

Indication:

Traitement des Infections Bactériennes Aigües de la Peau et des Tissus Mous (IBAPTM) chez l'adulte.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

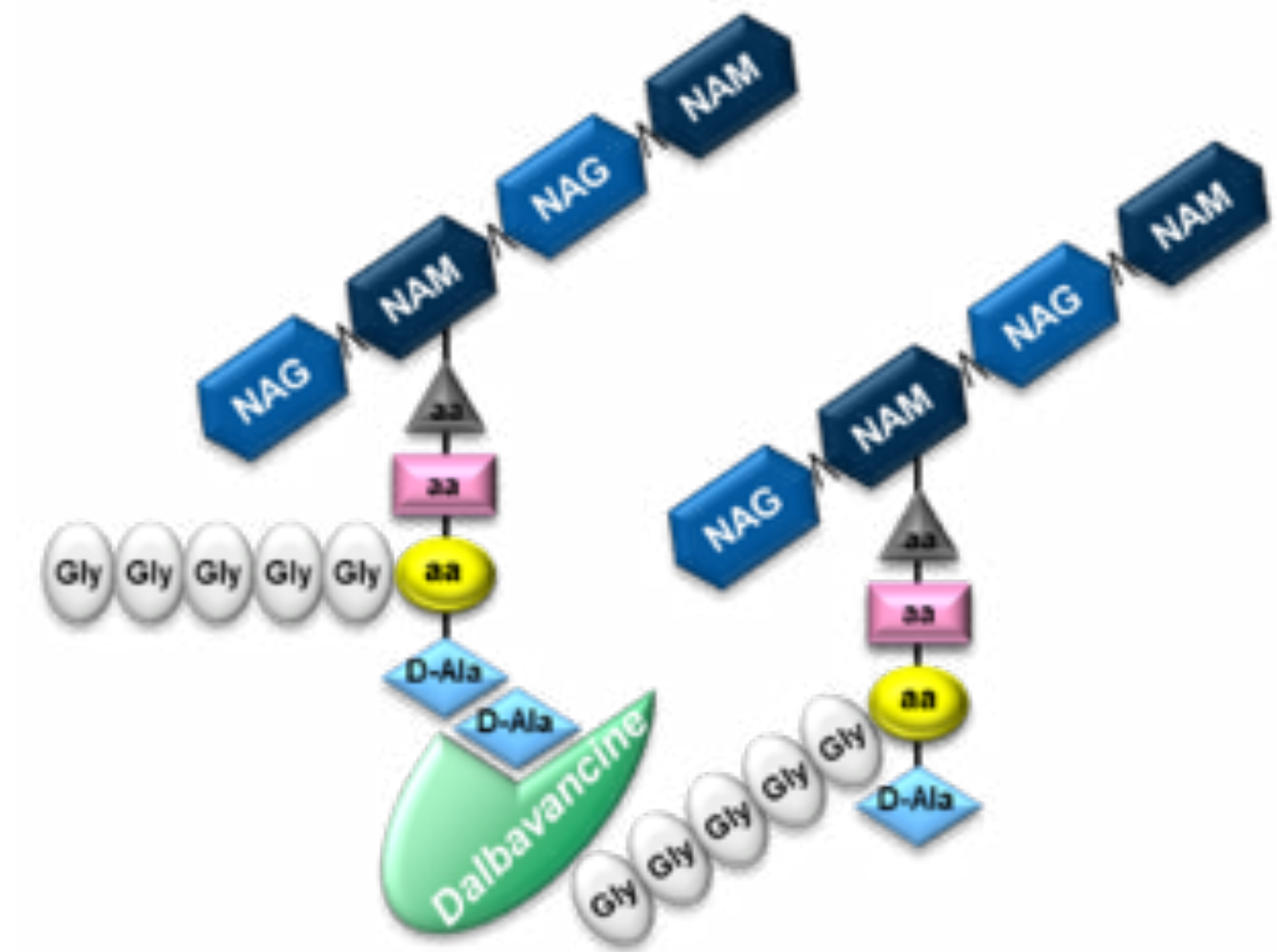
Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée.

Place dans la stratégie thérapeutique:

Dans le traitement des IBAPTM, la dalbavancine ne peut être proposée qu'en situation d'indication formelle de l'utilisation d'un glycopeptide, uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée.

La longue demi-vie du produit (environ 15 jours) le rend attrayant, avec un traitement simple (une ou deux injections) et une possibilité de séjour hospitalier écourté, cependant d'impact non-évalué. L'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance n'est pas apprécié pour le moment.

Aussi, l'utilisation de la dalbavancine dans cette situation devrait se concevoir dans des circonstances spéciales, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées.

