

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **XYDALBA^{MC}**
dalbavancine pour injection
500 mg de dalbavancine (sous forme de chlorhydrate de dalbavancine)/flacon
Poudre lyophilisée pour solution intraveineuse
Agent antibactérien

Cipher Pharmaceuticals inc.
209 Oak Park Blvd, Suite 501
Oakville (Ontario)
L6H 0M2
Canada
www.cipherpharma.com

Date d'approbation initiale :
22 février 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 212390

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
3.3 Administration	6
3.4 Reconstitution	6
4 SURDOSAGE	7
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	8
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
6.1 Populations particulières.....	10
6.1.1 Femmes enceintes	10
6.1.2 Allaitement.....	11
6.1.3 Enfants	11
6.1.4 Personnes âgées.....	11
7 EFFETS INDÉSIRABLES	11
7.1 Aperçu des effets indésirables	11
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	12
7.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques.....	14
7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
8.1 Interactions médicament-médicament	15
8.2 Interactions médicament-aliment	15
8.3 Interactions médicament-plante médicinale	15
8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	15
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
9.1 Mode d'action	15
9.2 Pharmacodynamique	15
9.3 Pharmacocinétique	15
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
12 ESSAIS CLINIQUES.....	23
12.1 Plan des essais et aspects démographiques des études : Schéma posologique à deux doses de XYDALBA (1 000 mg au jour 1; 500 mg au jour 8).....	23
12.2 Résultats des études : Schéma posologique à deux doses de XYDALBA (1 000 mg au jour 1; 500 mg au jour 8)	25

12.3	Plan des essais et aspects démographiques des études : Régime posologique avec une dose unique de XYDALBA (1 500 mg).....	28
12.4	Résultats des études : Régime posologique avec une dose unique de XYDALBA (1 500 mg).....	29
13	MICROBIOLOGIE.....	30
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
14.1	Toxicité aiguë et toxicité chronique.....	33
14.2	Effets toxiques sur la reproduction et le développement.....	33
14.3	Carcinogénicité	34
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

XYDALBA (dalbavancine pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI), causées par des isolats sensibles à cet antibiotique des microorganismes à Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches sensibles et les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus* (groupe) (y compris *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*) et *Enterococcus faecalis* (souches sensibles à la vancomycine).

XYDALBA n'est pas actif contre les bactéries à Gram négatif; par conséquent, un traitement combiné peut être cliniquement indiqué si l'ABSSSI est polymicrobienne et comporte des pathogènes à Gram négatif soupçonnés ou documentés.

XYDALBA a bien été étudié pour le traitement de la cellulite/de l'érysipèle, des abcès cutanés majeurs ou des plaies infectées. Les autres types d'infections de la peau compliquées (y compris l'ulcère du pied causé par le diabète, la fasciite nécrosante ou l'escarre de décubitus) n'ont pas été étudiées.

Afin de réduire le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques et de préserver l'efficacité de XYDALBA et d'autres agents antibactériens, XYDALBA ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont il est prouvé ou fortement soupçonné qu'elles sont causées par des bactéries sensibles à cet agent. Lorsque des données de cultures ou de sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les profils locaux d'épidémiologie et de sensibilité peuvent contribuer au choix empirique d'un traitement.

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de XYDALBA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (âgées de > 65 ans) : Les données d'études cliniques portent à croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées n'est pas associée à des différences significatives d'innocuité ou d'efficacité. La pharmacocinétique de XYDALBA n'était pas significativement altérée avec l'âge; par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge seulement (voir Mises en garde et précautions, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

XYDALBA (dalbavancine pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. On ne dispose d'aucune donnée sur la réactivité croisée entre la dalbavancine et les autres glycopeptides, y compris la vancomycine et la télavancine.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- L'innocuité et l'efficacité de XYDALBA administré à des doses supérieures à 1 500 mg n'ont pas été établies.
- Dans l'ABSSSI, les types d'infection traitées étaient la cellulite/l'érysipèle, les abcès cutanés majeurs et les plaies infectées. Les autres types d'infections de la peau n'ont pas été étudiées.
- XYDALBA n'est pas actif contre les bactéries à Gram négatif; par conséquent, un traitement combiné peut être cliniquement indiqué si l'ABSSSI est polymicrobienne et comporte des pathogènes à Gram négatif soupçonnés ou documentés.
- Voir Posologie recommandée et modification posologique pour l'insuffisance rénale.
- Voir Posologie recommandée et modification posologique pour l'insuffisance hépatique.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Le schéma posologique recommandé pour XYDALBA chez les patients adultes consiste à administrer 1 500 mg en une dose unique ou en une dose de 1 000 mg suivie d'une dose de 500 mg une semaine plus tard. XYDALBA doit être administré par perfusion intraveineuse pendant une durée de 30 minutes.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à 79 mL/min). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par hémodialyse selon un calendrier régulier (trois fois par semaine), et XYDALBA peut être administré sans tenir compte du calendrier d'hémodialyse.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine connue < 30 mL/min et qui ne sont pas traités par hémodialyse selon un calendrier régulier, la dose recommandée de XYDALBA doit être réduite à une dose de 1 000 mg administrée en une seule perfusion, ou à une dose de 750 mg, suivie une semaine plus tard d'une dose de 375 mg (voir Tableau 1, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Tableau 1 — Posologie de XYDALBA chez des patients atteints d'insuffisance rénale

CICr estimée ¹	XYDALBA Schéma posologique en une	XYDALBA Schéma posologique en deux
---------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------

	seule dose²	doses²
≥ 30 mL/min ou soumis régulièrement à une hémodialyse	1 500 mg	1 000 mg suivis de 500 mg une semaine plus tard
< 30 mL/min et non soumis régulièrement à une hémodialyse	1 000 mg	750 mg suivis de 375 mg une semaine plus tard

¹ Calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

² Administrer par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de XYDALBA n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). XYDALBA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh) car il n'y a aucune donnée disponible permettant de déterminer la posologie appropriée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de XYDALBA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées.

3.3 Administration

Utilisation intraveineuse

Après reconstitution et dilution, XYDALBA doit être administré par perfusion intraveineuse pendant une durée totale de perfusion de 30 minutes.

Ne pas perfuser XYDALBA conjointement à d'autres médicaments ou à des électrolytes. Les solutions contenant du chlorure de sodium peuvent causer la formation d'un précipité et ne doivent pas être utilisées. La compatibilité de la solution reconstituée de XYDALBA avec des médicaments, additifs ou substances administrés par voie intraveineuse autres que le dextrose à 5 % pour injection n'a pas été démontrée.

Si on utilise un cathéter intraveineux typique pour administrer d'autres médicaments en plus de XYDALBA, le cathéter doit être rincé avec une solution de dextrose à 5 % pour injection avant et après chaque perfusion de XYDALBA.

3.4 Reconstitution

XYDALBA (dalbavancine pour injection) doit être reconstitué soit avec de l'eau stérile pour injection, soit avec du dextrose à 5 % pour injection, et par la suite dilué seulement avec du dextrose à 5 % pour injection, jusqu'à atteindre une concentration finale comprise entre 1 mg/mL et 5 mg/mL.

Reconstitution : XYDALBA doit être reconstitué dans des conditions aseptiques, en utilisant 25 mL d'eau stérile pour injection ou de dextrose à 5 % pour injection, pour chaque flacon de 500 mg (Tableau 2). Pour éviter la formation de mousse, faire tourner et inverser délicatement le flacon en alternance, jusqu'à ce que son contenu soit complètement dissout. Ne pas agiter. Le flacon reconstitué contient 20 mg/mL d'une solution de dalbavancine limpide, incolore à jaune.

Tableau 2 — Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant nécessaire au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
48 mL	25 mL	25 mL	dalbavancine à 20 mg/mL

Les flacons reconstitués peuvent être conservés soit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C, soit à une température ambiante contrôlée comprise entre 20 et 25 °C. Ne pas congeler.

Dilution : Transférer de manière aseptique la dose voulue de la solution reconstituée de dalbavancine du (des) flacon(s) dans une poche ou un flacon pour perfusion intraveineuse contenant une solution de dextrose à 5 % pour injection. La solution diluée doit avoir une concentration finale de dalbavancine comprise entre 1 mg/mL et 5 mg/mL. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

Une fois dilué dans une poche ou un flacon pour perfusion intraveineuse comme décrit ci-dessus, XYDALBA peut être conservé soit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C, soit à une température ambiante contrôlée comprise entre 20 et 25 °C. Ne pas congeler.

La durée totale écoulée entre la reconstitution, la dilution et l'administration ne doit pas dépasser 48 heures.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution diluée de XYDALBA doit être examinée visuellement avant la perfusion, afin de déceler la présence de particules. Si des particules sont observées, il ne faut pas utiliser la solution.

4 SURDOSAGE

Aucune information particulière n'est disponible sur le traitement du surdosage de XYDALBA, car on n'a pas observé de toxicité limitant la dose dans les études cliniques. Dans des études de phase 1, des doses cumulatives allant jusqu'à 4 500 mg sur une période pouvant aller jusqu'à 8 semaines ont été administrées à des volontaires en santé, sans signe de toxicité ni résultats d'examen de laboratoire préoccupants sur le plan clinique.

Le traitement d'un surdosage de XYDALBA doit consister à observer et à administrer les mesures générales de soutien appropriées. Bien qu'aucune information ne soit disponible en particulier sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter un surdosage, dans une étude de phase 1 menée chez des patients présentant une insuffisance rénale, moins de 6 % de la dose recommandée de dalbavancine ont été éliminés après 3 heures d'hémodialyse (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 — Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (IV)	Poudre lyophilisée pour solution/500 mg de dalbavancine (sous forme de chlorhydrate de dalbavancine) par flacon	Acide chlorhydrique Lactose monohydraté Mannitol Hydroxyde de sodium

XYDALBA est offert dans des flacons en verre transparent sous la forme d'une poudre stérile, lyophilisée, sans agent de conservation, blanche à blanc cassé à jaune pâle, contenant du chlorhydrate de dalbavancine (l'équivalent de 500 mg de dalbavancine sous la forme de la base libre).

