

MENTIONS LEGALES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xydalba 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du chlorhydrate de dalbavancine équivalent à 500 mg de dalbavancine. Après reconstitution, chaque ml contient 20 mg de dalbavancine. La solution diluée pour perfusion doit avoir une concentration finale de 1 à 5 mg/ml de dalbavancine (voir rubrique 6.6). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre à diluer).
Poudre blanche à blanc cassé à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xydalba est indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 mois et plus (voir rubriques 4.4 et 5.1). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose de dalbavancine recommandée est de 1 500 mg administrés, soit en une seule perfusion de 1 500 mg, soit en une perfusion de 1 000 mg suivie d'une perfusion de 500 mg une semaine plus tard (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans

La dose de dalbavancine recommandée est une dose unique de 18 mg/kg (1 500 mg au maximum).

Nourrissons et enfants âgés de 3 mois à moins de 6 ans

La dose de dalbavancine recommandée est une dose unique de 22,5 mg/kg (1 500 mg au maximum).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques en insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à 79 ml/min). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes sous hémodialyse régulière (3 fois par semaine) et la dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du moment où se déroule l'hémodialyse. Chez les patients adultes en insuffisance rénale chronique, dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et qui ne sont pas traités par hémodialyse régulière planifiée, la dose recommandée est réduite à, soit une seule perfusion de 1000 mg, soit une perfusion de 750 mg, suivie d'une perfusion de 375 mg une semaine plus tard (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas de suffisamment d'informations pour recommander une adaptation posologique chez les patients âgés de moins de 18 ans dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min/1,73 m². Les informations disponibles actuellement sont présentées dans la rubrique 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de la dalbavancine n'est recommandée chez les patients en insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La dalbavancine doit être utilisée avec précaution chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B et C), car aucune donnée disponible ne permet de déterminer une posologie appropriée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la dalbavancine chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Xydalba doit être reconstitué, puis dilué avant d'être administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Pour des instructions sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

La dalbavancine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres glycopeptides, car une hypersensibilité croisée est possible. En cas de survenue d'une réaction allergique à la dalbavancine, il convient d'arrêter l'administration du médicament et d'instaurer un traitement adapté.

Diarrhée associée à *Clostridioides* (anciennement *Clostridium*) difficile

Des colites associées aux antibactériens et pseudomembraneuses ont été rapportées avec la quasi-totalité des antibactériens et leur sévérité peut varier d'une forme légère à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après un traitement par dalbavancine (voir rubrique 4.8). Dans cette situation, l'arrêt du traitement par dalbavancine et l'utilisation de traitements symptomatiques, parallèlement à l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioides* (anciennement *Clostridium*) difficile, doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez ces patients.

Réactions liées à la perfusion

Xydalba doit être administré par perfusion intraveineuse, pendant 30 minutes au total, afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion. Les perfusions intraveineuses rapides d'antibiotiques glycopeptidiques peuvent provoquer des réactions, notamment des rougeurs de la partie supérieure du corps, une urticaire, un prurit ou une éruption cutanée. Arrêter ou ralentir la perfusion peut entraîner la disparition de ces réactions.

Insuffisance rénale

Les informations relatives à l'efficacité et la sécurité de la dalbavancine chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min sont limitées. D'après des

simulations, une adaptation posologique est nécessaire chez les patients adultes en insuffisance rénale chronique, dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et qui ne sont pas traités par hémodialyse régulièrement (voir rubriques 4.2 et 5.2). On ne dispose pas de suffisamment d'informations pour recommander une adaptation posologique chez les patients âgés de moins de 18 ans dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min/1,73 m².

Infections mixtes

Pour les infections mixtes dont on suspecte qu'elles sont provoquées par des bactéries à Gram négatif, les patients doivent également être traités par un ou plusieurs antibactériens adaptés dirigés contre les bactéries à Gram négatif (voir rubrique 5.1).

