ordineres til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B & C), da der ikke foreligger data til at fastlægge en passende dosering (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dalbavancins sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 3 måneder er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Dalbavancin "Baxter" skal rekonstitueres og fortyndes yderligere før administration via intravenøs infusion over 30 minutter. For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Dalbavancin skal gives med forsigtighed til patienter med overfølsomhed over for andre glykopeptider, da der kan optræde krydsallergi. Hvis der opstår en allergisk reaktion over for dalbavancin, skal infusionen afbrydes og passende behandling af den allergiske reaktion iværksættes.

*Clostridioides* (tidligere *Clostridium*) *difficile*-associeret diarré

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret ved brug af næsten alle antibiotika og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diarré under eller efter dalbavancinbehandling (se pkt. 4.8). I sådanne tilfælde skal det overvejes at afbryde behandlingen med dalbavancin og iværksætte understøttende foranstaltninger sammen med administration af specifik behandling for *Clostridioides* (tidligere *Clostridium*) *difficile*. Disse patienter må aldrig behandles med lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

Infusionsrelaterede reaktioner

Dalbavancin "Baxter" skal gives som intravenøs infusion med en samlet infusionstid på 30 minutter for at minimere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Hurtig intravenøs infusion af glykopeptid-antibiotika kan medføre reaktioner, herunder kraftig rødme af overkroppen, urticaria, kløe og/eller hududslæt. Afbrydelse af eller langsommere infusion kan medvirke til, at disse reaktioner ophører.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænset information om dalbavancins virkning og sikkerhed hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min. Baseret på simulationer er dosisreduktion nødvendig hos voksne patienter med kronisk nyreinsufficiens med kreatininclearance < 30 ml/min, som ikke er i regelmæssig hæmodialyse (se pkt. 4.2 and 5.2). Der foreligger ikke tilstrækkelig information til anbefaling af dosisjustering for patienter under 18 år med kreatininclearance under 30 ml/min/1,73 m2.

Blandede infektioner

Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om gramnegative bakterier, bør patienten også behandles med passende antibiotikum/antibiotika mod gramnegative bakterier (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Antibiotikabehandling kan fremme overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis der optræder superinfektion under behandlingen, skal de nødvendige foranstaltninger tages.

Begrænsninger i de kliniske data

Der er begrænsede data for dalbavancins sikkerhed og virkning, når det administreres i mere end to doser (med en uges mellemrum). I de vigtigste ABSSSI-studier var de behandlede infektionstyper begrænset til cellulitis/erysipelas, abscesser og sårinfektioner. Der er ingen erfaring med dalbavancin til behandling af svært immunsvækkede patienter.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. Det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Resultater fra et *in vitro* screeningsstudie på receptorniveau indikerer ikke en sandsynlig interaktion med andre terapeutiske angrebspunkter eller potentiale for klinisk relevante farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 5.1).

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med dalbavancin.

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke dalbavancins farmakokinetik

Dalbavancin metaboliseres ikke af CYP-enzymer *in vitro*, hvorfor samtidig administration af CYP-induktorer eller CYP-hæmmere sandsynligvis ikke har nogen indvirkning på dalbavancins farmakokinetik.

Det vides ikke, om dalbavancin er substrat for hepatiske optagelses- og efflukstransportører. Samtidig administration af hæmmere af disse transportører kan øge eksponeringen for dalbavancin. Eksempler på sådanne transportørhæmmere er boostede proteasehæmmere, verapamil, kinidin, itraconazol, clarithromycin og ciclosporin.

Dalbavancins potentiale til at påvirke andre lægemidlers farmakokinetik

Potentialet for interaktion mellem dalbavancin og lægemidler, der metaboliseres af CYP-enzymer, forventes at være lavt, da dalbavancin hverken hæmmer eller inducerer CYP-enzymer *in vitro*. Der foreligger ingen oplysninger om dalbavancin som hæmmer af CYP2C8.

