

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dalbavancina Zentiva 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene clorhidrato de dalbavancina equivalente a 500 mg de dalbavancina.

Después de la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de dalbavancina.

La solución diluida para perfusión debe tener una concentración final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina (ver sección 6.6).

Para ver la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo o polvo compacto de color blanco o blanquecino, a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dalbavancina Zentiva está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel en pacientes adultos y pediátricos desde el nacimiento (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se debe prestar atención a las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada de dalbavancina es de 1.500 mg administrados como perfusión única o 1.000 mg seguidos de 500 mg una semana después (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de dalbavancina es una dosis única en función de la edad y el peso del paciente.

Dosis de dalbavancina en pacientes pediátricos

Rango de edad	Dosis (pauta de dosis única)
Nacimiento a menos de 6 años	22,5 mg/kg (máximo 1 500 mg)
6 a menos de 18 años	18 mg/kg (máximo 1 500 mg)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No son necesarios ajustes de dosis para los pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a 79 ml/min). No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos que reciben regularmente hemodiálisis programada (3 veces a la semana) y se puede administrar dalbavancina sin tener en cuenta los tiempos de hemodiálisis.

En pacientes adultos con insuficiencia renal crónica cuyo aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min y que no reciben regularmente hemodiálisis programada, la dosis recomendada se reduce a 1.000 mg administrados como perfusión única o 750 mg seguidos de 375 mg una semana después (ver sección 5.2).

No se dispone de suficiente información para recomendar un ajuste de dosis en pacientes de 3 meses a 18 años con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$ y en pacientes de < 3 meses de edad con insuficiencia renal definida como creatinina en suero ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad, o excreción de orina $< 0,5$ ml/kg/h o necesidad de diálisis. La información disponible actualmente está descrita en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis de dalbavancina para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Se deben tomar precauciones al prescribir dalbavancina a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C) al no existir datos para determinar la dosis apropiada (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Dalbavancina Zentiva debe ser reconstituido y luego diluido antes de su administración por perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Dalbavancina debe ser administrada con precaución en pacientes en los que se conozca la hipersensibilidad a otros glucopéptidos, puesto que podría surgir hipersensibilidad cruzada. Si se produce una reacción alérgica a dalbavancina, se debe suspender la administración y se debe instaurar el tratamiento apropiado para la reacción alérgica.

Diarrea asociada a *Clostridiooides* (anteriormente *Clostridium*) difficile

Se han notificado casos de colitis y colitis seudomembranosa asociadas con antibacterianos con el uso de la mayoría de los antibióticos, pudiendo variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después del tratamiento

con dalbavancina (ver sección 4.8). En ese caso, se debe considerar suspender el tratamiento con dalbavancina y aplicar medidas de apoyo, junto con la administración de un tratamiento específico para la infección de *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*) *difficile*. Estos pacientes no deben ser tratados con medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Dalbavancina Zentiva se debe administrar mediante perfusión intravenosa, con un tiempo total de 30 minutos de perfusión para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. Las perfusiones intravenosas rápidas de agentes antibacterianos glucopéptidos pueden causar reacciones incluido enrojecimiento de la parte superior del cuerpo, urticaria, prurito y/o erupción. Estas reacciones pueden cesar deteniendo o ralentizando la perfusión.

Insuficiencia renal

La información sobre la eficacia y seguridad de dalbavancina en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min es limitada. Según las simulaciones, es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica cuyo aclaramiento de creatinina sea < 30 ml/min y que no estén recibiendo hemodiálisis regularmente (ver las secciones 4.2 y 5.2). No se dispone de suficiente información para recomendar un ajuste de dosis en pacientes de 3 meses a 18 años de edad con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m² y en pacientes de <3 meses de edad con insuficiencia renal definida como creatinina en suero ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad, o excreción de orina <0,5 ml/kg/h o necesidad de diálisis.

Infecciones mixtas

En las infecciones mixtas en las que haya sospecha de bacterias Gram-negativas, los pacientes también deben ser tratados con agentes antibacterianos apropiados frente bacterias Gram-negativas (ver sección 5.1).