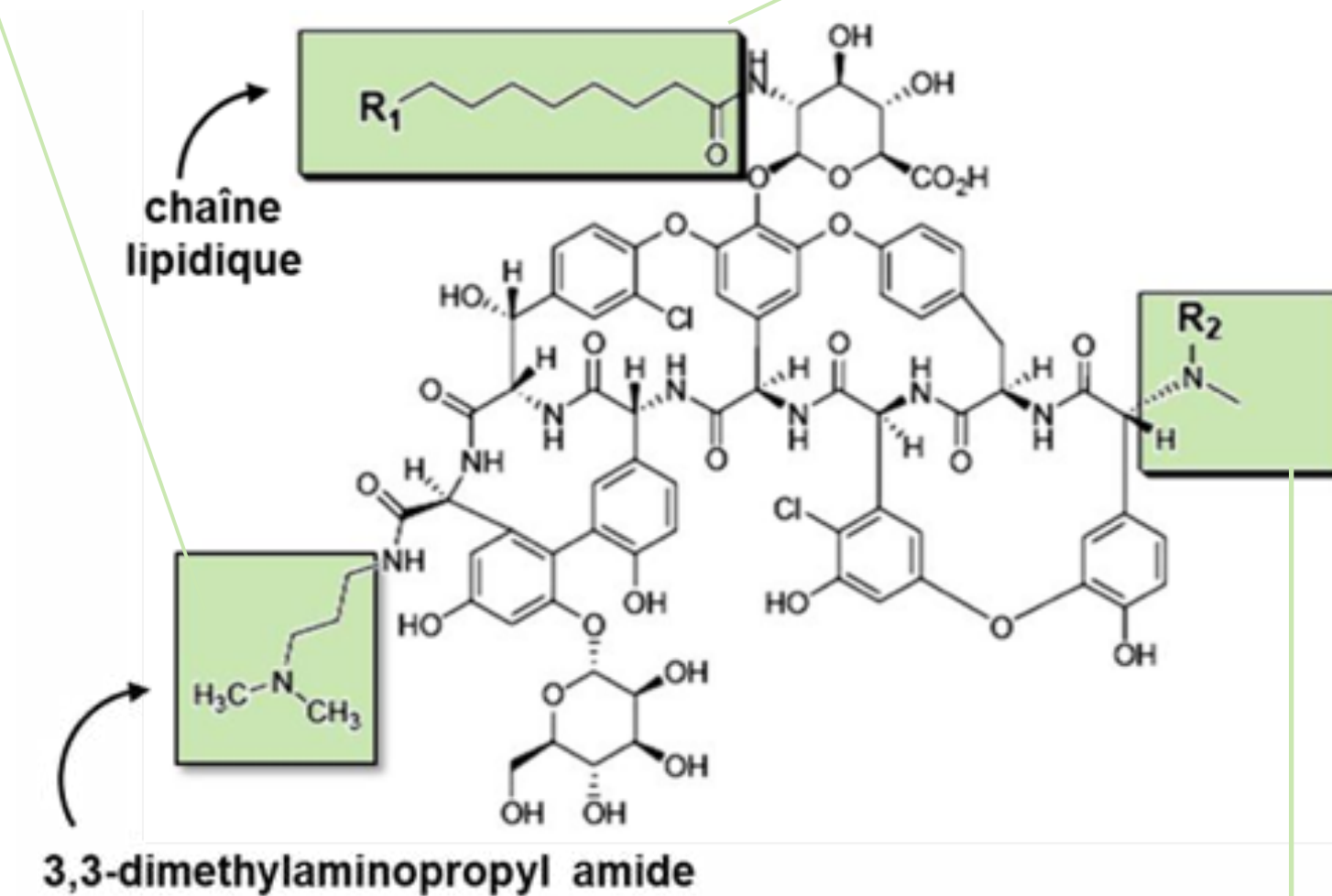


MÉCANISME D'ACTION

- **Lipoglycopeptide bactéricide.**
- **Inhibe la transglycosylation** en se liant au substrat D-ala-D-ala de *S. aureus* et d'autres bactéries sensibles cocci gram-positives.
- Les modifications de structure chimique permettent la **dimérisation de la dalbavancine**, ce qui permet :
 - une plus **forte affinité pour le peptide cible**,
 - une **activité bactéricide *in vitro* importante**.

Augmente l'activité
antibactérienne contre les staphylocoques,
en particulier les coagulase-négative

Demi-vie d'élimination
étendue *in vivo* ($T_{1/2}$)



Définit une famille d'homologues ayant tous
une activité antibactérienne

Finch RG Eliopoulos Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics J Antimicrob Chemother 52005) 55, Suppl. S2, ii5-ii13 ; Leuthner K D, et al. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). Therapeutics and Clinical Risk Management 2016;12 931-940 ; Bennett JW Dalvancin review Therapeutics and Clinical Risk Management 2008 4(1) 31-40 ; Malabarba A, et al. Origin, structure and activity *in vitro* and *in vivo* of Dalbavancin. J Antimicrobial Chemother (2005) 55, Suppl. S2,ii15-ii20.

SPECTRE ANTIBIOTIQUE

- La résistance à la méticilline est sans effet sur l'action de XYDALBA™.
- L'efficacité de XYDALBA™ a été démontrée dans des études cliniques portant sur les bactéries pathogènes suivantes en cas d'IBAP™ sensibles *in vitro* à la dalbavancine :
 - *Staphylococcus aureus* (y compris SARM),
 - *Streptococcus pyogenes*,
 - *Streptococcus agalactiae*,
 - *Streptococcus dysgalactiae*,
 - Groupe *Streptococcus anginosus* (y compris *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*).
- Etudes *in vitro* seulement :
 - *Streptocoques* du groupe G,
 - *Clostridium perfringens*,
 - *Peptostreptococcus spp.*,
 - *Staphylococcus coagulase-negative*.
- Toutes les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes à la dalbavancine.

IBAP™ : Infections Bactériennes Aigües de la Peau et des Tissus Mous (cellulites/érysipèles, infections de plaies, abcès cutanés majeurs) ; SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline.