Det vides ikke, om dalbavancin hæmmer transportører. Øget eksponering for transportørsubstrater, som er følsomme for hæmmet transportøraktivitet, såsom statiner og digoxin, kan ikke udelukkes, hvis de gives i kombination med dalbavancin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Dyrestudier har vist reduceret fertilitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dalbavancin til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Dalbavancin "Baxter" anbefales ikke under graviditet, medmindre den potentielle forventede fordel klart retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om dalbavancin udskilles i human mælk. Dalbavancin udskilles imidlertid i mælken hos ammende rotter, og det er derfor muligt, at det også udskilles i human mælk. Dalbavancin absorberes dårligt oralt, men en påvirkning af floraen i gastrointestinal­kanalen og munden hos det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Dalbavancin "Baxter" skal fortsættes/ophøre, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dalbavancin "Baxter" kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da svimmelhed er blevet rapporteret hos et mindre antal patienter (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

I kliniske fase 2/3-studier fik 2.473 voksne patienter dalbavancin administreret enten som en enkelt infusion på 1.500 mg eller som 1.000 mg efterfulgt af 500 mg en uge senere. De hyppigste bivirkninger hos ≥ 1 % af patienterne behandlet med dalbavancin var kvalme (2,4 %), diarré (1,9 %) og hovedpine (1,3 %). Bivirkningerne var generelt lette til moderate.

Tabel med bivirkninger (Tabel 1)

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i kliniske fase 2/3-studier med dalbavancin. Bivirkningerne er kategoriseret efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenskategorierne bygger på følgende konventioner: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000).

**Tabel 1: Tabel med bivirkninger**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | vulvovaginal svampeinfektion, urinvejsinfektion, svampeinfektion, *Clostridioides* (tidligere *Clostridium*) *difficile*colitis, oral candidiasis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | anæmi, trombocytopeni, eosinofili, leukopeni, neutropeni |  |
| **Immunsystemet** |  |  | anafylaktiske reaktioner |
| **Metabolisme og ernæring** |  | appetitløshed |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | søvnløshed |  |
| **Nervesystemet** | hovedpine | dysguesia, svimmelhed |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | flushing, flebit |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | hoste | bronkospasme |
| **Mave-tarm-kanalen** | kvalme, diarré | forstoppelse, abdominalsmerter, dyspnø, abdominalt ubehag, opkastning |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | pruritus, urticaria, udslæt |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | vulvovaginal pruritus |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | infusionsrelaterede reaktioner |  |
| **Undersøgelser** |  | forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet urinsyre i blodet, unormale prøver for leverfunktion, forhøjede amino-transferaser, forhøjet basisk fosfatase i blodet, forhøjet trombocyttal, forhøjet kropstemperatur, forhøjede leverenzymer, forhøjet gamma-glutamyltransferase |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Klasse-bivirkninger*

Ototoksicitet er blevet knyttet til behandling med glykopeptider (vancomycin og teicoplanin); patienter, som samtidig får et ototoksisk lægemiddel, som f.eks. et aminoglykosid, kan have en større risiko.

Pædiatrisk population

Dalbavancins sikkerhed blev vurderet i et klinisk fase 3-studie, som omfattede 168 pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år med ABSSSI, som blev behandlet med dalbavancin (90 patienter behandlet med en enkelt dosis dalbavancin, og 78 patienter, hvoraf alle var 3 måneder og derover, behandlet med to doser dalbavancin). Samlet set var sikkerhedsfundene for dalbavancin hos disse pædiatriske patienter de samme, som blev observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen specifik information om behandling af overdosering med dalbavancin, da dosis-begrænsende toksicitet ikke er blevet observeret i kliniske studier. I fase 1-studier er raske forsøgspersoner blevet givet enkeltdoser på op til 1.500 mg og kumulative doser på op til 4.500 mg i en periode på op til 8 uger uden tegn på toksicitet eller laboratorie­afvigelser af klinisk betydning. I fase 3-studier har patienter fået enkeltdoser på op til 1.500 mg.

Behandling af overdosering med dalbavancin bør bestå af observation og generelle understøttende foranstaltninger. Selv om ingen data er tilgængelige præcist om brugen af hæmodialyse til behandling af overdosering, bør det noteres, at i et fase 1-studie med patienter med nedsat nyrefunktion var mindre end 6 % af den anbefalede dalbavancindosis fjernet efter 3 timers hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systematisk brug, glykopeptidantibiotika, ATC-kode: J01XA04.