Organismos no sensibles

El uso de antibióticos puede dar lugar al crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. Si durante el tratamiento se produce una sobreinfección, se deben adoptar medidas apropiadas.

Limitaciones de los datos clínicos

Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de dalbavancina cuando se administran más de dos dosis (con un intervalo de una semana). En los ensayos pivotales en infección bacteriana aguda de la piel y de los tejidos blandos de la piel, las infecciones tratadas se limitaban a celulitis/erisipelas, abscesos e infecciones de heridas. No hay experiencia con dalbavancina en el tratamiento de pacientes gravemente inmunodeprimidos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los resultados de un estudio de detección del receptor *in vitro* no indican una interacción probable con otras dianas terapéuticas ni posibilidad de interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas (ver sección 5.1).

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con dalbavancina.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la farmacocinética de dalbavancina.

Dalbavancina no es metabolizada por las enzimas CYP *in vitro*, por lo tanto es poco probable que los inductores o inhibidores CYP administrados de forma conjunta puedan influir en la farmacocinética de dalbavancina.

No se sabe si dalbavancina es un sustrato para la captación hepática y los transportadores de eflujo. La administración concomitante con inhibidores de estos transportadores puede aumentar la exposición a dalbavancina. Algunos ejemplos de estos inhibidores del transportador son los inhibidores potentes de la proteasa, verapamilo, quinidina, itraconazol, claritromicina y ciclosporina.

Posibilidad de que dalbavancina afecte la farmacocinética de otros medicamentos.

La posibilidad de interacción de dalbavancina con medicamentos metabolizados por las enzimas CYP se espera que sea baja, puesto que no es ni inhibidor ni inductor de las enzimas CYP *in vitro*. No hay datos que indiquen que dalbavancina sea un inhibidor de la CYP2C8.

No se sabe si dalbavancina es un inhibidor de los transportadores. No se puede excluir un aumento en la exposición a los sustratos transportadores sensibles a la actividad inhibidora de transportadores, como las estatinas y la digoxina, si se combinan con dalbavancina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de dalbavancina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar dalbavancina durante el embarazo, a no ser que el beneficio potencial esperado justifique claramente el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dalbavancina se excreta en la leche materna. Sin embargo, dalbavancina se excreta en la leche de ratas lactantes por lo que podría ser excretada en la leche materna humana. Dalbavancina no se absorbe por vía oral. Sin embargo, no se puede excluir un impacto en la flora gastrointestinal o la flora bucal de un lactante. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con dalbavancina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Algunos estudios en animales han mostrado una disminución en la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dalbavancina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, puesto que se han notificado casos de mareos en un número reducido de pacientes (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de fase 2/3, 2.473 pacientes adultos recibieron dalbavancina administrada como perfusión única de 1.500 mg o 1.000 mg seguidos de 500 mg una semana después. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con dalbavancina fueron náuseas (2,4 %), diarrea (1,9 %) y cefalea (1,3 %), y por lo general fueron de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas (Tabla 1)

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos de fase 2/3 con dalbavancina. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y, raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 1.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		infección micótica vulvovaginal, infección del tracto urinario, infección por hongos, colitis por <i>Clostridiooides</i> (anteriormente <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> , candidiasis oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		anemia, trombocitosis, eosinofilia, leucopenia, neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	disgeusia, mareos	
Trastornos vasculares		sofocos, flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos	broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	náusea, diarrea	estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, molestia abdominal,	

		vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, urticaria, erupción	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		prurito vulvovaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		reacciones relacionadas con la perfusión	
Exploraciones complementarias		aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de ácido úrico en sangre, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del recuento de plaquetas, aumento de la temperatura corporal, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la gamma-glutamil transferasa	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas de clase

Se ha asociado la aparición de ototoxicidad con el uso de glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina); los pacientes que reciben tratamiento concomitante con un medicamento ototóxico, como un aminoglucósido, corren un mayor riesgo de ototoxicidad.