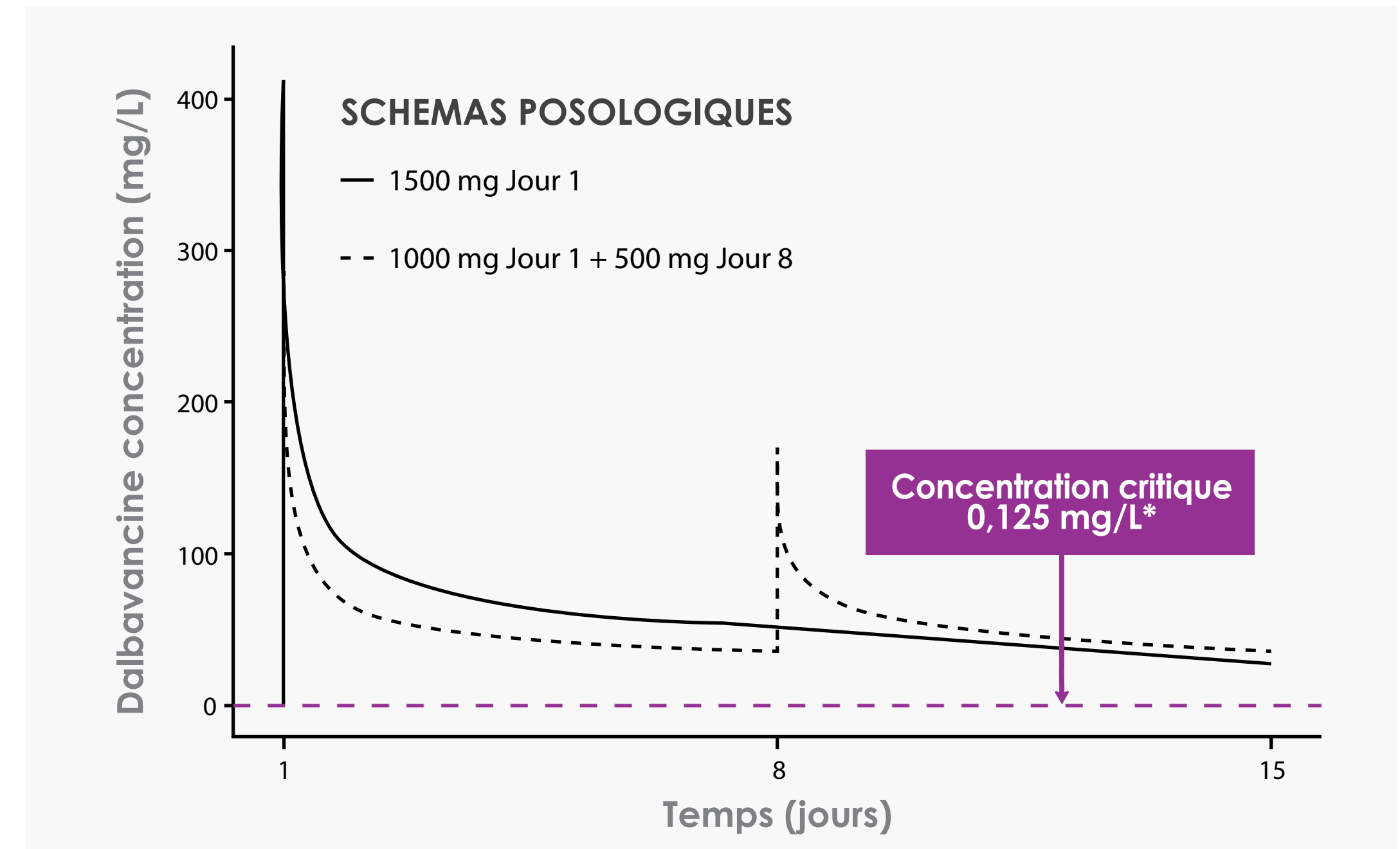
[XYDALBA™ Résumé des caractéristiques du produit](#) ; XYDALBA™ EMA Assessment Report, 2014.

CONCENTRATIONS CRITIQUES

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

UNE LONGUE DEMI-VIE

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- Demi-vie d'élimination terminale moyenne ($T_{1/2}$) : 372h (333-405) (= 15,5 jours).
- **Les concentrations plasmatiques de XYDALBA™ restent largement supérieures à la valeur critique pour les deux schémas thérapeutiques pendant au moins 14 jours.**



*Simulation à partir du modèle pharmacocinétique de population. Ces données peuvent ne pas être pertinentes cliniquement. Concentrations critiques pour les agents pathogènes Gram positifs ciblés d'après l'EUCAST (Tableau des valeurs critiques, Version 7.0, 2017).

[XYDALBA™ Résumé des caractéristiques du produit.](#)

AUTRES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

- **Distribution**

- Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 93%.
- Non-modifié en fonction de la concentration médicamenteuse, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique.