Virkningsmekanisme

Dalbavancin er et baktericidt lipoglykopeptid.

Dets virkningsmekanisme i følsomme grampositive bakterier omfatter blokering af cellevægssyntese ved binding til det terminale D-alanyl-D-alanin i peptidet i tværbroer i den voksende peptidoglykankæde i cellevæggen, hvilket forhindrer krydsbinding (transpeptidering og transglykosylering) af disaccharid-underenheder og medfører bakteriecelledød.

Resistensmekanisme

Alle gramnegative bakterier er naturligt resistente over for dalbavancin.

Resistens over for dalbavancin hos Staphylococcus spp. og Enterococcus spp. forårsages af VanA, en genotype, som medfører en modifikation i målpeptidet i den nye cellevæg. På basis af *in vitro* studier påvirkes dalbavancins aktivitet ikke af andre klasser af vancomycin-resistensgener.

MIC af dalbavancin er højere for vancomycin intermediært resistente stafylokokker (VISA) end for stammer, der er fuldt følsomme for vancomycin. Hvis isolater med højere dalbavancin-MIC repræsenterer stabile fænotyper og er korreleret med resistens over for andre glykopeptider, vil den sandsynlige mekanisme være en stigning i antallet af glykopeptidtargets i det voksende peptidoglykan.

Krydsresistens mellem dalbavancin og andre antibiotikaklasser blev ikke observeret i *in vitro* studier.

Methicillinresistens har ikke nogen indvirkning på dalbavancins aktivitet.

Interaktion med andre antibakterielle midler

I *in vitro* studier er der ikke blevet observeret antagonisme mellem dalbavancin og andre almindeligt anvendt antibiotika (f.eks. cefepim, ceftazidim, ceftriaxon, imipenem, meropenem, amikacin, aztreonam, ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam og trimethoprim/sulfamethoxazol) ved test mod 12 arter af gramnegative patogener (se pkt. 4.5).

Grænseværdier for følsomhed

Grænseværdier for mindste hæmmende koncentration (MIC) fastslået af *European Committee on* *Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) er følgende:

* *Staphylococcus* spp: Følsom ≤ 0,125 mg/l; resistent > 0,125 mg/l,
* Beta-hæmolytiske streptokokker gruppe A, B, C, G: Følsom ≤ 0,125 mg/l; resistent 0,125 mg/l,
* Viridans-gruppe streptokokker (kun *Streptococcus anginosus*-gruppe): Følsom ≤ 0,125 mg/l; resistent > 0,125 mg/l.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Bakteriel aktivitet mod stafylokokker *in vitro* er tidsafhængig ved serumkoncentrationer af dalbavancin, der svarer til dem, man opnår ved den anbefalede dosis hos mennesker. Dalbavancins *in vivo* PK/PD-forhold for *S. aureus* blev undersøgt i en neutropenisk model af en dyreinfektion. Dette viste, at dalbavancins antibakterielle aktivitet synes at korrelere bedst med forholdet mellem arealet under ubundet plasmakoncentrations-tidskurven og mindste hæmmende koncentration (fAUC/MIC).

Klinisk virkning mod bestemte patogener

Kliniske studier har vist effektivitet mod patogener, anført for ABSSSI, som var følsomme for dalbavancin *in vitro:*

* *Staphylococcus aureus,*
* *Streptococcus pyogenes,*
* *Streptococcus agalactiae,*
* *Streptococcus dysgalactiae,*
* *Streptococcus anginosus* gruppe (heriblandt *S. anginosus, S. intermedius* og *S. constellatus*)

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

Der er ikke påvist klinisk virkning mod følgende patogener, selvom *in vitro* studier indikerer, at de ville være følsomme for dalbavancin i fravær af erhvervede resistensmekanismer:

* Gruppe G streptokokker
* *Clostridium perfringens,*
* *Peptostreptococcus* spp.