Une boîte contient un seul flacon en verre de type I de 48 mL, à usage unique, avec un bouchon en élastomère et un sceau amovible vert.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réactions liées à la perfusion :

XYDALBA est administré par perfusion intraveineuse, pendant une durée totale de perfusion de 30 minutes afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion. Les perfusions intraveineuses rapides de XYDALBA peuvent provoquer des réactions similaires à celles du « Red man syndrome » (syndrome de l'homme rouge), incluant bouffées vasomotrices de la partie supérieure du corps, urticaire, prurit et/ou éruption cutanée. Arrêter ou ralentir la perfusion peut faire cesser ces réactions.

Polyinfections :

en cas de polyinfections où la présence de bactéries à Gram négatif est suspectée, les patients doivent aussi être traités avec le ou les agent(s) antibactérien(s) approprié(s) contre les bactéries à Gram négatif (voir MICROBIOLOGIE).

Limites des données cliniques :

L'innocuité et l'efficacité de XYDALBA administré à des doses supérieures à 1 500 mg n'ont pas été établies. Dans les principaux essais cliniques sur les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI), les types d'infections traitées se limitaient à la cellulite/l'érysipèle, les abcès et les plaies infectées, uniquement. On ne dispose pas d'expérience avec XYDALBA dans le traitement des patients gravement immunodéprimés.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Des étourdissements peuvent survenir et avoir un effet sur la conduite et l'utilisation des machines (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut user de prudence appropriée lorsqu'on conduit ou qu'on fait fonctionner un véhicule ou des machines potentiellement dangereuses.

Appareil digestif

Maladie associée à Clostridium difficile (MACD) :

Des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, dont XYDALBA. La gravité de la MACD peut aller de la diarrhée bénigne à la colite fatale. Il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon suite à l'administration d'un agent antibactérien. La survenue de la MACD a été rapportée jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Tout traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut contribuer à la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de la MACD. La MACD peut causer une morbidité et une mortalité significatives. La MACD peut être réfractaire à une thérapie antimicrobienne.

Si le diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, il faut instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. Les formes légères de MACD répondent généralement à l'interruption des agents antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Pour les formes modérées ou graves, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines et traitement par un antibiotique efficace contre *Clostridium difficile*. Il faut procéder à une évaluation chirurgicale si cela est cliniquement indiqué, une intervention chirurgicale pouvant être nécessaire dans certains cas graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Aucun ajustement posologique de XYDALBA n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). XYDALBA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh) car il n'y a aucune donnée disponible permettant de déterminer la posologie appropriée chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Dans les essais cliniques de phase 2 et 3, davantage de patients traités par XYDALBA que par le comparateur et dont les taux de transaminase étaient normaux à la référence présentaient une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN). Dans l'ensemble, des anomalies dans les tests de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) ont été rapportées avec une fréquence similaire dans les groupes traités par XYDALBA et par le comparateur (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité :

Une hypersensibilité grave (réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes) et des réactions cutanées ont été signalées chez des patients traités par XYDALBA. En cas de réaction allergique, on doit donc interrompre le traitement par XYDALBA et établir un traitement approprié pour la réaction allergique. Avant d'utiliser XYDALBA, il faut interroger soigneusement le patient à propos d'éventuelles réactions d'hypersensibilité antérieures aux glycopeptides et, à cause de la possibilité d'une réaction de sensibilité croisée, user de prudence chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux glycopeptides (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Rénal

Les informations relatives à l'efficacité et à l'innocuité de XYDALBA chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min sont limitées. D'après des simulations, un ajustement posologique est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale

chronique avec une clairance de la créatinine connue < 30 mL/min et qui ne reçoivent pas un traitement régulier par hémodialyse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Sensibilité/Résistance

Développement de bactéries résistantes au médicament :

Prescrire XYDALBA en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation suscite le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

Potentiel de prolifération microbienne :

L'utilisation de tout antibiotique, y compris XYDALBA, peut favoriser la croissance excessive de micro-organismes non sensibles. Si une surinfection survient au cours du traitement, on doit prendre les mesures appropriées.

Santé sexuelle

Fertilité

Les études menées sur des animaux ont montré une réduction de la fertilité de ces derniers (voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de XYDALBA chez la femme enceinte. Les études menées sur les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir ci-dessous et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il ne faut administrer XYDALBA à la femme enceinte que si les bienfaits pour cette dernière l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus.

On n'a pas observé de malformations ou de toxicité embryofœtales liées au traitement chez des rates ou des lapines gravides exposées à des concentrations de dalbavancine pertinentes sur le plan clinique. Le traitement de rates gravides par des doses de dalbavancine correspondant à une exposition 3,5 fois plus importante que chez l'humain pendant le développement embryonnaire précoce et de l'implantation jusqu'à la fin de la lactation ont entraîné un retard de la maturation fœtale et des pertes fœtales accrues, respectivement (voir ci-dessous et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Données chez l'animal

On n'a pas trouvé de preuve de toxicité embryonnaire ou fœtale chez le rat ou le lapin à une dose de 15 mg/kg/jour (1,2 et 0,7 fois la dose utilisée chez l'humain en termes d'exposition, respectivement). Un retard de la maturation fœtale a été observé chez le rat à une dose de 45 mg/kg/jour (correspondant à une exposition 3,5 fois supérieure à celle utilisée chez l'humain).

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, des augmentations de la létalité embryonnaire et des décès après la mise bas ont été observées à une dose de 45 mg/kg/jour (correspondant à une exposition 3,5 fois supérieure à celle utilisée chez l'humain) (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

6.1.2 Allaitement

On ne sait pas si XYDALBA ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Toutefois, la dalbavancine est excrétée dans le lait maternel des rates et pourrait être excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque XYDALBA est administré à une femme qui allaite.

Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être soupesés par rapport au besoin clinique pour la mère de recevoir XYDALBA et à tout effet indésirable potentiel de XYDALBA ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

6.1.3 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de XYDALBA chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées.

6.1.4 Personnes âgées

Sur les 2 473 patients traités par XYDALBA dans des études cliniques de phase 2 et 3, 403 patients (16,3 %) avaient 65 ans ou plus. Les profils d'efficacité et de tolérabilité de XYDALBA étaient similaires à ceux du comparateur, indépendamment de l'âge. La pharmacocinétique de XYDALBA n'était pas significativement altérée avec l'âge; par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge seulement.

XYDALBA est en grande partie excrété par les reins, et le risque d'effets indésirables pourrait être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut user de prudence dans le choix de la dose chez ces patients.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables ont été évalués chez 2 473 patients traités par XYDALBA : 1 778 patients ont été traités par XYDALBA dans sept études cliniques de phase 2/3 comparant XYDALBA à d'autres médicaments antibactériens, et 695 patients ont été traités par XYDALBA dans une étude de phase 3 comparant des schémas posologiques à une dose ou à deux doses de XYDALBA.

Effets indésirables graves et effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement

Des effets indésirables graves sont survenus chez 121/2 473 (4,9 %) des patients traités par XYDALBA selon l'un ou l'autre des schémas posologiques. Dans les études de phase 2/3 comparant XYDALBA à un autre médicament, des effets indésirables graves sont survenus chez 109/1 778 (6,1 %) des patients dans le groupe XYDALBA et chez 80/1 224 (6,5 %) des patients dans le groupe recevant un autre médicament. Dans une étude de phase 3 comparant des schémas posologiques à une dose ou à deux doses de XYDALBA, des effets indésirables graves sont survenus chez 7/349 (2,0 %) des patients dans le groupe recevant XYDALBA en une seule dose, et chez 5/346 (1,4 %) des patients dans le groupe recevant XYDALBA en deux doses.

Le traitement par XYDALBA a été arrêté à cause d'un effet indésirable chez 64/2473 (2,6 %) des patients traités par XYDALBA selon l'un ou l'autre des schémas posologiques. Dans les

études de phase 2/3 comparant XYDALBA à un autre médicament, le traitement par XYDALBA a été arrêté à cause d'un effet indésirable chez 109/1 778 (3,0 %) des patients dans le groupe XYDALBA et chez 35/1 224 (2,9 %) des patients dans le groupe recevant un autre médicament. Dans une étude de phase 3 comparant des schémas posologiques à une dose ou à deux doses de XYDALBA, le traitement par XYDALBA a été arrêté à cause d'un effet indésirable chez 6/349 (1,7 %) des patients dans le groupe recevant XYDALBA en une seule dose, et chez 5/346 (1,4 %) des patients dans le groupe recevant XYDALBA en deux doses.

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus souvent observés chez les patients traités par XYDALBA selon tout schéma posologique étaient la nausée (4,7 %), les céphalées (3,8 %) et la diarrhée (3,4 %). La durée médiane des effets indésirables était de trois jours chez les patients traités par XYDALBA. Dans les études de phase 2/3 comparant XYDALBA à un autre médicament, la durée médiane des effets indésirables était de trois jours pour les patients dans le groupe XYDALBA et de quatre jours chez les patients dans le groupe recevant un autre médicament. Dans une étude de phase 3 comparant des schémas posologiques à une dose ou à deux doses de XYDALBA, la durée médiane des effets indésirables était de trois jours pour les patients dans chacun des groupes recevant XYDALBA en une ou deux doses.

Description de classes sélectionnées d'effets indésirables

Une ototoxicité a été associée à l'utilisation des glycopeptides (p. ex., la vancomycine); les patients recevant un traitement concomitant avec un agent ototoxique, tel qu'un aminoglycoside, peuvent être exposés à un risque accru.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation de leurs taux.

Le Tableau 4 énumère des effets indésirables survenant chez 1 % ou plus des patients traités par XYDALBA dans le cadre des études cliniques de phase 2/3. Un lien de causalité entre le médicament à l'étude et les effets indésirables n'a pas toujours été démontré.