- **Biotransformation**

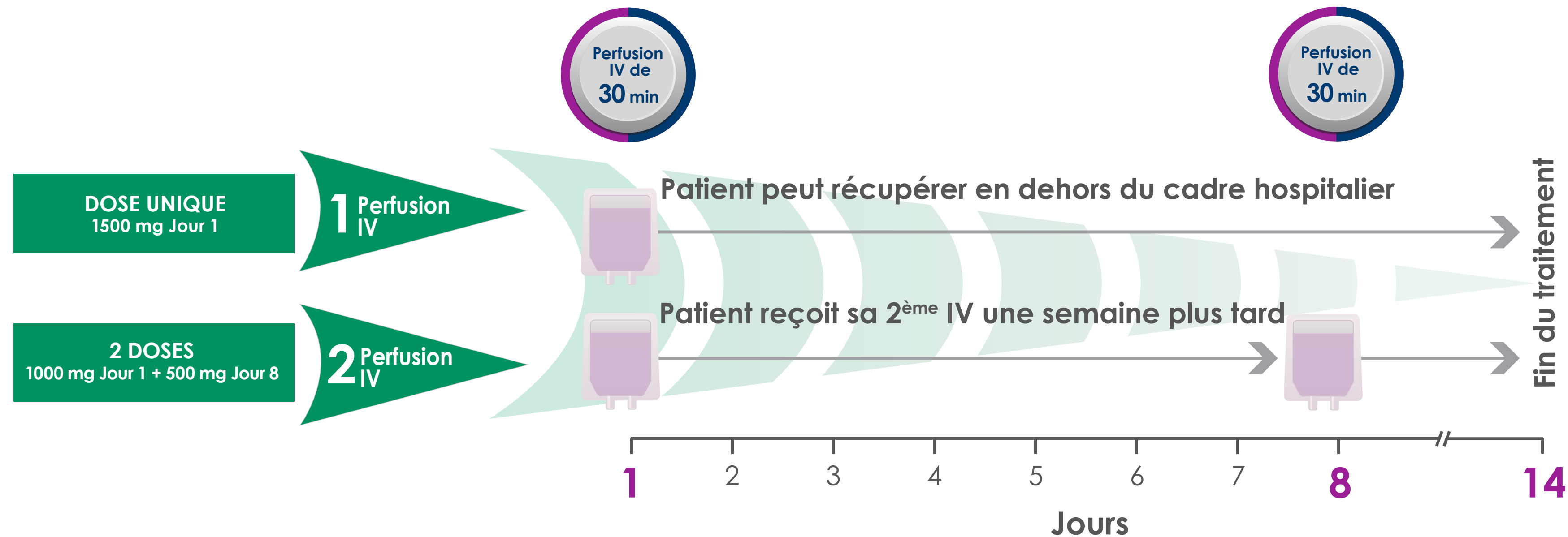
- Les métabolites n'ont pas été observés en quantité significative dans le plasma humain.
- les métabolites hydroxy-dalbavancine et mannosyl aglycone (activité antibactérienne moindre par rapport à la dalbavancine) ont été détectés dans les urines (<25% de la dose administrée).

- **Élimination**

- ~20% de la dose administrée est excrété dans les selles.
 - ✓ 19-33% de la dose de dalbavancine excrétés dans les urines (sous forme de dalbavancine) et 8-12% sous forme de métabolites hydroxy-dalbavancine.

UN TRAITEMENT SIMPLE

- **1 500 mg** : dose recommandée chez l'adulte. XYDALBA™ n'est pas indiqué chez l'enfant.
- Administration par voie veineuse périphérique, **IV de 30 minutes**.
- **2 options d'administration** :



- Ne nécessite pas de surveillance thérapeutique des taux plasmatiques, ni des CPK.
- Pas d'interaction médicamenteuse connue.

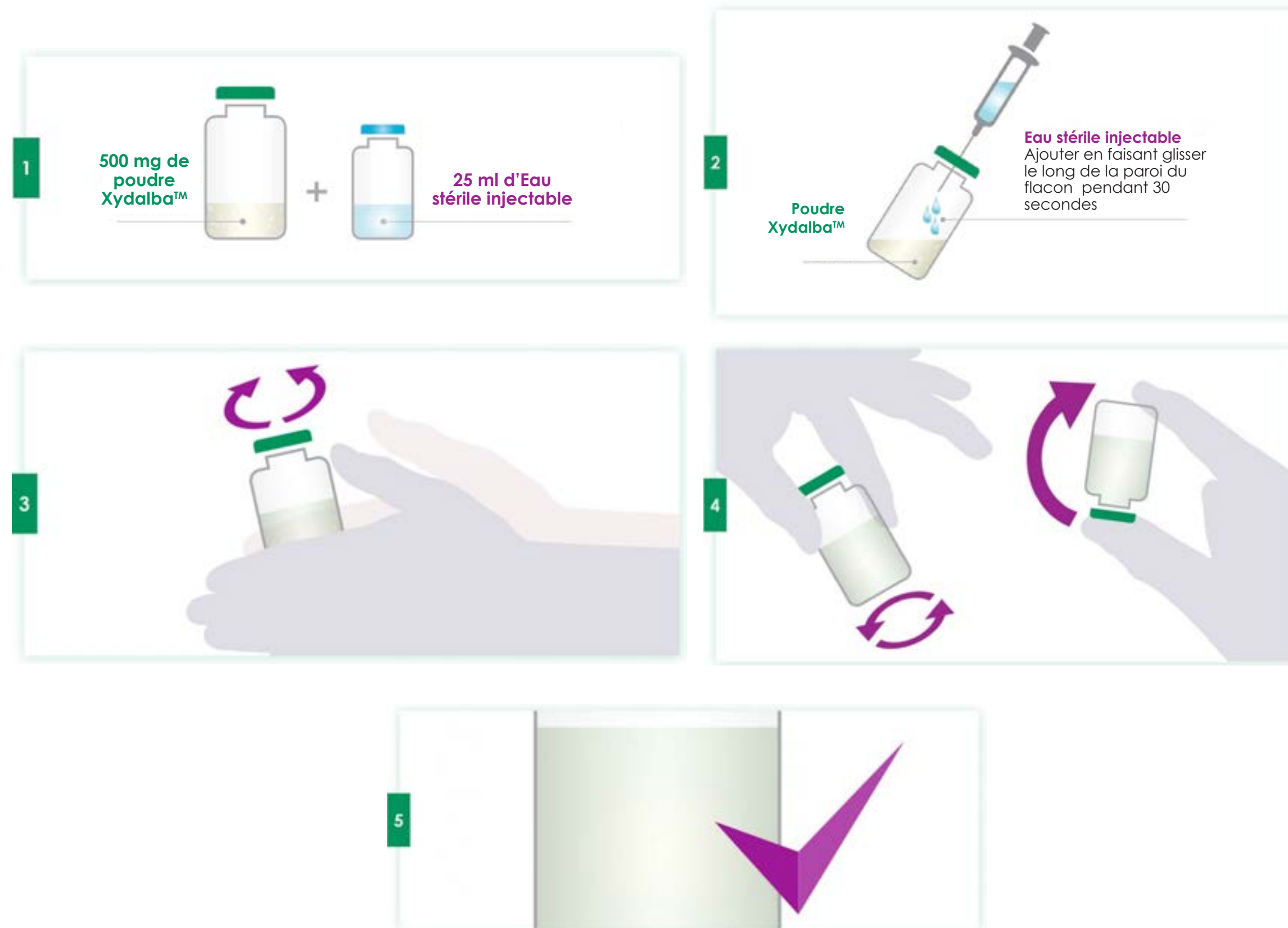
PAS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Sauf pour les insuffisants rénaux chroniques non hémodialysés régulièrement