Pædiatrisk population

Dalbavancin er blevet vurderet hos pædiatriske patienter i alderen fra fødsel til < 18 år med ABSSSI i et åbent, randomiseret, komparatorkontrolleret klinisk fase 3-studie. Studiet inkluderede 168 patienter behandlet med dalbavancin (90 patienter behandlet med en enkelt dosis dalbavancin, og 78 patienter, hvoraf alle var 3 måneder eller derover, behandlet med to doser dalbavancin) og 30 patienter, som blev behandlet med komparator. Det primære mål var at vurdere dalbavancins sikkerhed og tolerabilitet, og de sekundære mål omfattede vurdering af virkning og farmakokinetik. Virkning var et beskrivende endepunkt. Den kliniske helbredelsesrate ved TOC (mITT) var 95,1 % (78/82) i armen med en enkelt dosis dalbavancin, 97,3 % (72/74) i armen med to doser dalbavancin og 100 % (30/30) i komparatorarmen.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med dalbavancin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved ABSSSI (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dalbavancins farmakokinetiske egenskaber er blevet karakteriseret hos raske personer, patienter og specielle befolkningsgrupper. Den systemiske eksponering for dalbavancin er proportional med dosis efter en enkelt dosis i et dosisinterval mellem 140 og 1.120 mg, hvilket indikerer lineær farmakokinetik af dalbavancin. Der blev ikke observeret akkumulation af dalbavancin efter flere intravenøse infusioner givet en gang om ugen i op til 8 uger (1.000 mg på dag 1 efterfulgt af op til 7 doser på 500 mg ugentligt) hos raske voksne.

Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid (t1/2) var 372 (333-405) timer. Dalbavancins farmakokinetiske egenskaber beskrives bedst af en trekompartmentsmodel (α- and β-distributionsfaser efterfulgt af en terminal eliminationsfase). Distributionshalveringstiden (t1/2β), som bidrager mest til den klinisk relevante koncentration-tidsprofil, spænder således fra 5 til 7 dage og er forenelig med dosering en gang om ugen.

Estimerede farmakokinetiske parametre for dalbavancin efter behandling med henholdsvis to doser og en enkelt dosis fremgår af tabel 2 nedenfor.

**Tabel 2: Gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for dalbavancin for voksne ved anvendelse af populationfarmakokinetisk analyse1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Behandling med to doser2** | **Behandling med en enkelt dosis3** |
| Cmax (mg/l) | Dag 1: 281 (52) | Dag 1: 411 (86) |
|  | Dag 8: 141 (26) |  |
| AUC0-Dag14 mg•time/l) | 18.100 (4.600) | 20.300 (5.300) |
| CL (l/time) | 0,048 (0,0086) | 0,049 (0,0096) |
| 1 Kilde: DAL-MS-01.2 1.000 mg på Dag 1 + 500 mg på Dag 8; Studie DUR001-303 forsøgspersoner med en farmakokinetisk evaluerbar prøve.3 1.500 mg; Studie DUR001-303 forsøgspersoner med en farmakokinetisk evaluerbar prøve. |

Plasmakoncentration-tid for dalbavancin efter behandling med henholdsvis to doser og en enkelt dosis fremgår af figur 1.

**Figur 1: Dalbavancin-plasmakoncentration i forhold til tid hos en typisk voksen ABSSSI-patient (simulation, der anvender en populationsfarmakokinetisk model) for regime med henholdsvis en enkelt dosis og med to doser.**



Fordeling

Clearance og fordelingsvolumen ved steady state er sammenlignelige mellem raske personer og patienter med infektioner. Fordelingsvolumen ved steady state svarede til det ekstracellulære væskevolumen. Dalbavancin er reversibelt bundet til humane plasmaproteiner, primært til albumin. Dalbavancins plasmaproteinbinding er 93 % og ændres ikke som en funktion af lægemiddelskoncentration, nyreinsufficiens eller leverinsufficiens. Efter en enkelt intravenøs dosis på 1.000 mg til raske personer blev AUC (bundet og ubundet dalbavancin) i blistervæske fundet til omkring 60 % af plasma-AUC på dag 7 efter dosering.