Microorganismes non sensibles

L'utilisation d'antibiotiques peut favoriser la prolifération excessive de microorganismes non sensibles. Des mesures adaptées doivent être prises en cas de surinfection au cours du traitement.

Limites des données cliniques

Les données concernant la sécurité et l'efficacité de la dalbavancine administrée à plus de deux reprises (à une semaine d'intervalle) sont limitées. Dans le cadre des principaux essais portant sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous, les types d'infections traités étaient limités aux cellulites ou érysipèles, abcès et infections des plaies. Il n'y a pas d'expérience avec la dalbavancine dans le traitement de patients présentant une immunodépression sévère.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est donc considéré comme « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats d'une étude de criblage de récepteurs *in vitro* n'indiquent pas d'interaction probable avec d'autres cibles thérapeutiques, ni de potentielles interactions pharmacodynamiques cliniquement significatives (voir rubrique 5.1). Aucune étude d'interaction médicamenteuse clinique n'a été réalisée avec la dalbavancine.

Potentialité d'autres médicaments affectant la pharmacocinétique de la dalbavancine

La dalbavancine n'est pas métabolisée par les enzymes CYP *in vitro* ; par conséquent, il est peu probable que les inducteurs ou inhibiteurs des CYP aient une influence sur la pharmacocinétique de la dalbavancine. On ignore si la dalbavancine est un substrat pour la captation hépatique et les transporteurs d'efflux. La coadministration avec des inhibiteurs de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à la dalbavancine. Les inhibiteurs des transporteurs incluent notamment les inhibiteurs de protéase boostés, le vérapamil, la quinidine, l'itraconazole, la clarithromycine et la cyclosporine.

Potentialité de la dalbavancine affectant la pharmacocinétique d'autres médicaments

Il est attendu que le potentiel d'interaction de la dalbavancine avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP soit faible, car il ne s'agit ni d'un inhibiteur ni d'un inducteur des isoenzymes CYP *in vitro*. Aucune donnée n'indique que la dalbavancine serait un inhibiteur des isoenzymes CYP2C8. On ignore si la dalbavancine est un inhibiteur des transporteurs. En cas d'association à la dalbavancine, une augmentation de l'exposition aux substrats de transporteurs sensibles à l'activité des transporteurs inhibés, tels que les statines et la digoxine, ne peut être exclue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de la dalbavancine chez la femme enceinte. Des études réalisées

chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Xydalba est déconseillée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu ne prévaut sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la dalbavancine est excrétée dans le lait maternel humain. Cependant, la dalbavancine est excrétée dans le lait des rates qui allaitent et peut l'être dans le lait maternel humain. La dalbavancine n'est pas bien absorbée après administration par voie orale ; toutefois, la possibilité d'un impact sur la flore gastro-intestinale ou buccale d'un nourrisson allaité ne peut être exclue. Une décision doit être prise concernant la poursuite/ l'arrêt de l'allaitement ou la poursuite/ l'arrêt du traitement par Xydalba, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et du traitement pour la femme.

Fertilité

Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une réduction de la fertilité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xydalba peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des cas de vertiges ont été rapportés chez un nombre limité de patients (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques de phases II/III, 2 473 patients adultes ont été traités par dalbavancine administrée, soit en une seule perfusion de 1 500 mg, soit en une perfusion de 1 000 mg suivie d'une perfusion de 500 mg une semaine plus tard. Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez ≥ 1 % des patients traités par dalbavancine étaient les nausées (2,4 %), la diarrhée (1,9 %) et les céphalées (1,3 %), et ils étaient généralement de sévérité légère à modérée.

Tableau répertoriant les effets indésirables (Tableau 1)

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III menés avec la dalbavancine. Ils sont classés par système d'organe et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000).