- **Diminution de la dose recommandée à 1 000 mg chez les patients en insuffisance rénale chronique**, avec clairance de la créatinine < 30 ml/min et qui ne sont pas sous hémodialyse régulière planifiée
 - Soit une perfusion de 1 000 mg Jour 1
 - Soit une perfusion de 750 mg Jour 1, suivie d'une perfusion de 375 mg 7 jours plus tard
- **Aucune adaptation posologique :**
 - **Personnes âgées**
 - **Insuffisance rénale légère à modérée** (clairance de la créatinine ≥ 30 à 79 ml/min)
 - **Si hémodialyse régulière** (3 fois par semaine)
 - **Insuffisance hépatique légère** (Child-Pugh A)
Insuffisance hépatique modérée à sévère : précaution car aucune donnée disponible
 - **Personne en surcharge pondérale**

RECONSTITUTION & DILUTION

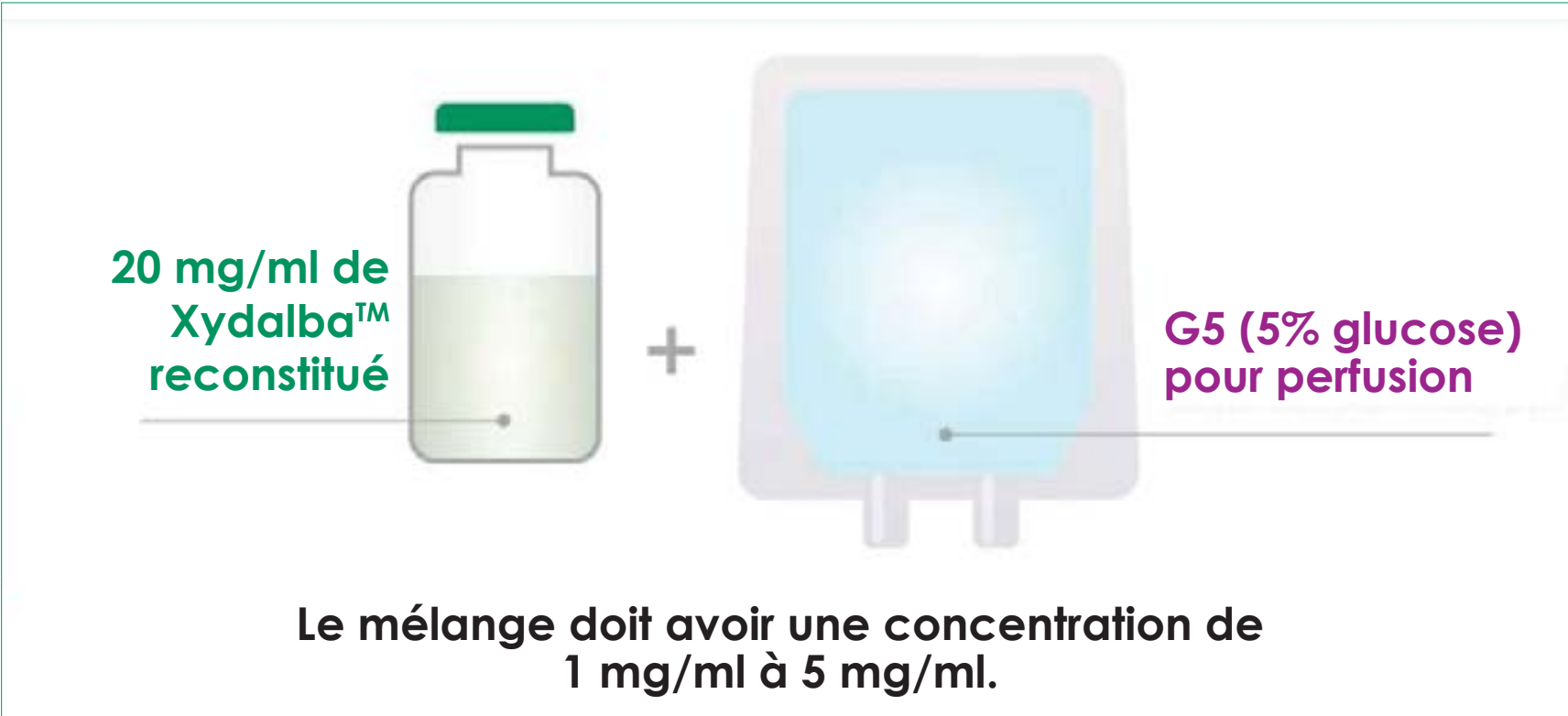
ETAPE 1 : RECONSTITUTION



- Chaque flacon est à **usage unique**.
- **Reconstituer la solution en ajoutant lentement 25 ml d'eau** pour préparations injectables.
- Les solutions contenant du **chlorure de sodium NE doivent PAS être utilisées** pour la reconstitution.
- **Ne pas secouer.** Pour éviter la formation de mousse, **alterner les mouvements d'agitation douce par rotation et d'inversion du flacon**, jusqu'à dissolution complète. Le temps de reconstitution peut atteindre 5 minutes.
- La solution concentrée contient **20 mg/ml** de XYDALBA™.