Tableau 4 — Effets indésirables apparus sous traitement survenus chez ≥ 1 % des patients recevant XYDALBA, par ordre de fréquence décroissant : Données regroupées de 8 études de phase 2/3

	Schéma posologique de XYDALBA			
	Dose unique de 1 500 mg ^a n = 349 (%)	1 000 mg au jour 1 et 500 mg au jour 8 ^b n = 2 124 (%)	XYDALBA, dose et schéma posologique quelconques ^c n = 2 473 (%)	Comparateur ^d n = 1 224 (%)
Infections et infestations				

Infection urinaire	2 (0,6)	36 (1,7)	38 (1,5)	16 (1,3)
Cellulite	1 (0,3)	28 (1,3)	29 (1,2)	18 (1,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	1 (0,3)	36 (1,7)	37 (1,5)	20 (1,6)
Affections psychiatriques				
Insomnie	0 (0,0)	28 (1,3)	28 (1,1)	30 (2,5)
Affections du système nerveux				
Maux de tête	6 (1,7)	87 (4,1)	93 (3,8)	59 (4,8)
Étourdissements	4 (1,1)	28 (1,3)	32 (1,3)	15 (1,2)
Affections vasculaires				
Hypertension	1 (0,3)	23 (1,1)	24 (1,0)	17 (1,4)
Œdème périphérique	0 (0,0)	21 (1,0)	21 (0,8)	16 (1,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée	1 (0,3)	23 (1,1)	24 (1,0)	14 (1,1)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	12 (3,4)	105 (4,9)	117 (4,7)	78 (6,4)
Diarrhée	4 (1,1)	81 (3,8)	85 (3,4)	70 (5,7)
Vomissements	6 (1,7)	53 (2,5)	59 (2,4)	37 (3,0)
Constipation	2 (0,6)	54 (2,5)	56 (2,3)	30 (2,5)
Douleur abdominale	1 (0,3)	24 (1,1)	25 (1,0)	11 (0,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	6 (1,7)	38 (1,8)	44 (1,8)	41 (3,3)
Éruption cutanée	2 (0,6)	40 (1,9)	42 (1,7)	22 (1,8)
Investigations				
Élévation du taux de GGT	0 (0,0)	31 (1,5)	31 (1,3)	19 (1,6)
Hyperglycémie	1 (0,3)	24 (1,1)	25 (1,0)	14 (1,1)
Élévation du taux sanguin de LDH	0 (0,0)	21 (1,0)	21 (0,8)	14 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Pyrexie	1 (0,3)	28 (1,3)	29 (1,2)	21 (1,7)

GGT : Gamma-glutamyl transférase; LDH : Lactate déshydrogénase; EIAST : Effet indésirable apparu sous traitement.

^a S'appuie sur une étude (Étude DUR001-303, Essai 3) et ne doit pas être directement comparé aux données regroupées ou au comparateur.

^b S'appuie sur huit études de phase 2/3, y compris le groupe XYDALBA à deux doses de l'étude DUR001-303 (Essai 3).

^c Les colonnes regroupées pour XYDALBA s'appuient sur huit études de phase 2/3, comprenant des patients traités selon un schéma posologique à une ou à deux doses de XYDALBA.

^d Les médicaments comparateurs comprenaient les suivants : linézolide, céfazoline, céphalexine et vancomycine. Les EIAST dans la colonne du comparateur ne doivent pas être directement comparés aux EIAST dans les colonnes de XYDALBA, puisqu'il n'y avait pas de comparateur pour 695 patients dans les colonnes de XYDALBA.

7.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables sélectionnés ci-dessous ont été signalés chez les patients traités par XYDALBA à une fréquence inférieure à 1 % dans ces études cliniques :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémorragique, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pétéchies, éosinophilie, thrombocytose

Affections gastro-intestinales : hémorragie gastro-intestinale, méléna, selles sanglantes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions au site de perfusion

Affections hépatobiliaires : hépatotoxicité

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Infections et infestations : colite à *Clostridium difficile*, candidose buccale, mycose vulvo-vaginale

Analyses de laboratoire : élévation des transaminases hépatiques, élévation des taux sanguins de phosphatase alcaline, élévation du rapport international normalisé

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, phlébite, plaies hémorragiques, hématome spontané

7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT)

Parmi les patients traités par XYDALBA dont les taux de référence d'ALAT étaient normaux, 17 (0,8 %) présentaient des élévations post-référence du taux d'ALAT supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN), y compris 5 patients dont les valeurs post-référence étaient supérieures à dix fois la LSN. Parmi les patients traités par d'autres médicaments que XYDALBA dont les taux de référence d'ALAT étaient normaux, 2 (0,2 %) présentaient des élévations post-référence du taux d'ALAT supérieures à trois fois la limite supérieure. 15 des 17 patients traités par XYDALBA et 1 patient traité par un comparateur présentaient des affections sous-jacentes qui pourraient affecter les enzymes hépatiques, y compris une hépatite virale chronique, des antécédents de consommation excessive d'alcool et un syndrome métabolique. En plus, un sujet traité par XYDALBA dans un essai de phase 1 présentait une élévation post-référence du taux d'ALAT supérieure à 20 fois la LSN. Toutes les élévations du taux d'ALAT se sont révélées réversibles chez tous les sujets lors des évaluations de suivi. Aucun sujet traité par un comparateur dont les taux de transaminases étaient normaux à la référence n'a présenté d'élévation du taux d'ALAT supérieure à 10 fois la LSN.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec XYDALBA. Il existe un potentiel minime d'interactions médicament-médicament entre XYDALBA et les substrats, les inhibiteurs ou les inducteurs du cytochrome P450 (CYP450) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

8.2 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

8.3 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes n'a été établie.

8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés. XYDALBA administré à des concentrations thérapeutiques ne prolonge pas artificiellement le temps de prothrombine (TP) ou le temps de céphaline activée (TCA).

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La dalbavancine est un lipoglycopeptide bactéricide semi-synthétique actif contre les souches sensibles de bactéries à Gram positif. Son mécanisme d'action consiste à entraîner l'arrêt de la synthèse de la paroi cellulaire en se liant à l'extrémité terminale D-alanyl-D-alanine du peptide précurseur du peptidoglycane dans la paroi cellulaire naissante, empêchant la formation de liaisons croisées (transpeptidation et transglycosylation) entre les sous-unités disaccharidiques et aboutissant ainsi à la mort de la bactérie (voir MICROBIOLOGIE).

9.2 Pharmacodynamique

L'activité antibactérienne de la dalbavancine semble présenter la meilleure corrélation avec le rapport entre l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps et la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) pour *Staphylococcus aureus*, sur la base de modèles d'infection chez l'animal. Une analyse de la réponse en fonction de l'exposition réalisée dans une seule étude chez des patients présentant des infections compliquées de la peau et des structures cutanées est en faveur d'un schéma posologique en deux doses.

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude approfondie à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par comparateur actif, portant sur l'intervalle QT/QTc, 200 sujets en bonne santé ont reçu soit 1 000 mg dalbavancine par voie intraveineuse (IV), soit 1 500 mg de dalbavancine par voie IV, soit 400 mg de moxiflacine par voie orale, soit un placebo. Aucune des deux doses de dalbavancine, soit 1 000 ou 1 500 mg, n'a eu d'effet indésirable cliniquement pertinent sur la repolarisation cardiaque.

9.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la dalbavancine ont été caractérisés chez des sujets en

santé, des patients et dans des populations particulières. Les paramètres pharmacocinétiques à la suite de l'administration d'une seule dose intraveineuse de 1 000 mg ou de 1 500 mg sont présentés dans le Tableau 5. La pharmacocinétique de la dalbavancine peut être décrite en utilisant un modèle à trois compartiments.

Tableau 5 - Paramètres pharmacocinétiques de la dalbavancine chez les sujets en bonne santé

	C_{max} (mg/l)	t_½ terminal (h)	ASC₀₋₂₄ (mg•h/l)	ASC_{0-jour7} (mg•h/l)	ASC_{0-∞} (mg•h/l)	CL (l/h)
Dose unique de 1 000 mg	287 (13,9) ₁	346 (16,5) ^{2,3}	3 185 (12,8) ¹	11 160 (41,1) ²	23 443 (40,9) ²	0,0513 (46,8) ²
Dose unique de 1 500 mg	423 (13,2) ₄	ND	4 387 (13,7) ⁴	ND	ND	ND

Toutes les valeurs sont présentées sous forme de moyenne (coefficient de variation en %).

¹ Données provenant de 50 sujets en santé.

² Données provenant de 12 sujets en santé.

³ D'après les analyses de pharmacocinétique de population sur les données des patients, la demi-vie effective est d'environ 8,5 jours (204 heures).