Tableau 1

Système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		infection mycosique vulvovaginale, infection urinaire, infection fongique, colite associée à <i>Clostridioides</i> (auparavant <i>Clostridium</i>), candidose buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie, thrombocytose, éosinophilie, leucopénie, neutropénie	
Affections du système immunitaire			réaction anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit	
Affections psychiatrique		insomnie	

Système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	céphalées	dysgueusie, vertiges	
Affections vasculaires		rougeurs, phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	broncho-spasmes
Affections gastro-intestinales	nausées, diarrhées	constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, gêne abdominale, vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, urticaire, rash cutané	
Affections des organes de reproduction et du sein		prurit vulvovaginal	
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration		réaction liées à la perfusion	
Bilan Biologique		augmentation de l'acide urique, augmentation de la numération plaquettaire, augmentation de la température corporelle, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la gamma glutamyl transférase	

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables de classe

L'ototoxicité a été associée à l'utilisation de glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec un médicament ototoxique, comme un aminoside, peuvent être exposés à un risque accru.

Population pédiatrique

La sécurité de la dalbavancine a été évaluée dans une étude clinique de phase III qui incluait 168 patients pédiatriques depuis la naissance jusqu'à moins de 18 ans, présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous traités par la dalbavancine (90 patients traités par une dose unique de dalbavancine et 78 autres, tous âgés de 3 mois et plus, traités par un schéma à deux doses de dalbavancine). Globalement, les résultats concernant la sécurité de la dalbavancine chez ces patients pédiatriques étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9 Surdosage

Aucune information particulière n'est disponible à propos du traitement du surdosage par dalbavancine, car aucune toxicité dose-limitante n'a été observée dans les études cliniques réalisées. Dans des études de phase I, des doses uniques allant jusqu'à 1 500 mg ou des doses cumulées allant jusqu'à 4 500 mg ont été administrées à des volontaires sains pendant un maximum de 8 semaines, sans signe de toxicité ni résultats biologiques représentant une préoccupation clinique. Dans des études de phase III, des doses uniques allant jusqu'à 1 500 mg ont été administrées aux patients. Le traitement du surdosage par dalbavancine devrait être symptomatique. Bien qu'aucune information ne soit disponible concernant en particulier l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter un surdosage, il convient de souligner que dans l'étude de phase I menée chez des patients en insuffisance rénale, moins de 6 % de la dose de dalbavancine recommandée ont été éliminés après 3 heures d'hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉ PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, glycopeptides antibactériens, code ATC: J01XA04.

Mécanisme d'action

La dalbavancine est un lipoglycopeptide bactéricide. Son mécanisme d'action vis-à-vis des bactéries à Gram positif sensibles réside dans l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne grâce une liaison au résidu terminal D-alanyl-D-alanine du peptide précurseur du peptidoglycane de la paroi cellulaire naissante, empêchant les liaisons covalentes (transpeptidation et transglycosylation) des sous-unités disaccharides, ce qui provoque la mort cellulaire bactérienne.

Mécanisme de résistance

Toutes les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes à la dalbavancine. La résistance à la dalbavancine du *Staphylococcus spp.* et de l'*Enterococcus spp.* est médiée par VanA, un génotype qui entraîne la modification du peptide cible dans la paroi cellulaire naissante. D'après des études *in vitro*, l'activité de la dalbavancine n'est pas affectée par d'autres gènes de résistance à la vancomycine. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la dalbavancine sont plus élevées pour les staphylocoques de résistance intermédiaire à la vancomycine (SARIV) que pour les souches pleinement sensibles à la vancomycine. Si les isolats présentant des CMI de la dalbavancine plus élevées représentent des phénotypes stables et sont corrélés à la résistance à d'autres glycopeptides, il est probable que le mécanisme repose sur une augmentation du nombre de cibles glycopeptidiques dans le peptidoglycane naissant. Aucune résistance croisée entre la dalbavancine et d'autres classes d'antibiotiques n'a été observée dans des études *in vitro*. La résistance à la méticilline est sans effet sur l'activité de la dalbavancine.