Biotransformation

Der er ikke fundet metabolitter i signifikante mængder i humant plasma. Metabolitterne hydroxy-dalbavancin og mannosylaglykon er blevet fundet i urinen (< 25 % af administreret dosis). De metaboliseringsveje, hvor disse metabolitter dannes, er ikke blevet identificeret; men på grund af det relativt lille bidrag, som metabolisering yder til den samlede elimination af dalbavancin, forventes der ikke lægemiddelinteraktioner via hæmning eller induktion af dalbavancins metabolisme. Hydroxy-dalbavancin og mannosylaglykon viser signifikant lavere antibakteriel aktivitet end dalbavancin.

Elimination

Efter administration af en enkelt dosis på 1.000 mg til raske personer blev i gennemsnit 19-33 % af den administrerede dalbavancindosis udskilt i urinen som dalbavancin og 8-12 % som metabolitten hydroxy-dalbavancin. Omkring 20 % af den administrerede dosis blev udskilt i fæces.

Specielle befolkningsgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Dalbavancins farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos 28 voksne personer med forskellige grader af nyreinsufficiens og hos 15 matchede kontrolpersoner med normal nyrefunktion. Efter en enkelt dosis på 500 mg eller 1.000 mg dalbavancin blev middel-plasma-clearance (CLT) reduceret med hhv. 11 %, 35 % og 47 % hos personer med let (CLCR 50-79 ml/min), moderat (CLCR 30-49 ml/min) og svært (CLCR < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion i forhold til personer med normal nyrefunktion.

Middel-AUC for personer med kreatininclearance < 30 ml/min var omkring 2 gange højere. Den kliniske relevans af faldet i middel-plasma-CLT og den associerede stigning i AUC0-∞, som blev fundet i disse farmokokinetiske studier med dalbavancin hos personer med svært nedsat nyrefunktion, er ikke blevet klarlagt. Dalbavancins farmakokinetiske egenskaber hos personer med nyresygdom i slutstadiet, som er i regelmæssig dialyse (3 gange om ugen), svarede til dem, som blev observeret hos personer med let til moderat nedsat nyrefunktion, og mindre end 6 % af den administrerede dosis er fjernet efter 3 timers hæmodialyse. For dosisinstruktioner hos voksne personer med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Der er ingen tilgængelige observerede PK-data hos pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion. Dalbavancins forventede middel-AUC for pædiatriske forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (CLcr ≤ 30 ml/min/1,73 m2) var cirka 13-30 % højere i sammenligning med pædiatriske patienter med normal nyrefunktion behandlet med samme dosis, baseret på farmakokinetisk populationsmodellering.

*Leverinsufficiens*

Dalbavancins farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos 17 personer med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion og sammenlignet med 9 matchede raske personer med normal leverfunktion. Middel-AUC var uændret hos personer med let nedsat leverfunktion sammenlignet med personer med normal leverfunktion; middel-AUC faldt dog med hhv. 28 % og 31 % hos personer med moderat til svært nedsat leverfunktion. Årsagen og den kliniske betydning af nedsat eksponering hos personer med moderat og svært nedsat leverfunktion er ukendt. For dosisinstruktioner hos personer med nedsat leverfunktion, se pkt. 4.2.

*Køn*

Der blev ikke observeret klinisk signifikante kønsrelaterede forskelle i dalbavancins farmakokinetiske egenskaber hos raske personer eller hos patienter med infektioner. Der anbefales ikke dosisjustering på baggrund af køn.

*Ældre*

Dalbavancins farmakokinetiske egenskaber ændres ikke signifikant på grund af alder; derfor er dosisjustering ikke nødvendig på grund af alder (se pkt. 4.2). Der er begrænsede erfaringer med dalbavancin hos ældre personer. 276 patienter ≥ 75 år deltog i kliniske fase 2/3-studier, og 173 fik dalbavancin. Patienter op til 93 år har deltaget i kliniske studier.

*Pædiatrisk population*

Dalbavancins farmakokinetik er blevet vurderet hos 218 individuelle pædiatriske patienter [i alderen 4 dage til 17 år, herunder en for tidligt født nyfødt (gestationsalder 36 uger; n=1) og fuldbårne nyfødte (gestationsalder 37 til 40 uger; n=6)] med kreatininclearance 30 ml/min/1,73 m2 og derover. Der foreligger ikke tilstrækkelig information til at vurdere eksponeringen for dalbavancin hos de pædiatriske patienter med kreatininclearance under 30 ml/min/1,73 m2. Modellen forudsagde, at plasma AUC0-120t af dalbavancin hos for tidligt fødte nyfødte ved fødslen (gestationsalder 26 uger til <37 uger), var cirka 60 % af, hvad der ses hos voksne patienter.