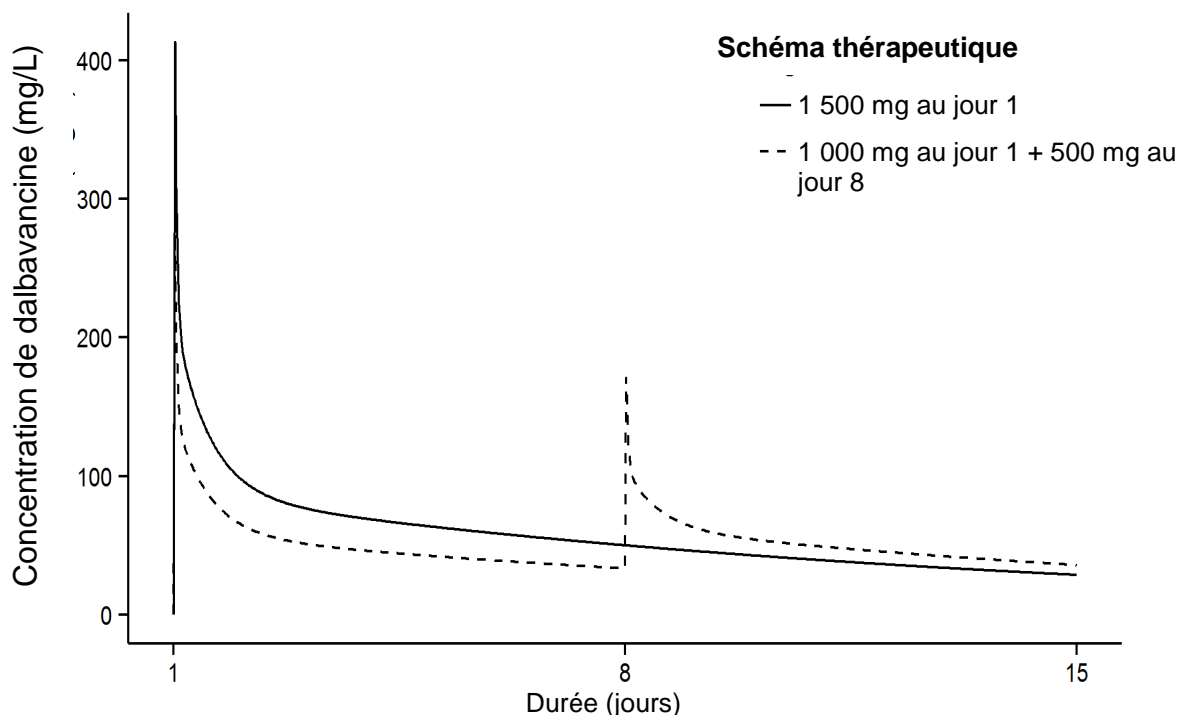
⁴ Données provenant de 49 sujets en santé.

Abréviation : ND : non déterminé.

Absorption : Chez les sujets en bonne santé, l'ASC_{0-24h} et la C_{max} de la dalbavancine ont toutes les deux augmenté proportionnellement à la dose à la suite d'une seule perfusion intraveineuse (IV) de doses de dalbavancine variant entre 140 mg et 1 500 mg, indiquant une pharmacocinétique linéaire.

Les courbes prédites de la concentration plasmatique de la dalbavancine en fonction du temps à la suite de l'administration selon un schéma posologique à deux doses, soit une dose de 1 000 mg suivie une semaine plus tard d'une dose de 500 mg, et à la suite de l'administration selon un schéma posologique à une dose unique de 1 500 mg, sont présentées dans la Figure 1.

Figure 1 — Concentrations plasmatiques de la dalbavancine en fonction du temps chez un patient atteint d'ABSSSI typique (simulation en utilisant un modèle de pharmacocinétique de population) pour les schémas posologiques à dose unique et à deux doses.



Aucune accumulation apparente de dalbavancine n'a été observée à la suite de perfusions IV multiples administrées une fois par semaine pendant une durée maximale de huit semaines, à raison de 1 000 mg au jour 1 suivi d'au plus sept doses hebdomadaires de 500 mg, chez des adultes en bonne santé ayant une fonction rénale normale.

Distribution : La dalbavancine est réversiblement liée aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine. La dalbavancine est liée à 93 % aux protéines plasmatiques et cette liaison n'est pas altérée en fonction de la concentration du médicament, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique. Les concentrations moyennes de dalbavancine obtenues dans le liquide phlycténulaire restent supérieures à 30 mg/l pendant une durée allant jusqu'à sept jours (environ 146 heures) après la dose, à la suite d'une perfusion IV de 1 000 mg de dalbavancine. Le rapport moyen $ASC_{0-144\text{ h}}$ dans le liquide phlycténulaire/ $ASC_{0-144\text{ h}}$ dans le plasma est de 0,60 (intervalle 0,44 à 0,64).

Métabolisme : 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 l'urine (< 25 % de la dose administrée). Les voies métaboliques responsables de la production de ces métabolites n'ont pas été identifiées; toutefois, vu la contribution relativement mineure du métabolisme à l'élimination globale de la dalbavancine, on n'anticipe pas d'interactions médicamenteuses par le biais d'une inhibition ou d'une induction du métabolisme de la dalbavancine. L'activité antibactérienne de l'hydroxy-dalbavancine et du mannosyl aglycone est significativement inférieure à celle de la dalbavancine.

Des études in vitro avec des enzymes microsomales et des hépatocytes humains indiquent que la dalbavancine n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes CYP450.

Élimination : À la suite de l'administration d'une dose unique de 1 000 mg à des sujets en bonne santé, en moyenne, 33 % de la dose administrée de dalbavancine ont été éliminés dans l'urine sous forme de dalbavancine inchangée, et environ 12 % de la dose administrée ont été éliminés dans l'urine sous la forme du métabolite, l'hydroxy-dalbavancine, jusqu'à 42 jours après la dose. Environ 20 % de la dose administrée a été excrétée dans les selles pendant les 70 jours suivant l'administration de la dose.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de XYDALBA n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées : On n'a pas observé de différences cliniquement significatives liées à l'âge dans la pharmacocinétique de la dalbavancine chez les patients présentant des infections. Aucune modification posologique n'est recommandée en fonction de l'âge seulement. On dispose d'une expérience limitée avec la dalbavancine chez les personnes âgées : 276 patients âgés de 75 ans et plus étaient inclus dans les études cliniques de phase 2/3, dont 173 ont reçu de la dalbavancine. Des patients d'âge allant jusqu'à 93 ans ont été inclus dans des études cliniques.

Sexe : On n'a pas observé de différences cliniquement significatives liées au sexe dans la pharmacocinétique de la dalbavancine chez des sujets en bonne santé ou des patients infectés. Aucune modification posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la dalbavancine a été évaluée chez 17 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B ou C de Child Pugh) et comparée à celle observée chez 9 sujets en santé appariés dont la fonction hépatique était normale. L' $ASC_{0-336\text{ h}}$ moyenne était inchangée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale; toutefois, l' $ASC_{0-336\text{ h}}$ moyenne a diminué de 28 % et 31 %, chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave respectivement, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La signification clinique de la diminution de l' $ASC_{0-336\text{ h}}$ chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave est inconnue.

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. La dalbavancine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave car il n'y a aucune donnée disponible permettant de déterminer de posologie appropriée.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la dalbavancine a été évaluée chez 28 sujets atteints d'insuffisance rénale à divers degrés et chez 15 témoins appariés dont la fonction rénale était normale. À la suite d'une dose unique de 500 mg ou 1 000 mg de dalbavancine, la clairance plasmatique moyenne (Cl_t) était réduite de 11 %, 35 % et 47 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} 50 à 79 mL/min), modérée (Cl_{Cr} 30 à 49 mL/min) et grave (Cl_{Cr} < 30 mL/min) respectivement, par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale. La signification clinique de la réduction de la Cl_t , et l'augmentation associée de l' $ASC_{0-\infty}$ observées dans ces études pharmacocinétiques de la dalbavancine chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave n'a pas été établie.

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients dont la Cl_{Cr} est supérieure à 30 mL/min ou chez les patients sous hémodialyse (trois fois par semaine). Le schéma posologique recommandé pour la dalbavancine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave qui ne sont pas traités par hémodialyse selon un calendrier régulier est de

1 000 mg administrés en une seule dose, ou d'une dose de 750 mg, suivie une semaine plus tard d'une dose de 375 mg.

Les paramètres pharmacocinétiques de la dalbavancine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale au stade terminal traités par hémodialyse selon un calendrier régulier (trois fois par semaine) étaient similaires à ceux observés chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, et moins de 6 % d'une dose administrée sont éliminés après 3 heures d'hémodialyse. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par hémodialyse selon un calendrier régulier, et la dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du calendrier d'hémodialyse chez ces patients.

Interactions médicamenteuses

Les études non cliniques ont démontré que la dalbavancine n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du CYP450. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique de la dalbavancine n'était pas affectée par l'administration concomitante de substrats, d'inducteurs ou d'inhibiteurs connus du CYP450, ni par des médicaments individuels dont l'acétaminophène, l'aztréonam, le fentanyl, le métronidazole, le furosémide, les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole), midazolam et simvastatine.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Recommandations en matière de stabilité et d'entreposage :

XYDALBA (dalbavancine pour perfusion) non reconstitué doit être entreposé à 25 °C; des écarts de température sont permis entre 15 et 30 °C. Consulter la section 3.4 — Reconstitution pour les conditions d'entreposage du produit reconstitué et dilué.

Élimination :

Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun : dalbavancine (sous forme de chlorhydrate de dalbavancine)

Nom chimique (dénomination commune internationale [DCI]) de la dalbavancine B₀ : 5,31-dichloro-38-de(méthoxycarbonyl)-7-déméthyl-19-désoxy-56-O-[2-désoxy-2-[(10-méthylundecanoyl)amino]-β-D-glucopyranuronosyl]-38-[[3-(diméthylamino)propyl]carbamoyl]-42-O-α-D-mannopyranosyl-15-N-méthyl(ristomycin A aglycone) chlorhydrate.

Pour XYDALBA, la substance médicamenteuse est un mélange des homologues apparentés : dalbavancine A₀, A₁, B₀, B₁ et B₂, dont B₀ est le plus abondant. Les modèles de substitution des homologues sont présentés dans le Tableau 6.