Interactions avec d'autres antibactériens

Les études *in vitro* réalisées n'ont mis en évidence aucun antagonisme entre la dalbavancine et d'autres antibiotiques

fréquemment utilisés (tels que céfépime, ceftazidime, ceftriaxone, imipénème, méropénème, amikacine, aztréonam, ciprofloxacine, pipéracilline / tazobactam et triméthoprim / sulfaméthoxazole), pour 12 espèces pathogènes à Gram négatif testées (voir rubrique 4.5).

Concentrations critiques

Les CMI critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :
•Staphylococcus spp : sensible ≤ 0,125 mg/l ; résistant > 0,125 mg/l ;
•Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G : sensible ≤ 0,125 mg/l ; résistant > 0,125 mg/l ;
•Streptocoques viridans (groupe Streptococcus anginosus uniquement) : sensible ≤ 0,125 mg/l ; résistant > 0,125 mg/l.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

L'activité bactéricide contre les staphylocoques in vitro est temps-dépendante à des concentrations sériques de dalbavancine comparables à celles obtenues avec la dose recommandée chez l'humain. Le rapport PK/PD in vivo de la dalbavancine vis-à-vis de S. aureus a été étudié avec un modèle d'infection chez des animaux neutropéniques. Cette étude a montré que l'activité antibactérienne de la dalbavancine semble particulièrement corrélée avec le rapport de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du médicament sous forme libre en fonction du temps à la concentration minimale inhibitrice (ASCI/CMI).

Efficacité clinique contre des bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité du médicament a été démontrée dans des études cliniques portant sur les bactéries pathogènes suivantes en cas d'infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sensibles in vitro à la dalbavancine : Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae, Groupe Streptococcus anginosus (y compris S. anginosus, S. intermedius et S. constellatus).

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries pathogènes d'intérêt

L'efficacité clinique contre les bactéries pathogènes suivantes n'a pas été établie, même si des études in vitro semblent indiquer qu'elles sont sensibles à la dalbavancine en l'absence de mécanismes de résistance acquis : Streptocoques du groupe G ; Clostridium perfringens ; Peptostreptococcus spp.

Population pédiatrique

Xydalba a été évalué dans une étude clinique de phase III, en ouvert, randomisée, contrôlée par un comparateur, conduite chez des patients pédiatriques depuis la naissance jusqu'à moins de 18 ans, présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous. L'étude incluait 168 patients traités par la dalbavancine (90 patients traités par une dose unique de dalbavancine et 78 autres, tous âgés de 3 mois et plus, traités par un schéma à deux doses de dalbavancine) et 30 patients traités par un comparateur. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance de Xydalba et les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité et de la pharmacocinétique. L'efficacité était un critère d'évaluation descriptif. Le taux de guérisons cliniques lors du test de guérison (population ITTm) était de 95,1 % (78/82) dans le groupe recevant une dose unique de Xydalba, de 97,3 % (72/74) dans le groupe recevant deux doses de Xydalba et de 100 % (30/30) dans le groupe recevant le comparateur.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xydalba dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubriques 4.2

et 5.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la dalbavancine a été caractérisée chez des sujets sains, des patients et des populations particulières. Après administration de doses uniques comprises entre 140 et 1 120 mg, l'exposition systémique à la dalbavancine est proportionnelle à la dose, ce qui indique la linéarité de la pharmacocinétique de la dalbavancine. Aucune accumulation de dalbavancine n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses administrées une fois par semaine pendant un maximum de 8 semaines (1 000 mg au Jour 1, suivis d'un maximum de 7 doses hebdomadaires de 500 mg) à des adultes sains. La demi-vie moyenne d'élimination terminale (t_{1/2}) était de 372 heures (de 333 à 405). La pharmacocinétique de la dalbavancine peut être mieux définie avec un modèle à trois compartiments (phases de distribution α et β, suivies d'une phase d'élimination terminale). Ainsi, la demi-vie de distribution (t_{1/2β}), qui correspond au profil concentrations-temps le plus cliniquement pertinent, s'étend de 5 à 7 jours, ce qui est cohérent avec une posologie hebdomadaire. Le tableau 2 ci-dessous répertorie les paramètres pharmacocinétiques estimés après administration intraveineuse des schémas à deux doses et à une dose de dalbavancine, respectivement.