Población pediátrica

La seguridad de dalbavancina se evaluó en un ensayo clínico de fase 3 que incluía a 169 pacientes pediátricos desde 0 a menos de 18 años de edad con infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel (o confirmación o sospecha de sepsis si tienen menos de 3 meses de edad) tratados con dalbavancina (91 pacientes tratados con una dosis única de dalbavancina y 78 pacientes, todos de 3 meses de edad o más, tratados con un régimen de dos dosis de dalbavancina). De estos 169 pacientes pediátricos, 58 eran adolescentes (12 años o más), 49 eran niños de 6 a menos de 12 años, 35 tenían de 2 a menos de 6 años, 17 tenían 3 meses a menos de 2 años y 10 eran menores de 3 meses de edad. Además, en un ensayo farmacocinético de fase 1, abierto, se evaluó la administración de una dosis única de dalbavancina en 8 pacientes menores de 3 meses de edad.

En estos dos estudios clínicos, 18 niños eran menores de 3 meses de edad, incluidos 3 prematuros y 5 neonatos a término. En general, los resultados sobre seguridad de dalbavancina en estos pacientes pediátricos fueron similares a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No hay información específica disponible para el tratamiento de la sobredosis por dalbavancina, puesto que no se ha observado toxicidad que limite la dosis en los estudios clínicos. En los estudios de fase 1, voluntarios sanos recibieron dosis únicas de hasta 1.500 mg y dosis acumulativas de hasta 4.500 mg durante un periodo máximo de 8 semanas, sin signos de toxicidad o resultados de laboratorio con interés clínico. En los estudios de fase 3, los pacientes recibieron dosis únicas de hasta 1.500 mg.

El tratamiento de la sobredosis de dalbavancina debe consistir en observación y medidas de apoyo generales. Aunque no existe información específica sobre el uso de hemodiálisis para tratar una sobredosis, cabe señalar que en un estudio de fase 1 con pacientes con insuficiencia renal, se eliminó menos del 6 % de la dosis recomendada de dalbavancina tras 3 horas de hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, glucopéptidos antibacterianos, código ATC: J01XA04.

Mecanismo de acción

Dalbavancina es un bactericida lipoglucopéptido.

Su mecanismo de acción en bacterias Gram-positivas sensibles implica la interrupción de la síntesis de la pared de la célula al unirse al extremo D-alanil-D-alanina de la estructura del peptidoglicano en la pared celular en formación, impidiendo el enlace cruzado (transpeptidación y transglucosilación) de subunidades disacáridas, dando lugar a la muerte de la célula bacteriana.

Mecanismo de resistencia

Todas las bacterias Gram-negativas son resistentes a dalbavancina de forma inherente.

La resistencia a dalbavancina en *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. está mediada por VanA, un genotipo que provoca una modificación del péptido diana en la pared celular en formación. De acuerdo con los estudios *in vitro*, la actividad de dalbavancina no se ve afectada por otras clases de genes de resistencia a vancomicina.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de dalbavancina son mayores para los estafilococos con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) que para cepas completamente sensibles a vancomicina. Si los aislados con mayor CMI de dalbavancina representan los fenotipos estables y se correlacionan con resistencia a los otros glucopéptidos, el mecanismo probable sería un aumento en el número de dianas glucopéptidas en el peptidoglucano en formación.

En los estudios *in vitro* no se observó resistencia cruzada entre dalbavancina y otras clases de antibióticos. La resistencia a meticilina no tiene efecto sobre la actividad de dalbavancina.

Interacciones con otros agentes antibacterianos

En los estudios *in vitro*, no se observó antagonismo entre dalbavancina y otros antibióticos usados frecuentemente (a saber, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem, meropenem, amikacina, aztreonam, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam y trimetoprima/sulfametoazol), cuando se probó con 12 especies de patógenos Gram-negativos (ver sección 4.5).