Formule de structure :

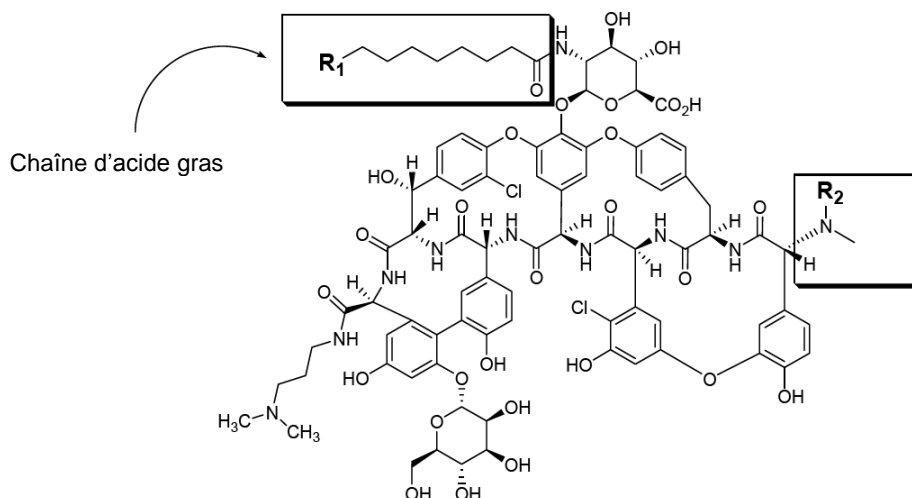


Tableau 6 — Modèles de substitution pour les homologues du principe actif de la dalbavancine

Dalbavancine	R ₁	R ₂	Formule moléculaire*	Poids moléculaire (g/mol)*	Distribution des composants (%)
A ₀	CH(CH ₃) ₂	H	C ₈₇ H ₉₈ N ₁₀ O ₂₈ Cl ₂	1802,7	1 à 6
A ₁	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	C ₈₇ H ₉₈ N ₁₀ O ₂₈ Cl ₂	1802,7	
B ₀	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₈₈ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₂₈ Cl ₂	1816,7	80 à 92
B ₁	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	C ₈₈ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₂₈ Cl ₂	1816,7	3 à 11
B ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₈₉ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₂₈ Cl ₂	1830,7	

*Par base libre. La stœchiométrie globale de HCl pour la substance médicamenteuse, composée de A₀, A₁, B₀, B₁ et B₂, varie entre 1,6 et 1,9.

Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : La dalbavancine est isolée en conditions acidifiées (pH de 2,5 à 2,7) et forme un sel avec l'acide chlorhydrique, dont le contenu en chlorure ne dépasse pas 5 %.

Aspect : Solide blanc à beige.

pH de la solution : 2,6 à 2,8

Point de fusion : Chauffé à ~300 °C sans fusion apparente observée pendant la microscopie à platine chauffante.

Teneur en chlorure : Varie en fonction du pH de l'isolation avec des taux d'acide chlorhydrique typiquement compris entre 1,6 et 1,9 équivalents par mole de dalbavancine.

Constantes de dissociation (pKa) : $pK_1 = 1,7$; $pK_2 = 6,0$; $pK_3 = 9,9$ (déterminées par titration de pH 2 à pH 11,5).

Rotation spécifique (rotation optique) : $-105,0^\circ$ dans l'eau (0,85 g/100 mL) à 25 °C et 589 nm.

Solubilité : Librement soluble dans l'eau (vérifié à température ambiante).

12 ESSAIS CLINIQUES

Infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI)

12.1 Plan des essais et aspects démographiques des études : Schéma posologique à deux doses de XYDALBA (1 000 mg au jour 1; 500 mg au jour 8)

Tableau 7 — Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques visant à évaluer l'efficacité de XYDALBA contre les ABSSSI - Schéma posologique avec deux doses (1 500 mg au jour 1; 500 mg au jour 8)

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
DUR001-301 (Essai 1)	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo	Dalbavancine IV : 1 000 mg au jour 1, 500 mg au jour 8, passage possible à un placebo oral toutes les 12 h après trois jours	288	48,8 (18 à 84) ans pour la dalbavancine	59 % d'hommes pour la dalbavancine
		Vancomycine IV : 1 000 mg ou 15 mg/kg toutes les 12 h, passage possible au linézolide oral à 600 mg toutes les 12 h après trois jours	285	48,9 (18 à 84) ans pour la vancomycine/le linézolide	60,7 % d'hommes pour la vancomycine/le linézolide
		Durée : 10 à 14 jours			

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
DUR001-302 (Essai 2)	Répartition aléatoire, double insu, multicentrique, double placebo	Dalbavancine IV : 1 000 mg au jour 1, 500 mg au jour 8, passage possible à un placebo oral toutes les 12 h après trois jours	371	49,1 (18 à 85) ans pour la dalbavancine	60,1 % d'hommes pour la dalbavancine
		Vancomycine IV : 1 000 mg ou 15 mg/kg toutes les 12 h, passage possible au linézolide oral à 600 mg toutes les 12 h après trois jours	368	51,4 (18 à 84) ans pour la vancomycine/le linézolide	54,6 % d'hommes pour la vancomycine/le linézolide
		Durée : 10 à 14 jours			

Abréviations : IV : intraveineux (se)

Des patients adultes présentant des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI) ont été inclus dans deux études cliniques de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo de conception similaire (Essai 1 [DUR001-301] et Essai 2 [DUR001-302]). La population en intention de traiter (ITT) comprenait 1 312 patients répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement par XYDALBA intraveineux (IV) ou la vancomycine IV. Les patients ont été traités pendant deux semaines au moyen d'un schéma posologique à deux doses de XYDALBA par voie intraveineuse (1 000 mg suivis de 500 mg une semaine plus tard) ou au moyen de vancomycine intraveineuse (1 000 mg ou 15 mg/kg toutes les 12 heures, avec la possibilité de passer au linézolide oral après trois jours). Les patients traités par XYDALBA dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/min ont reçu 750 mg suivis de 375 mg une semaine plus tard. Environ 5 % des patients ont aussi reçu un traitement empirique spécifié par le protocole, consistant à administrer de l'aztréonam par voie intraveineuse pour couvrir les bactéries à Gram négatif.

Les infections spécifiques dans ces essais comprenaient la cellulite (environ 50 % des patients dans tous les groupes de traitement), des abcès majeurs (environ 30 %) et des plaies infectées (environ 20 %). La surface médiane des lésions au départ était de 341 cm². En plus de signes et symptômes locaux d'infection, les patients devaient aussi présenter au moins un signe systémique de maladie au départ, défini comme une température de 38 °C ou supérieure (environ 85 % des patients), une numération des leucocytes supérieure à 12 000 cellules/mm³ (environ 40 %), ou 10 % de granulocytes neutrophiles non segmentés à noyau incurvé ou plus lors de l'analyse différentielle des leucocytes (environ 23 %). Dans les deux études, 59 % des patients étaient originaires d'Europe de l'Est et 36 % des patients étaient originaires d'Amérique du Nord. Environ 89 % des patients étaient de race blanche et 58 % d'entre eux étaient des hommes. L'âge moyen était de 50 ans et l'indice de masse corporelle moyen était de 29,1 kg/m².

Le critère d'évaluation principal de ces deux études sur les ABSSSI était le taux de réponse

clinique, les répondeurs étant définis comme des patients qui ne présentaient pas d'augmentation de la surface des lésions par rapport au départ 48 à 72 heures après le début du traitement et dont la température restait toujours inférieure ou égale à 37,6 °C lors de mesures répétées. **Tableau 8** résume les taux de réponse clinique globale dans ces deux études sur les ABSSSI en utilisant le critère d'évaluation principal de l'efficacité prédéfini dans la population en ITT.

12.2 Résultats des études : Schéma posologique à deux doses de XYDALBA (1 000 mg au jour 1; 500 mg au jour 8)

Tableau 8 – Résultats des études Essai 1 et Essai 2 chez les patients atteints d'ABSSSI avec présence soupçonnée ou confirmée de bactéries à Gram positif nécessitant un traitement parentéral^{1, 2}

Critères d'évaluation principaux	XYDALBA n/N (%)	Vancomycine/linézolide n/N (%)	Différence (IC à 95 %) ³
Essai 1 : Répondeur clinique à 48 à 72 heures	240/288 (83,3)	233/285 (81,8)	1,5 % (-4,6; 7,9)
Essai 2 : Répondeur clinique à 48 à 72 heures	285/371 (76,8)	288/368 (78,3)	-1,5 % (-7,4; 4,6)

¹ Il y avait 7 patients qui n'ont pas reçu de traitement et qui ont été comptés comme des non-répondeurs : 6 patients recevant XYDALBA (3 dans chaque essai) et 1 patient recevant la vancomycine/le linézolide dans l'Essai 2.

² Les patients qui sont morts ou qui ont utilisé un traitement antibactérien autre que celui de l'étude ou dont certaines mesures étaient manquantes ont été classés dans la catégorie des non-répondeurs.

³ L'intervalle de confiance (IC) à 95 % est calculé en utilisant l'approche de Miettinen et Nurminen stratifiée selon le statut à l'égard de la fièvre au départ.

Un critère d'évaluation secondaire clé dans ces deux études sur les ABSSSI était le pourcentage de patients en ITT obtenant une réduction d'au moins 20 % de la surface des lésions par rapport au départ 48 à 72 heures après le début du traitement. Le **Tableau 9** résume les résultats pour ce critère d'évaluation dans ces deux études sur les ABSSSI.

Tableau 9 — Résultats secondaires d'efficacité - Patients dans les études sur les ABSSSI présentant une réduction d'au moins 20 % de la surface des lésions 48 à 72 heures après le début du traitement^{1, 2}

	XYDALBA n/N (%)	Vancomycine/linézolide n/N (%)	Différence (IC à 95 %) ³
Essai 1	259/288 (89,9)	259/285 (90,9)	-1,0 (-5,7; 4,0)
Essai 2	325/371 (87,6)	316/368 (85,9)	1,7 (-3,2; 6,7)

¹ Il y avait 7 patients (tel que décrit dans le **Tableau 8**) qui n'ont pas reçu de traitement et qui ont été comptés comme des non-répondeurs.

² Les patients qui sont morts ou qui ont utilisé un traitement antibactérien autre que celui de l'étude ou dont certaines mesures étaient manquantes ont été classés dans la catégorie des non-répondeurs.

³ L'IC à 95 % est calculé en utilisant l'approche de Miettinen et Nurminen stratifiée selon le statut à l'égard de la fièvre au départ.

Un autre critère d'évaluation secondaire dans ces deux études sur les ABSSSI était le taux de réussite clinique évalué lors d'une visite de suivi qui avait lieu entre les jours 26 et 30. La réussite clinique lors de cette visite était définie comme une diminution dans la taille des lésions (dans les deux dimensions de la longueur et de la largeur), une température de 37,6 °C ou inférieure, et la réponse à certains critères prédéfinis relativement aux signes locaux : absence d'écoulement purulent et de drainage, ou présence légère de ceux-ci avec une amélioration par

rapport au départ, absence de chaleur/tièdeur et de fluctuation à la palpation, absence ou présence légère d'enflure/induration et de sensibilité à la palpation.