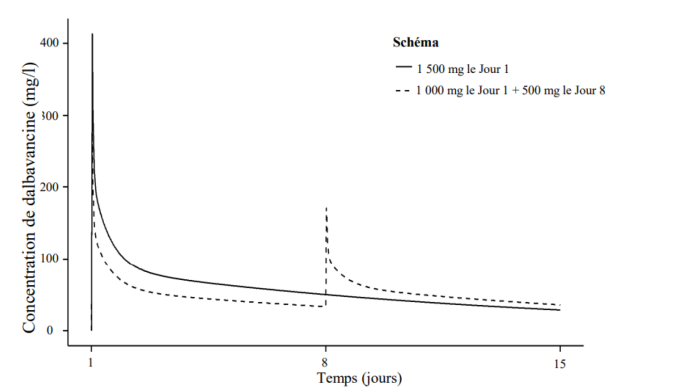
Tableau 2 - Paramètres pharmacocinétiques moyens (SD) de la dalbavancine pour les adultes, basés sur l'analyse PK de population¹

Paramètre	Schéma à deux doses ²	Schéma à dose unique ³
C _{max} (mg/L)	Jour 1: 281 (52) Jour 8: 141 (26)	Jour 1: 411 (86)
AUC _{0-Day14} (mg•h/L)	18 100 (4 600)	20 300 (5 300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

¹ Source: DAL-MS-01.
² 1 000 mg au Jour 1 + 500 mg au Jour 8; sujets de l'étude DUR001-303 avec échantillon PK évaluable.
³ 1 500 mg; sujets de l'étude DUR001-303 avec échantillon PK évaluable.

Le rapport temps-concentration plasmatique de dalbavancine après administration des schémas à deux doses et une dose, respectivement, est présenté en Figure 1.

Figure 1. Concentrations plasmatiques de dalbavancine en fonction du temps chez un patient adulte présentant une infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous typique (simulation utilisant un modèle de pharmacocinétique de population) pour les schémas à une et deux doses.



Distribution

La clairance et le volume de distribution à l'état d'équilibre sont comparables chez les sujets sains et chez les patients

présentant des infections. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était similaire au volume de liquide extracellulaire. La dalbavancine se lie aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine, de manière réversible. Le taux de liaison de la dalbavancine aux protéines plasmatiques est de 93 % et n'est pas modifié en fonction de la concentration médicamenteuse, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique. Après administration intraveineuse d'une dose unique de 1 000 mg à des volontaires sains, l'ASC dans le liquide phlycténulaire (dalbavancine liée et non liée) était d'environ 60 % de l'ASC du plasma 7 jours après administration de la dose.

Biotransformation

Les métabolites n'ont pas été observés en quantités significatives dans le plasma humain. Les métabolites hydroxy-dalbavancine et mannosyl aglycone ont été détectés dans les urines (< 25 % de la dose administrée). Les voies métaboliques responsables de la formation de ces métabolites n'ont pas été identifiées ; cependant, en raison de la contribution relativement faible du métabolisme à l'élimination totale de la dalbavancine, aucune interaction médicamenteuse intervenant par inhibition ou induction du métabolisme de la dalbavancine n'est attendue. L'hydroxy-dalbavancine et le mannosyl aglycone montrent une activité antibactérienne considérablement moindre par rapport à celle de la dalbavancine.