**Tabel 3: Dalbavancins simulerede middel (SD) farmakokinetiske parametre for pædiatriske og voksne patienter ved hjælp af farmakokinetisk populationsanalyse1**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Para-meter** | **For** **tidligt** **født** **nyfød** | **Fuld-bårent nyfødt** | **Ungt****spædbarn** | **Spædbarn** | **Småbarn** | **Barn** | **Ung** | **Voksen** |
| Alders-interval | GA 26 - < 37 uger | Fødsel -1 måned | 1 måned - < 3måneder | 3 måneder - < 2 år | 2 år -< 6 år | 6 år -< 12 år | 12 år - < 18 år | > = 18 år |
| Dosis | 22,5 mg/kg | 22,5 mg/kg | 22,5 mg/kg | 22,5 mg/kg | 22,5 mg/kg | 18 mg/kg | 18 mg/kg | 1500 mg |
| Cmax (mg/l) | 231 (89) | 306 (130) | 306 (130) | 307 (130) | 304 (130) | 259(110) | 251 (110) | 425 (100) |
| AUC0-120h(mg•t/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 Kilde: DAL-MS-02. |

I alle pædiatriske aldersgrupper var procentdelen af patienter, som opnåede de PK/PD-mål, der relateres til i *in vivo*-lægemiddelaktiviteten, 90 % eller højere for MIC op til 0,125 mg/l.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dalbavancins toksicitet er blevet evalueret hos rotter og hunde efter daglig intravenøs administration i op til 3 måneder. Dosis-afhængig toksicitet omfatter blodkemi og histologisk evidens for nyre- og leverskade, reducerede erytrocyt-parametre og irritation ved injektionsstedet. Kun hos hunde blev der på en dosis-afhængig måde observeret infusionsreaktioner karakteriseret ved hævelse af hud og/eller rødme (ikke knyttet til injektionsstedet), blege slimhinder, savlen, opkastning, sedation samt moderat blodtryksfald og stigning i hjertefrekvens. Disse infusionsreaktioner var forbigående (ophørte inden for en time efter dosering) og kunne tilskrives histaminfrigivelse. Dalbavancins toksicitetsprofil hos unge rotter var konsistent med det som tidligere blev observeret hos voksne rotter ved samme dosisniveauer (mg/kg/dag).

Studier af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen tegn på teratogen effekt. Ved en eksponering på omkring 3 gange over den kliniske eksponering sås hos rotter reduceret fertilitet og øget forekomst af embryoletalitet, reduceret fostervægt og skeletal ossifikation samt øget neonatal mortalitet. Hos kaniner forekom abort sammen med maternel toksicitet ved eksponeringer, der var lavere end det humane terapeutiske interval.

Langvarige karcinogenicitetsstudier er ikke blevet gennemført. Dalbavancin var ikke mutagent eller klastogent i et batteri af *in vitro* og *in vivo* genotoksicitetstest.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Lactosemonohydrat

Saltsyre 1N (til pH-justering)

Natriumhydroxid 1N (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Opløsninger med natriumchlorid kan forårsage udfældning og må ikke bruges til rekonstitution eller fortynding (se pkt. 6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller infusionsvæsker end dem, der er anført i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Tørt pulver: 30 måneder.

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet for Dalbavancin "Baxter" i 48 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C for både det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæske.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis lægemidlet ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse på brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

53 ml klart gennemsigtigt, engangshætteglas med chlorbutylgummiprop og en rød flip-off aluminium forsegling.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dalbavancin "Baxter" skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker og efterfølgende fortyndes med 50 mg/ml (5 %) glukose-opløsning til infusion.

Dalbavancin "Baxter" hætteglas er kun til éngangsbrug.

Retningslinjer for rekonstitution og fortynding

Aseptisk teknik skal bruges til rekonstitution og fortynding af Dalbavancin "Baxter".