ETAPE 2 : DILUTION

XYDALBA™ doit être reconstitué puis dilué avant administration



- La solution concentrée reconstituée à diluer doit être une **solution limpide, incolore à jaune pâle**, exempte de particules visibles.
- Transférer **le volume adéquat de la solution concentrée** reconstituée dans une **solution de glucose à 50 mg/ml (5%) pour perfusion**.
- Les solutions contenant du **chlorure de sodium NE doivent PAS être utilisées** pour la reconstitution ou la dilution.



Dilution Dalbavancine Dose	Volume (ml) de la solution dalbavancine concentrée reconstituée (20mg/ml)	Volume minimum (ml) de G5 pour perfusion pour obtenir un mélange à une concentration de 5 mg/ml	Volume maximum (ml) de G5 pour perfusion pour obtenir un mélange à une concentration de 1 mg/ml
375 mg	19	56	356
500 mg	25	75	475
750 mg	38	113	713
1000 mg	50	150	950
1500 mg	75	225	1425

ADMINISTRATION

- Administré par perfusion intraveineuse pendant **30 minutes**.
- La solution pour perfusion doit avoir une concentration finale de 1 à 5 mg/ml de dalbavancine.



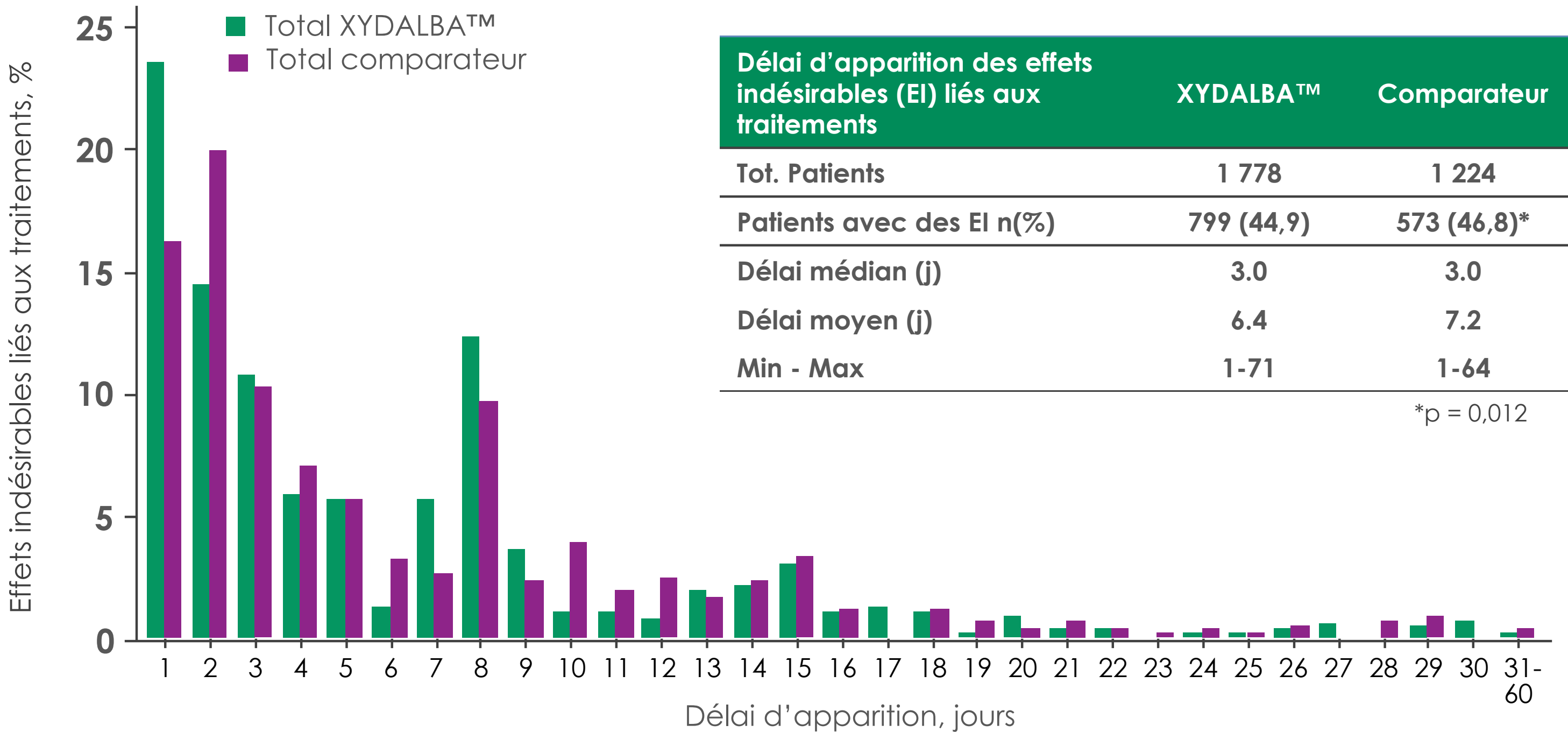
- Ne pas mélanger à d'autres médicaments ou solutions intraveineuses. Les solutions contenant du **chlorure de sodium** peuvent provoquer une précipitation et **NE doivent PAS être utilisées** pour la reconstitution ou la dilution.