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité europeo de pruebas de sensibilidad antimicrobiana (EUCAST) para dalbavancina y se enumeran aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La actividad bactericida contra estafilococos *in vitro* depende del tiempo en concentraciones séricas de dalbavancina similares a las obtenidas con la dosis recomendada en humanos. Se investigó la relación farmacocinética/farmacodinámica *in vivo* de dalbavancina para *S. aureus* usando un modelo neutropénico de infección animal. Esto mostró que la actividad antibacteriana de dalbavancina parece tener una mayor correlación con la relación entre el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo no consolidada y la concentración mínima inhibitoria (*fAUC/MIC*).

Eficacia clínica contra patógenos específicos

En los estudios clínicos *in vitro* se ha demostrado eficacia contra los patógenos enumerados para infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel sensibles a dalbavancina:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae*
- Grupo de *streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)

Actividad antibacteriana contra otros patógenos significativos

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos, aunque los estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a dalbavancina en ausencia de mecanismos adquiridos de resistencia:

- Estreptococos del grupo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.

Población pediátrica

Dalbavancina se ha evaluado en pacientes pediátricos desde el 0 a < 18 años con infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel o confirmación o sospecha de sepsis si tenían menos de 3 meses de edad en un ensayo clínico de fase 3, abierto y aleatorizado, controlado con comparador. El

estudio incluía a 169 pacientes tratados con dalbavancina (91 pacientes tratados con una dosis única de dalbavancina y 78 pacientes, todos de 3 meses de edad o más, tratados con un régimen de dos dosis de dalbavancina) y 30 pacientes tratados con comparador. Se incluyeron siete de 10 pacientes menores de 3 meses con confirmación o sospecha de sepsis. El objetivo primario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de dalbavancina, y los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la eficacia y la farmacocinética. La eficacia fue una variable descriptiva. La tasa de curación clínica en la prueba de cura (TOC) (población con intención de tratar modificada [mITT]) fue del 95,2 % (79/83) en el grupo de dosis única de dalbavancina, del 97,3 % (72/74) en el grupo de dos dosis de dalbavancina y del 100 % (30/30) en el grupo con comparador.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de dalbavancina ha sido caracterizada en personas sanas, pacientes y poblaciones especiales. La exposición sistémica a dalbavancina es proporcional a la dosis tras dosis únicas de 140 a 1120 mg, lo que indica una farmacocinética lineal de dalbavancina. No se observó ninguna acumulación de dalbavancina tras múltiples perfusiones intravenosas administradas una vez a la semana durante 8 semanas (1.000 mg el día 1, seguidos de hasta 500 mg durante 7 semanas) en adultos sanos.

La semivida de eliminación terminal media ($t_{1/2}$) fue de 372 (rango de 333 a 405) horas. La farmacocinética de dalbavancina se describe mejor mediante un modelo de tres compartimentos (fases distributivas α y β seguidas por una fase de eliminación terminal). Por lo tanto, la distribución de la semivida ($t_{1/2\beta}$), que constituye la mayor parte del perfil de concentración/tiempo clínicamente significativo, oscila entre los 5 y los 7 días y concuerda con la dosis una vez a la semana.

Los parámetros farmacocinéticos previstos de dalbavancina tras las pautas de dosis única y de dos dosis, respectivamente, se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de dalbavancina en adultos usando el análisis FC de población¹

Parámetro	Pauta de dos dosis ²	Pauta de dosis única ³
$C_{\text{máx}}$ (mg/l)	Día 1: 281 (52) Día 8: 141 (26)	Día 1: 411 (86)
$AUC_{0-\text{Día}14}$ (mg•h/l)	18.100 (4.600)	20 300 (5 300)
CL (L/h)	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