1. Indholdet af hvert hætteglas skal rekonstitueres ved langsomt at tilsætte 25 ml vand til injektioner.
2. **Må ikke rystes.** For at undgå skumdannelse, skift mellem en forsigtig svingende bevægelse og vending af hætteglasset, indtil indholdet er fuldstændig opløst. Rekonstitutionstiden kan være op til 5 minutter.
3. Rekonstitutionskoncentratet i hætteglasset indeholder 20 mg/ml dalbavancin.
4. Rekonstitutionskoncentratet skal være klart, en farveløs til gul opløsning med ingen synlige partikler.
5. Rekonstitutionskoncentratet skal fortyndes yderligere med 50 mg/ml (5 %) glukose-opløsning til infusion.
6. For at fortynde rekonstitutionskoncentratet skal den rette mængde af 20 mg/ml af koncentratet overføres fra hætteglasset til intravenøs pose eller flaske, som indeholder 50 mg/ml (5 %) glukose-opløsning til infusion. For eksempel: 25 ml af koncentratet indeholder 500 mg dalbavancin.
7. Efter fortynding skal opløsningen til infusion have en endelig koncentration på 1 til 5 mg/ml dalbavancin.
8. Infusionsopløsningen skal være klar, en farveløs til gul opløsning uden synlige partikler.
9. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal opløsningen kasseres.

Dalbavancin "Baxter" må ikke blandes med andre lægemidler eller infusionsvæsker. Natriumchloridholdige infusionsvæsker kan forårsage udfældning og må IKKE bruges til rekonstitution eller fortynding. Der er kun blevet fastslået forligelighed mellem rekonstitueret Dalbavancin "Baxter"-koncentrat og 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske.

Hvis samme venekateter anvendes til administration af andre lægemidler foruden Dalbavancin "Baxter", skal kateteret gennemskylles med 5 % glucose infusionsvæske, opløsning før og efter hver infusion af Dalbavancin "Baxter".

Brug i den pædiatriske population

Dosis af Dalbavancin "Baxter" til pædiatriske patienter vil variere efter barnets alder og vægt op til maksimalt 1.500 mg. Overfør den nødvendige dosis af den rekonstituerede dalbavancinopløsning ifølge anvisningerne ovenfor, baseret på barnets vægt, fra hætteglasset til en intravenøs pose eller flaske, der indeholder 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske. Den fortyndede infusionsvæske skal have en endelig koncentration på 1 til 5 mg/ml dalbavancin.

Tabel 4 nedenfor indeholder information til tilberedning af en infusionsvæske med en endelig koncentration på 2 mg/ml eller 5 mg/ml (tilstrækkeligt til de fleste scenarier), som skal administreres med sprøjtepumpe for at opnå en dosis på 22,5 mg/kg hos pædiatriske patienter i alderen fra 3 til 12 måneder, som vejer fra 3 til 12 kg. Der kan tilberedes alternative koncentrationer, men den endelige koncentration skal ligge i intervallet fra 1 til 5 mg/ml dalbavancin. Se tabel 4 for at kontrollere udregningerne. De viste værdier er omtrentlige. Bemærk, at tabellen IKKE inkluderer alle de mulige beregnede doser til hver aldersgruppe, men den kan anvendes til at estimere det omtrentlige volumen og kontrollere udregningen.

**Tabel 4: Tilberedning af Dalbavancin "Baxter" (endelig infusionskoncentration 2 mg/ml eller 5 mg/ml til administration med sprøjtepumpe) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder (22,5 mg/kg dosis)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Patientvægt (kg) | Dosis (mg)til opnåelse af 22,5 mg/kg | Volumen af rekonstitueret dalbavancinopløsning (20 mg/ml), der skal trækkes ud af hætteglas (ml) | Volumen af fortyndet 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til tilsætning til blanding (ml) | Endelig koncentration af dalbavancininfusions-opløsning | Samlet volumen doseret med sprøjtepumpe (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 |

Bortskaffelse

Kasser ikke anvendt rekonstitueret koncentrat.

Ikke anvendte lægemidler eller affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49

3542 CE Utrecht

Holland

**Repræsentant**

Baxter A/S

Tobaksvejen 23A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69251

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-