- **La solution pour perfusion doit être limpide, incolore à jaune pâle**, exempte de particules visibles. Si des particules ou un changement de couleur sont observés, la solution doit être éliminée.
- 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™.

DÉLAI D'APPARITION DES EFFETS INDÉSIRABLES

- Délai d'apparition des effets indésirables similaire entre XYDALBA™ et les comparateurs*



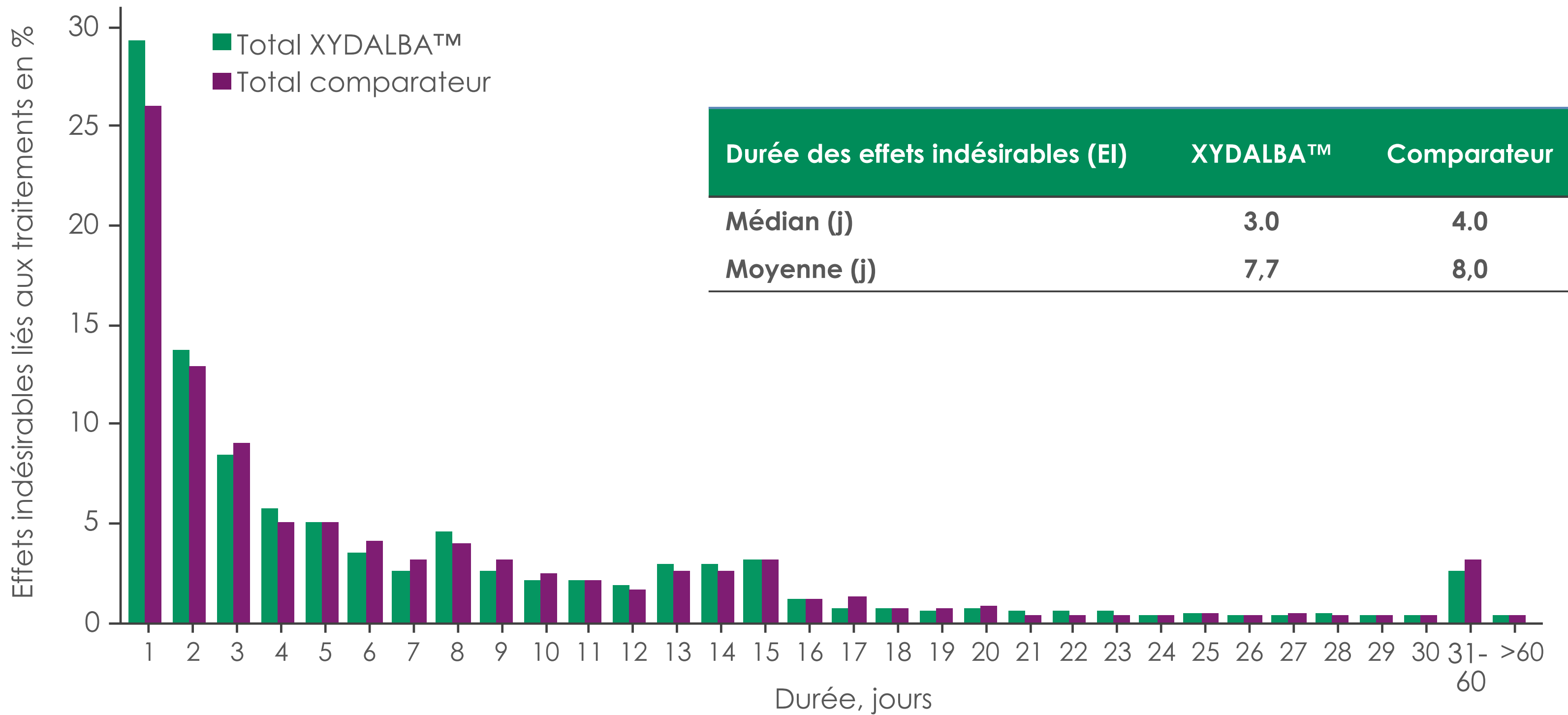
*vancomycine, linézolide, cefazoline, nafcilline, oroxacillin

« Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr »

Dunne MW, et al. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. Drug Safety. 2016.