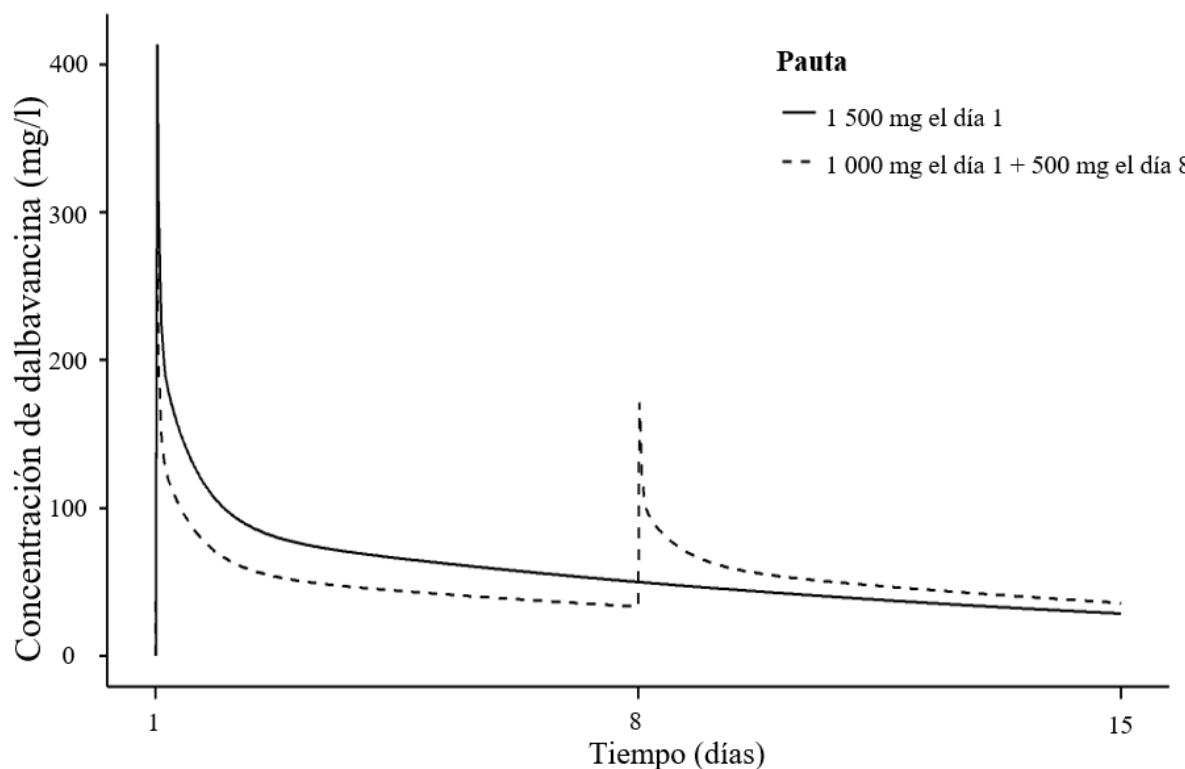
¹ Fuente: DAL-MS-01.

² 1.000 mg el día 1 + 500 mg el día 8; sujetos del estudio DUR001-303 con muestra de FC evaluable.

³ 1.500 mg; sujetos del estudio DUR001-303 con muestra de FC evaluable.

El perfil de concentración plasmática/tiempo de dalbavancina tras las pautas de dosis única y de dos dosis, respectivamente, se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Concentraciones plasmáticas de dalbavancina en función del tiempo en un paciente adulto típico con infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel (simulación utilizando un modelo farmacocinético poblacional) para las pautas de dosis única y de dos dosis.



Distribución

El aclaramiento y el volumen de distribución en estado estacionario son comparables entre personas sanas y pacientes con infecciones. El volumen de distribución en estado estacionario fue similar al volumen del líquido extracelular. Dalbavancina está ligada reversiblemente a las proteínas del plasma humano, principalmente a la albúmina. La unión de dalbavancina a las proteínas plasmáticas es del 93 % y no se altera en función de la concentración del fármaco, por la insuficiencia renal ni por la insuficiencia hepática. Despues de una dosis intravenosa única de 1.000 mg en voluntarios sanos, el AUC en el líquido de las ampollas cutáneas ascendió (ligado o no a dalbavancina) aproximadamente al 60 % del AUC del plasma el día 7 después de la dosis.