Le [Tableau 10](#) résume les taux de réussite clinique lors d'une visite de suivi pour la population en ITT et la population cliniquement évaluable (CE) dans ces deux études sur les ABSSI. Il convient de remarquer que les données historiques disponibles sont insuffisantes pour mesurer l'effet pharmacologique des antibactériens par rapport au placebo lors des visites de suivi. Par conséquent, les comparaisons entre XYDALBA et la vancomycine/le linézolide sur la base des taux de réussite clinique à ces visites ne peuvent pas être utilisées pour établir la non-infériorité.

Tableau 10 — Résultats secondaires d'efficacité chez les patients atteints d'ABSSSI — Taux de réussite clinique dans les études sur les ABSSSI lors du suivi (jours 26 à 30) ^{1,2}

	XYDALBA n/N (%)	Vancomycine/Linézolide n/N (%)	Différence (IC à 95 %) ³
Essai 1			
ITT	241/288 (83,7 %)	251/285 (88,1 %)	-4,4 % (-10,1; 1,4)
CE	212/226 (93,8 %)	220/229 (96,1 %)	-2,3 % (-6,6; 2,0)
Essai 2			
ITT	327/371 (88,1 %)	311/368 (84,5 %)	3,6 % (-1,3; 8,7)
CE	283/294 (96,3 %)	257/272 (94,5 %)	1,8 % (-1,8; 5,6)

¹ Il y avait 7 patients (tel que décrit dans le [Tableau 8](#)) qui n'ont pas reçu de traitement et qui ont été comptés comme des échecs dans l'analyse.

² Les patients qui sont morts, qui ont utilisé d'autres traitements antibactériens que ceux de l'étude ou qui ont subi une intervention chirurgicale non prévue 72 heures après le début du traitement ont été classés dans la catégorie des échecs cliniques.

³ L'IC à 95 % est calculé en utilisant l'approche de Miettinen et Nurminen stratifiée selon le statut à l'égard de la fièvre au départ.

Abréviations : ITT : intention de traiter (intent to treat); CE : cliniquement évaluable

Le Tableau 11 montre les résultats chez les patients infectés par un agent pathogène identifié au départ, en utilisant les données regroupées des essais 1 et 2 et la population en ITT microbiologique (microITT). Les résultats présentés dans le tableau sont les taux de réponse clinique 48 à 72 heures après le début du traitement et les taux de réussite clinique au suivi (jours 26 à 30), tel que défini ci-dessus.

Tableau 11 — Résultats secondaires d'efficacité chez les patients atteints d'ABSSSI - Résultats selon l'agent pathogène présent au départ (Essai 1, Essai 2; MicroITT) ^{1,2}

Agent pathogène	Réponse clinique précoce 48 à 72 heures après le début du traitement				Réussite clinique au jour 26 à 30	
	Répondeur précoce ³		diminution de ≥ 20 % de la taille des lésions			
	XYDALBA n/N (%)	Comparateur n/N (%)	XYDALBA n/N (%)	Comparateur n/N (%)	XYDALBA n/N (%)	Comparateur n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	206/257 (80,2)	219/256 (85,5)	239/257 (93,0)	232/256 (90,6)	217/257 (84,4)	229/256 (89,5)
sensible à la méthicilline	134/167 (80,2)	163/189 (86,2)	156/167 (93,4)	173/189 (91,5)	142/167 (85,0)	171/189 (90,5)
résistant à la méthicilline	72/90 (80,0)	56/67 (83,6)	83/90 (92,2)	59/67 (88,1)	75/90 (83,3)	57/67 (85,1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/12 (50,0)	11/14 (78,6)	10/12 (83,3)	10/14 (71,4)	10/12 (83,3)	11/14 (78,6)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	28/37 (75,7)	24/36 (66,7)	32/37 (86,5)	27/36 (75,0)	33/37 (89,2)	32/36 (88,9)
<i>Streptococcus anginosus</i> (groupe)	18/22 (81,8)	23/25 (92,0)	21/22 (95,5)	25/25 (100,0)	21/22 (95,5)	23/25 (92,0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	3/3 (100,0)	0/1 (0,0)	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	8/12 (66,7)	10/13 (76,9)	12/12 (100,0)	12/13 (92,3)	12/12 (100,0)	11/13 (84,6)

¹ Tous les schémas posologiques de XYDALBA dans les Essais 1 et 2 étaient en deux doses.

² Il y a eu 2 patients dans le groupe XYDALBA infectés par une souche de *S. aureus* sensible à la méthicilline au départ qui n'ont pas reçu de traitement et qui ont été comptés comme des non-répondeurs/échecs.

³ Les répondeurs précoces sont les patients qui ne présentaient pas d'augmentation par rapport au départ dans la surface des lésions 48 à 72 heures après le début du traitement et dont la température restait toujours inférieure ou égale à 37,6 °C lors de mesures répétées.

12.3 Plan des essais et aspects démographiques des études : Régime posologique avec une dose unique de XYDALBA (1 500 mg)

Tableau 12 — Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques visant à évaluer l'efficacité de XYDALBA contre les ABSSSI - Schéma posologique avec une dose unique de 1 500 mg

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
DUR001-303 (Essai 3)	Répartition aléatoire, double insu, multicentrique, contrôlée	Groupe recevant une dose unique : dalbavancine IV à 1 500 mg au jour 1 et placebo IV au jour 8	349	48 (18 à 85) ans dans le groupe recevant une dose unique	58,5 % d'hommes, dose unique
		Groupe recevant deux doses : dalbavancine IV à 1 000 mg au jour 1 et dalbavancine IV à 500 mg au jour 8	349	48,3 (19 à 84) ans dans le groupe recevant deux doses	58,2 % d'hommes, deux doses
		Durée : 14 jours			

Abréviations : IV : intraveineux (se); mg : milligrammes.

Des patients adultes atteints d'ABSSSI ont été recrutés dans une étude clinique de phase 3, à double insu (Essai 3 [DUR001-303]). La population en ITT comprenait 698 patients qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement par XYDALBA soit en une seule dose de 1 500 mg, soit en deux doses, d'abord 1 000 mg et une semaine plus tard 500 mg. Chez les patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/min, la dose a été ajustée. Environ 5 % des patients ont aussi reçu un traitement empirique spécifié par le protocole consistant à administrer de l'aztréonam par voie intraveineuse pour couvrir les bactéries à Gram négatif. Les infections spécifiques et les autres caractéristiques des patients dans cette étude étaient similaires à celles décrites ci-dessus pour les études sur les ABSSSI précédentes.

Le critère d'évaluation principal dans cette étude sur les ABSSSI était le taux de réponse clinique, les répondeurs étant définis comme les patients qui présentaient une diminution d'au moins 20 % par rapport au départ de la taille des lésions 48 à 72 heures après la répartition aléatoire, sans avoir reçu de traitement antibactérien de secours. Le critère d'évaluation secondaire était le taux de réussite clinique lors d'une visite de suivi qui avait lieu entre les jours 26 et 30, la réussite clinique étant définie comme une diminution d'au moins 90 % par rapport au départ de la taille des lésions, une température de 37,6 °C ou inférieure, et la réponse à des critères prédéfinis relativement aux signes locaux : absence d'écoulement purulent et de drainage, ou présence légère de ceux-ci avec une amélioration par rapport au départ (chez les patients ayant des plaies infectées), absence de chaleur/tièdeur et de fluctuation à la palpation, absence ou présence légère d'enflure/induration et de sensibilité à la palpation.

12.4 Résultats des études : Régime posologique avec une dose unique de XYDALBA (1 500 mg)

Error! Reference source not found. et le tableau 14 présentent un résumé des résultats pour ces deux critères d'évaluation dans la population en ITT. Il convient de remarquer que les données historiques disponibles sont insuffisantes pour mesurer l'effet pharmacologique des antibactériens par rapport au placebo lors des visites de suivi. Par conséquent, les comparaisons entre les groupes de traitement sur la base des taux de réussite clinique à cette visite ne peuvent pas être utilisées pour établir la non-infériorité.

Tableau 13 – Résultats principaux relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'ABSSSI (Essai 3)^{1,2}

Critère d'évaluation principal	XYDALBA Dose unique (1 500 mg) n/N (%)	XYDALBA Deux doses (1 000 mg au jour 1/500 mg au jour 8) n/N (%)	Différence (IC à 95 %) ³
Répondeurs cliniques 48 à 72 heures après le début du traitement (ITT)	284/349 (81,4)	294/349 (84,2)	-2,9 (-8,5; 2,8)

¹ Il y avait 3 patients dans le groupe recevant deux doses qui n'ont pas reçu de traitement et qui ont été comptés comme des non-répondeurs.

² Les patients qui sont morts ou qui ont utilisé un traitement antibactérien autre que celui de l'étude ou dont certaines mesures étaient manquantes ont été classés dans la catégorie des non-répondeurs.

³ L'intervalle de confiance (IC) à 95 % est calculé en utilisant l'approche de Miettinen et Nurminen.

Abréviation : ITT : intention de traiter.

Tableau 14 – Résultats secondaires relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'ABSSSI (Essai 3) ^{1,2}

Critère d'évaluation secondaire	XYDALBA Dose unique (1 500 mg) n/N (%)	XYDALBA Deux doses (1 000 mg au jour 1/ 500 mg au jour 8) n/N (%)	Différence (IC à 95 %) ³
Réussite clinique au jour 26 à 30 (ITT)	295/349 (84,5)	297/349 (85,1)	-0,6 (-6,0; 4,8)
Réussite clinique au jour 26 à 30 (CE)	250/271 (92,3)	247/267 (92,5)	-0,3 (-4,9; 4,4)

¹ Il y avait 3 patients dans le groupe recevant deux doses qui n'ont pas reçu de traitement et qui ont été comptés comme des non-répondeurs.