DURÉE DES EFFETS INDÉSIRABLES

- Durée des effets indésirables similaire entre XYDALBA™ et les comparateurs*



*vancomycine, linézolide, cefazoline, nafcilline, oroxacillin

« Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d’être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr »

Dunne MW, et al. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. Drug Safety. 2016.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Tableau des effets indésirables**
Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III menés avec la dalbavancine :

Système d'organe	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
Infections et infestations		infection mycosique vulvovaginale, infection urinaire, infection fongique, colite associée à <i>Clostridioides</i> (anciennement <i>Clostridium</i>) <i>difficile</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 psychiatriques		insomnie	
Affections du système nerveux	céphalées	dysgueusie, vertiges	
Affections vasculaires		rougeurs, phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	bronchospasmes
Affections gastro-intestinales	nausées, diarrhée	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		réactions liées à la perfusion	
Bilan biologique		augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'acide urique, anomalie des tests hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la numération plaquettaire, augmentation de la température corporelle, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la gamma glutamyl transférase	

Se reporter aux mentions légales ci-jointes pour plus d'informations sur la tolérance et la sécurité d'emploi.
« Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr »
[XYDALBA™ Résumé des caractéristiques du produit](#) ; XYDALBA™ Avis de la commission de Transparence.

MISES EN GARDE & PRÉCAUTIONS D'EMPLOI...

- Les effets indésirables les plus fréquents étaient généralement de sévérité légère à modérée.
- Pas d'interaction médicamenteuse connue.
- **Contre-indication** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Mises en garde et précautions d'emploi : Réactions d'hypersensibilité, Diarrhée à *Clostridioides* (anciennement *Clostridium*) *difficile*, Réactions liées à la perfusion, Insuffisance rénale, Infections mixtes.
 - ◇ Hypersensibilité : 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**.
 - ◇ Red man syndrome : Les perfusions intraveineuses rapides d'antibiotiques glycopeptidiques peuvent provoquer des réactions de type syndrome de « l'homme rouge » (Red man syndrome), 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.**
 - ◇ 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.**



Se reporter aux mentions légales ci-jointes pour plus d'informations sur la tolérance et la sécurité d'emploi.

« Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr »

[XYDALBA™ Résumé des caractéristiques du produit.](#)

...MISES EN GARDE & PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

• 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. 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. 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.
- **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.

Se reporter aux mentions légales ci-jointes pour plus d'informations sur la tolérance et la sécurité d'emploi.

« Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr »

[XYDALBA™ Résumé des caractéristiques du produit.](#)

• Un traitement simple

- Une longue demi-vie terminale ($T_{1/2} = 15,5$ jours).
- Schéma d'administration à une ou à deux dose en IV de 30 minutes, par voie veineuse périphérique.
- Aucun ajustement posologique pour la plupart des patients.
- Ne nécessite pas de surveillance thérapeutique des taux plasmatiques, ni des CPK.
- Pas d'interaction médicamenteuse connue.
- Une possibilité de séjour hospitalier écourté, d'impact non-évalué.

• Une efficacité démontrée

- Antibiotique bactéricide présent à des concentrations plasmatiques largement supérieures à la valeur critique des germes sensibles pendant au moins 14 jours.
- Non-inférieure à vancomycine +/- linézolide.

• Profil de tolérance

- 2 473 patients traités (Essais phase II/III).
- Effets indésirables, délai d'apparition et durée des effets indésirables similaires aux comparateurs.

Xydalba™

Dalbavancine 500 mg
Poudre pour solution à diluer pour perfusion



- **Pour commander XYDALBA™ :**
 - E-mail : advanzpharma@arvato-scs.com
 - Tél : 08 05 63 67 38
 - Fax : 08 05 63 67 39

EXPLOITANT : Correvio, 15 rue du bicentenaire, 92800 Puteaux.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable à l'adresse suivante : chartevm@advanzpharma.com.

CORREVIO, une filiale d'ADVANSZ PHARMA, s'engage à respecter la Charte de l'information promotionnelle et le Référentiel de Certification. Le Responsable Régional est à la disposition du professionnel de santé pour lui présenter et lui remettre les règles de déontologie et pour répondre à ses questions.

Toutes les informations et données personnelles que vous acceptez d'échanger avec nous seront protégées and maintenues confidentielles conformément à notre politique sur la protection des données accessible ici: <https://www.advanzpharma.com/privacy-policy> et la réglementation locale applicable. Les données personnelles collectées seront traitées pour les besoins de l'organisation et de la conduite des activités des visiteurs médicaux et des MSL, ainsi que pour la gestion des interactions avec les professionnels de santé. Ces données sont traitées sur la base de l'intérêt légitime de Correvio dans la commercialisation et l'amélioration de ses produits, ou sur la base de la nécessité d'exécuter le contrat que vous avez conclu avec Correvio le cas échéant. Elles pourront être partagées avec les autorités de santé. Vous bénéficiez d'un droit d'accès aux informations qui vous concernent, ainsi que de droits divers tels que décrits dans notre politique sur la protection des données. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à l'adresse suivante : info-eu@advanzpharma.com.

Des informations supplémentaires peuvent être obtenues auprès du département d'information médicale, Tel : 01 77 68 89 17, Email : medicalinformation@advanzpharma.com

©2022 - Correvio une filiale d'ADVANSZ PHARMA

ADV.DAL.PM.0125

22/10/65987568/PM/002

ADVANSZ
PHARMA