Biotransformación

No se han observado metabolitos en cantidades significativas en el plasma humano. Se han detectado en la orina los metabolitos hidroxidalbavancina y manosilaglicona (<25 % de la dosis administrada). Las rutas metabólicas responsables de producir estos metabolitos no han sido identificadas. Sin embargo, debido a la relativamente menor contribución del metabolismo a la eliminación total de dalbavancina, no se esperan interacciones farmacológicas mediante la inhibición o inducción del metabolismo de dalbavancina. Hidroxidalbavancina y manosilaglicona muestran significativamente menor actividad antibacteriana en comparación con dalbavancina.

Eliminación

Despues de la administración de una dosis única de 1.000 mg en personas sanas, un promedio del 19 % al 33 % de la dosis administrada de dalbavancina fue eliminada en la orina como dalbavancina y del 8 % al 12

% como el metabolito hidroxidalbavancina. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada fue eliminada en las heces.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de dalbavancina se evaluó en 28 pacientes adultos con diferentes grados de insuficiencia renal y en 15 personas del grupo control emparejado con función renal normal. Después de una dosis única de 500 mg o 1.000 mg de dalbavancina, el aclaramiento plasmático medio (CL_T) se redujo un 11 %, 35 % y 47 % en personas con insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-79 ml/min), moderada (CL_{CR} 30-49 ml/min) y grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min), respectivamente, comparado con personas con función renal normal. El AUC media para personas con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min fue aproximadamente 2 veces más elevada. La significación clínica de la disminución en el plasma medio CL_T y el aumento asociado de $AUC_{0-\infty}$ observado en estos estudios farmacocinéticos de dalbavancina en pacientes con insuficiencia renal grave no ha sido establecida. La farmacocinética de dalbavancina en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que recibían regularmente diálisis renal programada (3 veces por semana) fue similar a la observada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada; se elimina menos del 6 % de la dosis administrada después de 3 horas de hemodiálisis. Consulte la sección 4.2 para ver las instrucciones de dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal.

No se dispone de suficiente información para recomendar un ajuste de dosis en pacientes de 3 meses a 18 años con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m². Los pacientes de < 3 meses de edad con insuficiencia renal, definida como creatinina en suero ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad, o excreción de orina $< 0,5$ ml/kg/h o necesidad de diálisis, fueron excluidos de los ensayos clínicos. En el caso de los 18 pacientes pediátricos de < 3 meses de edad que fueron incluidos en los ensayos clínicos, el rango de aclaramiento de creatinina normalizado (basado en la ecuación de Schwartz “bedside”) fue de 34 a 118 ml/min/1,73 m². No hay datos disponibles de farmacocinética observados en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave. El AUC media esperada de dalbavancina en sujetos pediátricos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) fue aproximadamente un 13-30 % superior en comparación con pacientes pediátricos con una función renal normal tratados con la misma dosis, de acuerdo con el modelo farmacocinético de población.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de dalbavancina se evaluó en 17 pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave y se comparó con 9 personas sanas emparejadas con función hepática normal. El AUC media no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con la de personas con función hepática normal; sin embargo, el AUC media disminuyó un 28 % y un 31 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. La causa y la significación clínica de la exposición disminuida en pacientes con función hepática moderada y grave son desconocidas. Consulte la sección 4.2 para ver las instrucciones de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática.

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente significativas relacionadas con el sexo en la farmacocinética de dalbavancina en personas sanas o en pacientes con infecciones. No se recomienda ningún ajuste de dosis basado en el sexo.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de dalbavancina no se ve alterada significativamente con la edad. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis basado en la edad (ver sección 4.2). La experiencia con dalbavancina en pacientes de edad avanzada es limitada: 276 pacientes ≥ 75 años fueron incluidos en los estudios clínicos en fase 2/3, de los cuales 173 recibieron dalbavancina. Se incluyeron pacientes de hasta 93 años en los estudios clínicos.