² Les patients qui sont morts ou qui ont utilisé un traitement antibactérien autre que celui de l'étude ou dont certaines mesures étaient manquantes ont été classés dans la catégorie des non-répondeurs.

³ L'intervalle de confiance (IC) à 95 % est calculé en utilisant l'approche de Miettinen et Nurminen.

Abréviations : ITT : intention de traiter (intent to treat); CE : cliniquement évaluable

Tableau 15 montre les résultats de l'Essai 3 chez les patients infectés par un agent pathogène identifié au départ dans la population en ITT microbiologique (microITT). Les résultats présentés dans le tableau sont les taux de réponse clinique 48 à 72 heures après le début du traitement et les taux de réussite clinique au suivi (jours 26 à 30), tel que défini ci-dessus.

Tableau 15 — Résultats secondaires d'efficacité - Résultats selon l'agent pathogène

présent au départ (Essai 3; MicroITT)

	Réponse clinique précoce 48 à 72 heures après le début du traitement		Réussite clinique au jour 26 à 30	
	Diminution de ≥ 20 % de la taille des lésions			
Agent pathogène	XYDALBA Dose unique (1500 mg) n/N (%)	XYDALBA Deux doses (1000 mg au jour 1 /500 mg au jour 8) n/N (%)	XYDALBA Dose unique (1 500 mg) n/N (%)	XYDALBA Deux doses (1000 mg au jour 1 /500 mg au jour 8) n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	123/139 (88,5)	133/156 (85,3)	124/139 (89,2)	140/156 (89,7)
sensible à la méthicilline	92/103 (89,3)	89/96 (89,6)	93/103 (90,3)	89/96 (89,6)
résistant à la méthicilline	31/36 (86,1)	48/61 (78,7)	31/36 (86,1)	55/61 (90,2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/6 (100,0)	4/6 (66,7)	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
<i>Streptococcus anginosus</i> (groupe)	31/33 (93,9)	19/19 (100,0)	29/33 (87,9)	17/19 (89,5)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	4/4 (100,0)	3/3 (100,0)	4/4 (100,0)	3/3 (100,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/14 (100,0)	18/22 (81,8)	13/14 (92,9)	19/22 (86,4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4/4 (100,0)	8/10 (80,0)	4/4 (100,0)	9/10 (90,0)

Dans les études sur les ABSSSI (Essai 1, Essai 2 et Essai 3), tous les patients avaient des cultures de sang obtenues au départ. Un total de 40 patients atteints d'ABSSSI ayant reçu XYDALBA avaient une bactériémie au départ, causée par une ou plusieurs des bactéries suivantes : 26 *Staphylococcus aureus* (21 SASM et 5 SARM), 6 *Streptococcus agalactiae*, 7 *Streptococcus pyogenes*, 2 *Streptococcus anginosus* (groupe), et 1 *Enterococcus faecalis*. Chez les patients ayant reçu XYDALBA, un total de 34/40 (85 %) étaient des répondeurs cliniques 48 à 72 heures après le début du traitement et 32/40 (80 %) étaient des réussites cliniques au jour 26 à 30, et l'élimination de la bactériémie avait été documentée chez tous les patients pour lesquels on disposait d'une culture de sang pour le suivi.

13 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

La dalbavancine, un lipoglycopeptide semi-synthétique, interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire en se liant à l'extrémité terminale D-alanyl-D-alanine du pentapeptide précurseur du peptidoglycane dans la paroi cellulaire naissante, empêchant de ce fait la formation de liaisons croisées. La dalbavancine possède une action bactéricide *in vitro* contre *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* à des concentrations similaires à celles obtenues lors des traitements chez l'humain conformément aux schémas posologiques recommandés.

Mécanismes de résistance

On n'a pas observé de développement d'isolats bactériens résistants à la dalbavancine, que ce soit *in vitro*, dans des études utilisant des dilutions en série, ou dans des expériences d'infection chez l'animal.

Toutes les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes à la dalbavancine.

La résistance à la dalbavancine chez *Staphylococcus* spp et *Enterococcus* spp est médiée par VanA, un génotype qui entraîne la modification du peptide cible dans la paroi cellulaire naissante. Le phénotype VanA est médié par un cluster de gènes, transférés d'autres organismes, et ne peut être simplement sélectionné par l'exposition des bactéries sensibles aux glycopeptides en l'absence d'un donneur. La résistance des staphylocoques médiée par VanA est rare.

Les CMI de la dalbavancine sont plus élevées pour les souches de staphylocoque ayant une résistance intermédiaire à la vancomycine (vancomycin-intermediate staphylococci, VISA) que pour les souches complètement sensibles à la vancomycine. Si les isolats pour lesquels les CMI de la dalbavancine sont plus élevées représentent des phénotypes stables et sont corrélés avec la résistance à d'autres glycopeptides, alors le mécanisme probable serait une augmentation du nombre de cibles glycopeptidiques dans le peptidoglycane naissant.

On n'a pas observé de résistance croisée entre la dalbavancine et d'autres classes d'antibiotiques dans des études *in vitro*. La résistance à la méthicilline n'a pas d'impact sur l'activité de la dalbavancine.

Interaction avec d'autres agents antimicrobiens

Dans des tests *in vitro*, il est apparu que la dalbavancine interagissait de manière synergique avec l'oxacilline, tandis qu'elle ne présentait d'interactions antagonistes ou synergiques avec aucun des agents antibactériens suivants appartenant à diverses classes : gentamicine, vancomycine, lévofloxacine, clindamycine, quinupristine/dalfopristine, linézolide, aztréonam, rifampicine ou daptomycine. La signification clinique des résultats observés *in vitro* n'a pas été établie.

Dans les études *in vitro*, on n'a pas observé d'antagonisme entre la dalbavancine et d'autres antibiotiques utilisés couramment (c.-à-d. : céfépime, ceftazidime, ceftriaxone, imipénem, méropénem, amikacine, aztréonam, ciprofloxacine, pipéracilline/tazobactam et triméthoprime/sulfaméthoxazole), quand ceux-ci ont été testés contre 12 espèces de pathogènes à Gram négatif.

Spectre d'activité

Il a été démontré que la dalbavancine est active contre les microorganismes suivants, aussi bien *in vitro* que dans les infections cliniques :

Bactéries à Gram positif

Staphylococcus aureus (y compris des isolats résistants à la méthicilline)
Streptococcus pyogenes *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus dysgalactiae*
Streptococcus anginosus (groupe) (comprenant *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*)
Enterococcus faecalis (isolats sensibles à la vancomycine seulement).

Les données des études *in vitro* sur les bactéries suivantes sont disponibles, mais on ignore quelle est leur signification clinique. De plus, au moins 90 % des microorganismes parmi les bactéries suivantes présentent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité de la dalbavancine, qui est de 0,25 µg/mL. Toutefois, l'innocuité et

l'efficacité de la dalbavancine dans le traitement des infections cliniques causées par ces bactéries n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques adéquates et bien contrôlées.

Bactéries à Gram positif

Enterococcus faecium (isolats sensibles à la vancomycine seulement)

Épreuves de sensibilité

Quand ils sont disponibles, les résultats des épreuves de sensibilité *in vitro* pour les médicaments antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux locaux doivent être fournis au médecin par le laboratoire de microbiologie clinique sous forme de rapports périodiques qui décrivent le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et acquis dans la communauté. Ces rapports doivent aider le médecin à choisir un médicament antibactérien pour traiter un patient.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI). Les CMI, qui représentent des estimations de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens, doivent être déterminées à l'aide de tests normalisés. Lorsqu'on détermine les CMI de la dalbavancine, il faut ajouter du polysorbate-80 (P-80) à une concentration finale de 0,002 % à des plaques de microtitration fraîchement préparées ou congelées. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au **Error! Reference source not found.**

Techniques de diffusion

Il n'existe pas de disque pour l'épreuve de diffusion en gélose avec la dalbavancine. L'épreuve de diffusion n'est pas une méthode fiable pour déterminer l'activité *in vitro* de la dalbavancine.

16 Tableau – Critères d'interprétation du test de sensibilité à la dalbavancine

Agent pathogène	CMI (µg/mL)			Diamètre des zones de diffusion (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris des isolats résistants à la méthicilline)	≤ 0,25	--	--	--	--	--
<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> , et <i>Streptococcus anginosus</i> (groupe)	≤ 0,25	--	--	--	--	--
<i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine seulement)	≤ 0,25	--	--	--	--	--

^a Actuellement, l'absence de données concernant les isolats résistants nous empêche de définir toute catégorie autre que « sensible ». Les isolats donnant des tests autres que « sensible » doivent être testés à nouveau, et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être soumis à un laboratoire de référence pour des tests supplémentaires.

La mention « sensible » indique que l'agent antibactérien inhibera probablement la croissance de l'agent pathogène si le produit antibactérien atteint au site de l'infection les concentrations nécessaires pour inhiber la croissance de l'agent pathogène.