Elimination

Après administration d'une dose unique de 1 000 mg à des sujets sains, de 19 à 33 % de la dose de dalbavancine administrée ont, en moyenne, été excrétés dans les urines sous forme de dalbavancine et de 8 à 12 % l'ont été sous forme de métabolite hydroxy-dalbavancine. Environ 20 % de la dose administrée ont été excrétés dans les selles.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la dalbavancine a été évaluée chez 28 sujets adultes présentant divers degrés d'insuffisance rénale et chez 15 sujets témoins présentant une fonction rénale normale. Après administration d'une dose unique de 500 mg ou de 1 000 mg de dalbavancine, la clairance plasmatique moyenne (CL_T) était réduite de 11 %, 35 % et 47 % chez les sujets en insuffisance rénale légère (CL_{CR} 50-79 ml/min), modérée (CL_{CR} 30-49 ml/min) et sévère (CL_{CR} < 30 ml/min), respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'ASC moyenne chez les sujets dont la clairance de la créatinine était < 30 ml/min était multipliée par deux environ. La signification clinique de la réduction de la CL_T plasmatique moyenne, et l'augmentation associée de l'ASC_{0-∞} dans les études pharmacocinétiques menées avec la dalbavancine chez des sujets en insuffisance rénale sévère n'ont pas été établies. La pharmacocinétique de la dalbavancine chez des sujets présentant une néphropathie en phase terminale et traités par dialyse régulière planifiée (3 fois/semaine) était comparable à celle observée chez les sujets en insuffisance rénale légère à modérée, et moins de 6 % de la dose administrée sont éliminés après 3 heures d'hémodialyse. Pour consulter les recommandations posologiques relatives aux sujets adultes en insuffisance rénale, voir rubrique 4.2.

Aucune donnée pharmacocinétique observée n'est disponible chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale sévère. L'ASC moyenne estimée de la dalbavancine pour les sujets pédiatriques en insuffisance rénale sévère (CL_{CR} ≤ 30 ml/min/1,73 m²) était environ 13 à 30 % supérieure à celle des patients pédiatriques présentant une fonction rénale normale et traités à la même dose, sur la base d'un modèle de pharmacocinétique de population.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la dalbavancine a été évaluée

chez 17 sujets en insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à 9 sujets témoins sains présentant une fonction hépatique normale. L'ASC moyenne est restée inchangée chez les sujets en insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Cependant, l'ASC moyenne a diminué de 28 % et 31 %, respectivement, chez les sujets en insuffisance hépatique modérée et sévère. La cause et la signification clinique de la diminution de l'exposition chez les sujets en insuffisance hépatique modérée et sévère sont inconnues. Pour consulter les recommandations posologiques relatives aux sujets en insuffisance hépatique, voir rubrique 4.2.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les sexes en ce qui concerne la pharmacocinétique de la dalbavancine chez des sujets sains ou chez des patients infectés. Aucune adaptation posologique en fonction du sexe n'est recommandée.

Personnes Agées

L'âge n'a pas eu d'influence majeure sur la pharmacocinétique de la dalbavancine. Par conséquent, aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). L'expérience portant sur la dalbavancine chez les personnes âgées est limitée : 276 patients ≥ 75 ans ont été inclus dans des études cliniques de phase II et III. Parmi eux, 173 ont reçu de la dalbavancine. Des patients ayant jusqu'à 93 ans ont été inclus dans des études cliniques.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la dalbavancine a été évaluée chez 218 patients pédiatriques (âgés de 4 jours à 17 ans, dont un nouveau-né prématuré [âge gestationnel de 36 semaines ; n = 1] et des nouveau-nés à terme [âge gestationnel de 37 à 40 semaines ; n = 6]) dont la clairance de la créatinine était supérieure ou égale à 30 ml/min/1,73 m². Les informations disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'exposition à la dalbavancine chez les patients pédiatriques dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min/1,73 m². Le modèle prévoyait que l'ASC_{0-120h} plasmatique de la dalbavancine à la naissance chez les nouveau-nés prématurés (âge gestationnel de 26 semaines à < 37 semaines) correspondait à environ 60 % de celle des patients adultes.