Población pediátrica

La farmacocinética de dalbavancina se ha evaluado en 219 pacientes pediátricos (de 4 días a 17 años de edad, incluido neonatos prematuro [edad gestacional de 32 a <37 semanas; n = 3] y neonatos a término [edad gestacional de 37 a 40 semanas; n = 5]). El valor del AUC_{0-120h} en plasma medio previsto mediante modelos de dalbavancina en neonatos prematuros en el nacimiento (edad gestacional de 32 semanas a <37 semanas) fue aproximadamente del 62 % de este en pacientes adultos, mientras que el AUC_{0-120h} en grupos pediátricos de mayor edad fue del 84-96 % de este en pacientes adultos. Sin embargo, en todos los grupos de edad pediátricos, el porcentaje de pacientes que logran objetivos de FC/FD relacionados con la actividad *in vivo* del fármaco fue superior al 90 % para valores de MIC hasta 0,5 mg/l.

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos medios (DE) simulados de dalbavancina en pacientes pediátricos y adultos usando el análisis FC de población¹

Parámetro	Neonato prematuro	Neonato a término	Lactante	Bebé	Niño pequeño	Niño	Adolescente	Adulto
Rango de edad	GA 26 - <37 semanas	Nacimiento -1 mes	1 mes - <3 meses	3 meses - <2 años	2 años - <6 años	6 años - <12 años	12 años - <18 años	≥ 18 años
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
$C_{máx}$ (mg/l)	228 (88)	305 (130)	305 (130)	306 (130)	303 (130)	258 (110)	250 (110)	417 (110)
AUC_{0-120h} (mg \cdot h/l)	6 480 (2 000)	8 930 (2 900)	9 040 (3 000)	9 470 (3 100)	10 100 (3 300)	8 850 (2 900)	9 030 (3 100)	10 500 (3 100)

¹ Fuente: DAL-MS-03.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de dalbavancina ha sido evaluada tras la administración intravenosa diaria durante períodos de hasta 3 meses en ratas y perros. La toxicidad dependiente de la dosis incluye la evidencia bioquímica sérica e histológica de la lesión renal y hepática, los parámetros de reducción de glóbulos rojos y la irritación en el sitio de la inyección. Solamente en perros, se observaron reacciones de perfusión dependientes de la dosis caracterizadas por la inflamación y/o enrojecimiento de la piel (no asociados con el lugar de la inyección), palidez de la mucosa, salivación, vómitos, sedación y disminución leve en la presión arterial y aumentos en el ritmo cardíaco. Estas reacciones de perfusión fueron transitorias (resueltas en el plazo de 1 hora después de la administración) y fueron atribuidas a la liberación de histamina. El perfil de toxicidad de dalbavancina en ratas jóvenes concordó con lo observado previamente en ratas adultas con los mismos niveles de dosis (mg/kg/día).

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ninguna evidencia de un efecto teratogénico. En ratas, a exposiciones aproximadamente 3 veces por encima de la exposición clínica, se vio disminución de la fertilidad y una mayor incidencia de mortalidad del embrión, reducción del peso

fetal y osificación esquelética y aumento de la mortalidad neonatal. En conejos, los abortos ocurrieron junto con la toxicidad maternal a exposiciones por debajo del rango terapéutico humano.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. Dalbavancina no fue mutagénica ni clastogénica en diversas pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)

Lactosa monohidrato

Ácido clorhídrico 0,1M (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio 0,1M (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones de cloruro de sodio pueden causar precipitación y no deben utilizarse para la reconstitución o dilución (ver sección 6.6).

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Polvo seco: 2 años

La estabilidad fisicoquímica en uso de Dalbavancina Zentiva ha sido demostrada tanto para el concentrado reconstituido como para la solución diluida durante 48 horas a o por debajo de 25 °C. La estabilidad total en uso desde la reconstitución a la administración no debe exceder de 48 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente tipo I de 50 ml para uso farmacéutico, con un tapón de bromobutilo y sellado con precinto flip-off verde.

Cada envase contiene 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dalbavancina Zentiva debe ser reconstituido con agua estéril para preparaciones inyectables y posteriormente diluido con solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión.

Los viales de Dalbavancina Zentiva son de un solo uso.