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité exigent l'utilisation de témoins de laboratoire pour surveiller et s'assurer de la justesse et de la précision des fournitures et des réactifs utilisés pour l'essai ainsi que des techniques utilisées par ceux qui réalisent le test. La poudre standard de dalbavancine devrait donner des résultats se situant dans la gamme des valeurs de CMI indiquées au **Error! Reference source not found.**

17 Tableau – Plages de CMI acceptables pour le contrôle de la qualité pour la dalbavancine

Souche pour le contrôle de la qualité	Plage de CMI (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC® 29213	0,03-0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC® 49619 ^a	0,008-0,03
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC® 29212	0,03-0,12

ATCC® : American Type Culture Collection

^a Cet organisme peut être utilisé pour valider les résultats des tests de sensibilité quand d'autres espèces de *Streptococcus* que *S. pneumoniae* sont testées.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

14.1 Toxicité aiguë et toxicité chronique

Dans des études de toxicologie chez le rat et le chien, au cours desquelles la dalbavancine avait été administrée quotidiennement pendant 28 à 90 jours, des élévations des taux sériques d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) associées à des observations microscopiques dans le foie ont été observées. Une nécrose hépatocellulaire a été observée chez les chiens ayant reçu des doses ≥ 10 mg/kg/jour pendant plus de deux mois, c.-à-d. correspondant à une exposition cinq à sept fois plus importante que chez l'humain. On a observé une vacuolisation histiocytaire et une nécrose hépatocytaire chez les rats ayant reçu des doses quotidiennes de 40 et 80 mg/kg/jour, respectivement, pendant quatre semaines (correspondant à peu près à une exposition trois et six fois plus importante que chez l'humain, respectivement). En plus, une toxicité rénale caractérisée par des élévations de l'AUS et de la créatinine dans le sérum, accompagnées d'observations microscopiques dans le rein, ont été constatées chez les rats et les chiens ayant reçu des doses correspondant à une exposition cinq à sept fois plus importante que chez l'humain. On ne discerne pas clairement la relation entre ces observations dans le cadre d'études de toxicologie animale après 28 et 90 jours d'administration consécutive, et la posologie cliniquement indiquée de deux doses à sept jours d'intervalle.

Chez les chiens seulement, des réactions à la perfusion caractérisées par une enflure et/ou une rougeur cutanées (non associées au point d'injection), une pâleur des muqueuses, de la salivation, des vomissements, une sédation, des diminutions modérées de la tension artérielle et des augmentations modérées du rythme cardiaque ont été observées en fonction de la dose. Ces réactions à la perfusion étaient transitoires (elles ont disparu dans l'heure suivant l'administration de la dose) et ont été attribuées à la libération d'histamine. Le profil de toxicité de la dalbavancine chez les jeunes rats correspondait à celui précédemment observés chez les rats adultes à des niveaux de dose identiques (mg/kg/jour).

14.2 Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Les études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence un effet tératogène. Chez le rat, à des expositions environ 3,5 fois supérieures à l'exposition clinique, une réduction de la fertilité et une augmentation de la létalité embryonnaire et fœtale,

une diminution du poids fœtal et de l'ossification du squelette et une augmentation de la mortalité néonatale ont été observées. On n'a pas observé d'altération de la fertilité chez le rat à une dose de 15 mg/kg/jour (correspondant à une exposition 1,2 fois supérieure à celle utilisée chez l'humain). Des réductions de la fertilité chez les mâles et les femelles, ainsi qu'une augmentation de la résorption embryonnaire, ont eu lieu à une dose de 45 mg/kg/jour (correspondant à une exposition 3,5 fois supérieure à celle utilisée chez l'humain), à laquelle des signes de toxicité parentale ont aussi été observés. Chez le lapin, l'avortement associé à une toxicité maternelle s'est produit à une exposition inférieure à la plage thérapeutique chez l'homme. La dose sans effet nocif observé (DSENO) maternelle était de 5 mg/kg/jour (des avortements, une prise de poids réduite et une réduction de la consommation de nourriture ont eu lieu à 15 mg/kg/jour). La DSENO développementale était de 15 mg/kg/jour, la dose la plus importante testée. On n'a pas observé d'altérations macroscopiques, touchant les tissus mous ou le squelette en lien avec la dalbavancine chez les fœtus.

14.3 Carcinogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal afin de déterminer le potentiel de carcinogénicité de la dalbavancine. La dalbavancine ne s'est pas révélée génotoxique lors d'une épreuve de mutation génique HGPRT dans des cellules de mammifère, lors de tests des aberrations chromosomiques *in vitro* dans des cellules d'ovaire de hamsters chinois, ou lors d'un test *in vivo* du micronoyau chez la souris.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **XYDALBA^{MC}** **Dalbavancine pour injection** **Poudre lyophilisée pour solution**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XYDALBA** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet de **XYDALBA**.

Pourquoi XYDALBA est-il utilisé?

XYDALBA est utilisé dans le traitement des adultes souffrant d'infections de la peau ou des tissus mous sous la peau.

Les agents antibactériens tels que XYDALBA traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume ordinaire.

Comment XYDALBA agit-il?

XYDALBA est un antibiotique. Il appartient à une classe d'antibiotiques appelés glycopeptides. XYDALBA agit en tuant certaines bactéries qui causent des infections graves. Il tue ces bactéries en les empêchant de fabriquer leurs parois cellulaires.

Quels sont les ingrédients de XYDALBA?

Ingrédient médicamenteux : dalbavancine (sous forme de chlorhydrate de dalbavancine)

Ingrédients non médicamenteux : mannitol, lactose monohydraté, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH uniquement).

XYDALBA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Chaque flacon contient 500 mg de dalbavancine (sous forme de chlorhydrate de dalbavancine) se présentant comme une poudre lyophilisée pour solution.

Ne prenez pas XYDALBA si :

- vous êtes allergique à la dalbavancine
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient entrant dans la composition de XYDALBA ou à toute partie du récipient.

XYDALBA ne doit pas être administré à des patients de moins de 18 ans. On ne sait pas si XYDALBA est sûr et efficace chez ces patients.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XYDALBA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez ou avez souffert de problèmes aux reins. Votre médecin peut réduire votre dose de XYDALBA si vos reins ne fonctionnent pas correctement.
- Avez des problèmes hépatiques
- Souffrez de diarrhée, ou avez déjà souffert de diarrhée dans le passé pendant un traitement par des antibiotiques.
- Êtes allergique à d'autres antibiotiques de la classe des glycopeptides comme la vancomycine ou la teicoplanine.
- Êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Autres infections

L'utilisation des antibiotiques peut parfois permettre à une infection nouvelle et différente de se développer. Si vous pensez que vous avez peut-être une nouvelle infection, parlez-en à votre médecin.

Grossesse.

La prise de XYDALBA n'est pas recommandée durant la grossesse, à moins que son administration ne soit clairement nécessaire. La raison de cela est que l'on ne connaît pas l'effet qu'il pourrait avoir sur un enfant à naître. Avant de recevoir ce médicament, faites savoir à votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Vous et votre médecin déciderez si vous pouvez prendre XYDALBA.

Allaitement

XYDALBA peut passer dans le lait maternel. Demander conseil à votre médecin avant d'allaiter votre nourrisson. Vous et votre médecin déciderez si vous pouvez prendre XYDALBA pendant l'allaitement.

Conduite et utilisation de machines :

XYDALBA peut causer des étourdissements et cela peut affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, attendez de vous sentir bien à nouveau.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre XYDALBA

- XYDALBA vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Il sera perfusé directement dans votre veine.
- Il sera perfusé pendant une période de 30 minutes.
- Suivez toutes les instructions qui vous sont données par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle pour les adultes :

XYDALBA est administré en une dose unique de 1 500 mg ou en deux doses à une semaine d'intervalle : 1 000 mg au jour 1 et 500 mg au jour 8. Votre médecin décidera si vous devez recevoir une ou deux doses de XYDALBA.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut décider de réduire la dose.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de XYDALBA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XYDALBA?

En prenant XYDALBA, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires courants peuvent comprendre les suivants :

- Maux de tête
- Envie de vomir (nausées)
- Diarrhée

Les autres effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Insomnie (difficultés à dormir)
- Étourdissements
- Vomissements
- Constipation
- Enflure des mains ou des pieds

XYDALBA peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin pourra effectuer des analyses sanguines et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT			
Anémie (diminution des globules rouges) : étourdissements, fatigue, perte d'énergie, essoufflement, faiblesse.		✓	
Cellulite (infection cutanée) : douleur, sensibilité, rougeur de la peau.		✓	
Difficulté à respirer			✓
Troubles hépatiques : douleur abdominale, urine foncée,		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).			
Infection urinaire : difficulté ou besoin accru d'uriner, douleur ou sensation de brûlure en urinant, fièvre, douleur dans l'abdomen ou au milieu du dos, urine apparaissant trouble.		✓	
PEU COURANT			
Colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale) : douleur ou sensibilité abdominale, fièvre, diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse).		✓	
Éosinophilie (nombre accru de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante.		✓	
Saignement dans le tube digestif douleur abdominale, sang dans les selles, sang dans les vomissements.			✓
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : courbatures, gencives saignantes, sensation de fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections, douleur de la bouche et des gencives, ulcère buccal, éruption cutanée.		✓	
Candidose orale (infection à levures de la bouche) : mauvais goût dans la bouche, petites bosses crémeuses sur la langue, les joues, les gencives ou la gorge qui saignent quand elles sont grattées, douleur, difficulté à avaler.		✓	
Phlébite (enflure d'une veine) : douleur, sensibilité, rougeur ou enflure d'une partie du corps.		✓	
Thrombocytopénie (diminution des plaquettes dans le sang) : saignement, tendance aux ecchymoses, fatigue, faiblesse.		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Thrombocytose (augmentation des plaquettes dans le sang) : douleur thoracique, étourdissements, rougeur, sensation de chaleur ou de fourmillement dans les mains et les pieds, faiblesse.		✓	
Infection à levures du vagin démangeaisons, brûlures, douleur, rougeur, enflure ou irritation du vagin ou de la vulve, écoulement vaginal épais et blanc, ayant une apparence de fromage blanc.		✓	
RARE			
Réactions allergiques difficulté à respirer, difficulté à avaler, fièvre, urticaire, démangeaisons cutanées, éruption cutanée, enflure de la langue ou de la gorge.			✓
Bronchospasme (serrement soudain des muscles pulmonaires) : difficulté à respirer			✓
Pétéchie (taches sur la peau) : taches rondes violettes ou rouges sur la peau.		✓	
Formation spontanée d'ecchymoses		✓	
Saignement d'une blessure existante			✓
INCONNU			
Problèmes auditifs altération de l'audition, étourdissements, problèmes d'équilibre, bourdonnement dans les oreilles, vertiges (tête qui tourne).		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- En téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de XYDALBA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant www.cipherpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-361-7207.

Ce dépliant a été rédigé par Cipher Pharmaceuticals inc.

Dernière révision : 22 février 2019.