Tableau 3 - Paramètres pharmacocinétiques moyens (SD) simulés de la dalbavancine pour les enfants et les adultes, basés sur l'analyse PK de population¹

Paramètre	Nouveau-né prématuré	Nouveau-né à terme	Jeune nourrisson	Nourrisson	Jeune enfant	Enfant	Adolescent	Adulte
Tranche d'âge	AG 26 à < 37 semaines	Naissance à -1 mois	1 mois à < 3 mois	3 mois à < 2 ans	2 ans à < 6 ans	6 ans à < 12 ans	12 ans à < 18 ans	≥ 18 ans
Dose	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	22,5 mg/kg	18 mg/kg	18 mg/kg	1 500 mg
C _{max} (mg/l)	231 (89)	306 (130)	307 (130)	307 (130)	304 (130)	259 (110)	251 (110)	425 (100)
ASC _{0-120h} (mg•h/l)	6 620 (2 000)	9 000 (2 900)	9 080 (3 000)	9 490 (3 100)	10 200 (3 200)	8 870 (2 900)	9 060 (3 100)	10 800 (3 200)

¹ Source : DAL-MS-02.

Dans toutes les tranches d'âge pédiatriques, 90 % ou plus des patients ont atteint les valeurs PK/PD cibles liées à l'activité *in vivo* du médicament, à des CML allant jusqu'à 0,125 mg/l.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité de la dalbavancine a été évaluée après une administration intraveineuse journalière pendant un maximum de 3 mois chez des rats et des chiens. La toxicité dose-dépendante incluait des signes histologiques et sériques de lésions rénales et hépatiques, une réduction de la lignée rouge sanguine et une irritation au site d'injection. Chez le chien uniquement, des réactions liées à la perfusion, caractérisées par un œdème ou des rougeurs cutanées (non associés au site d'injection), une pâleur des muqueuses, une salivation, des vomissements, une sédation, une légère diminution de la pression artérielle et des augmentations de la fréquence cardiaque, ont été observées de manière dose-

dépendante. Ces réactions étaient passagères (résolues dans l'heure suivant l'administration) et attribuées à la libération d'histamine. Le profil de toxicité de la dalbavancine chez de jeunes rats correspondait à celui précédemment observé chez des rats adultes à des niveaux de dose identiques (mg/kg/j). Les études de la reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Chez le rat, à des expositions environ 3 fois supérieures à l'exposition clinique, une réduction de la fertilité et une augmentation de la létalité embryofœtale, une diminution du poids fœtal et de l'ossification du squelette, ainsi qu'une augmentation de la mortalité néonatale ont été observées. Chez le lapin, un avortement spontané associé à une intoxication maternelle s'est produit à une exposition inférieure à celle observée chez l'humain. Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée. La dalbavancine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène lors d'une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421), Lactose monohydraté, Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

Les solutions de chlorure de sodium peuvent provoquer une précipitation et ne doivent être utilisées ni pour la reconstitution ni pour la dilution (voir rubrique 6.6). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions intraveineuses à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre sèche : 4 ans. La stabilité chimique et physique de Xydalba a été démontrée pour la solution à diluer reconstituée et pour la solution diluée pendant 48 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. La stabilité totale entre la reconstitution et l'administration ne doit pas excéder 48 heures. Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 48 ml à usage unique, muni d'un bouchon en élastomère et d'une capsule amovible verte. Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Xydalba doit être reconstitué avec de l'eau pour préparation injectable stérile, puis dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Les flacons de Xydalba sont à usage unique.

Instructions pour la reconstitution et la dilution

Des conditions d'asepsie doivent être utilisées pour reconstituer et diluer Xydalba.

1. Le contenu de chaque flacon doit être reconstitué en ajoutant lentement 25 ml d'eau pour préparations injectables.

2. **Ne pas agiter.** Pour éviter la formation de mousse, alterner entre des mouvements d'agitation douce par rotation et d'inversion du flacon, jusqu'à dissolution complète de son contenu. Le temps de reconstitution peut aller jusqu'à 5 minutes.