Instrucciones para la reconstitución y dilución

Debe utilizarse una técnica aséptica para la reconstitución y dilución de Dalbavancina Zentiva.

1. El contenido de cada vial debe ser reconstituido agregando lentamente 25 ml de agua para preparaciones inyectables.
2. **No agitar.** Para evitar que se genere espuma, alternar la agitación suave y la inversión del vial, hasta que su contenido se haya disuelto completamente. El tiempo de reconstitución puede ser de hasta 5 minutos.
3. El concentrado reconstituido en el vial contiene 20 mg/ml de dalbavancina.
4. El concentrado reconstituido debe ser una solución transparente, de incolora a amarilla y sin partículas visibles.
5. El concentrado reconstituido debe diluirse con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión.
6. Para diluir el concentrado reconstituido, el concentrado de volumen adecuado de 20 mg/ml debe transferirse del vial a una bolsa intravenosa o un frasco que contenga solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. Por ejemplo: 25 ml del concentrado contienen 500 mg de dalbavancina.
7. Despues de la dilución, la solución para perfusión debe tener una concentración final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina.
8. La solución para perfusión debe ser una solución transparente, de incolora a amarilla y sin partículas visibles.
9. Si se identifican partículas o decoloración, la solución debe desecharse.

Dalbavancina Zentiva no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas. Las soluciones que contienen cloruro de sodio pueden causar precipitación y NO deben utilizarse para la reconstitución o dilución. La compatibilidad del concentrado reconstituido de Dalbavancina Zentiva solo se ha establecido con solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión.

Si se utiliza una vía intravenosa común para administrar otros medicamentos además de Dalbavancina Zentiva, la vía se debe limpiar antes y después de cada perfusión de Dalbavancina Zentiva con solución de glucosa al 5 % para perfusión.

Uso en la población pediátrica

Para pacientes pediátricos, la dosis de Dalbavancina Zentiva variará en función de la edad y el peso del niño hasta un máximo de 1.500 mg. Transferir la dosis requerida de la solución reconstituida de dalbavancina, según las instrucciones anteriores, en función del peso del niño, del vial a una bolsa intravenosa o un frasco que contenga solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. La solución diluida debe tener una concentración final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina.

La tabla 4 a continuación proporciona información para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 2 mg/ml o 5 mg/ml (suficiente en la mayoría de los casos), para ser administrada mediante una bomba de jeringa, para alcanzar una dosis de 22,5 mg/kg en pacientes pediátricos de 0 a 12 meses de edad con un peso de 1 a 12 kg. Se podrán preparar concentraciones alternativas, pero deben tener un intervalo de concentración final de 1 a 5 mg/ml de dalbavancina. Consulte la tabla 4 para

confirmar los cálculos. Los valores mostrados son aproximados. Tenga en cuenta que la tabla NO incluye todas las posibles dosis calculadas en cada grupo de edad, pero podría emplearse a la hora de estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

Tabla 4. Preparación de Dalbavancina Zentiva (concentración final para perfusión 2 mg/ml o 5 mg/ml para ser administrada mediante bomba de jeringa) en pacientes pediátricos desde 0 a 12 meses (dosis de 22,5 mg/kg)

Peso del paciente (kg)	Dosis (mg) a alcanzar 22,5 mg/kg	Volumen de solución reconstituida de dalbavancina (20 mg/ml) a extraer del vial (ml)	Volumen de diluente 50 mg/ml (5 %) solución de glucosa a añadir para mezclar (ml)	Concentración final de solución para perfusión de dalbavancina	Volumen total Dosificado mediante bomba de jeringa (ml)
1	22,5	10 ml	90 ml	2 mg/ml	11,3
2	45,0				22,5
3	67,5				33,8
4	90,0				45,0
5	112,5				56,3
6	135,0				67,5
7	157,5				78,8
8	180,0				90,0
9	202,5				40,5
10	225,0				45,0
11	247,5				49,5
12	270,0				54,0

Eliminación

Desechar cualquier parte de la solución reconstituida que quede sin utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Praga 10 – Dolní Mečolupy,
102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90523

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).