3. La solution concentrée reconstituée à diluer dans le flacon contient 20 mg/ml de dalbavancine.

4. La solution concentrée reconstituée à diluer doit être une solution limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

5. De plus, la solution concentrée reconstituée doit être diluée dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion.

6. Pour diluer la solution concentrée reconstituée, le volume adéquat de 20 mg/ml de cette solution concentrée doit être transféré du flacon dans une poche intraveineuse ou une bouteille contenant une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Par exemple : 25 ml de la solution concentrée reconstituée à diluer contient 500 mg de dalbavancine.

7. Après dilution, la solution pour perfusion doit avoir une concentration finale de 1 à 5 mg/ml de dalbavancine.

8. La solution pour perfusion doit être limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

9. Si des particules ou un changement de couleur sont observés, la solution doit être éliminée. Xydalba ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou solutions intraveineuses. Les solutions contenant du chlorure de sodium peuvent provoquer une précipitation et NE doivent PAS être utilisées pour la reconstitution ou la dilution. La compatibilité de la solution concentrée de Xydalba reconstituée n'a été établie qu'avec une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. Si un cathéter intraveineux commun est utilisé pour administrer d'autres médicaments en plus de Xydalba, le cathéter doit être rincé avec une solution de glucose à 5 % pour perfusion avant et après chaque perfusion de Xydalba.

Utilisation dans la population pédiatrique

Pour les patients pédiatriques, la dose de Xydalba variera en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, avec une dose maximale de 1 500 mg. Transférer la dose requise de solution de dalbavancine reconstituée en fonction du poids de l'enfant, conformément aux instructions ci-dessus, du flacon dans une poche intraveineuse ou une bouteille contenant une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion. La solution diluée doit avoir une concentration finale de 1 à 5 mg/ml de dalbavancine. Le tableau 4 ci-dessous fournit des informations pour la préparation d'une solution pour perfusion dont la concentration finale est de 2 mg/ml ou 5 mg/ml (concentration suffisante dans la plupart des cas), à administrer par un pousse-seringue, afin de parvenir à une dose de 22,5 mg/kg chez les patients pédiatriques âgés 3 à 12 mois et pesant entre 3 et 12 kg. D'autres concentrations peuvent être préparées, mais la concentration finale doit être comprise entre 1 et 5 mg/ml de dalbavancine. Se reporter au tableau 4 pour vérifier les calculs. Les valeurs présentées sont approximatives. Il convient de noter que le tableau n'inclut PAS toutes les doses calculées possibles pour chaque tranche d'âge, mais qu'il peut être utilisé pour estimer le volume approximatif afin de vérifier le calcul.

Tableau 4 - Préparation de Xydalba (concentration finale de la perfusion de 2 mg/ml ou 5 mg/ml devant être administrée par un pousse-seringue) pour des patients pédiatriques âgés de 3 à 12 mois (dose de 22,5 mg/kg)

Poids du patient (kg)	Dose (mg) à atteindre 22,5 mg/kg	Volume de solution de dalbavancine reconstituée (20 mg/ml) à prélever du flacon (ml)	Volume de solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) à ajouter au mélange comme diluant (ml)	Concentration finale de la solution pour perfusion de dalbavancine	Volume total administré par le pousse-seringue (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	20 ml	60 ml	5 mg/ml	90,0
9	202,5				40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Élimination

Éliminez tout excédent de solution reconstituée qui demeure inutilisé. Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen, Allemagne

Exploitant
Correvio -15 rue du Bicentenaire - 92800 Puteaux.

Information médicale :
Tél : 01 77 68 89 17
Email : medicalinformation@advanzpharma.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/986/001 - CIP 34009 550 246 0 6

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 février 2015. Date du dernier renouvellement : 05 décembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24 Janvier 2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Agréé aux Collectivités.