

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Daptomicin Reddy 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Daptomicin Reddy 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Daptomicin Reddy 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje: ena viala vsebuje 350 mg daptomicina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Po rekonstituciji s 7 mililitri 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida vsebuje en mililiter pripravljene raztopine 50 mg daptomicina.

Daptomicin Reddy 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje: ena viala vsebuje 500 mg daptomicina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Po rekonstituciji z 10 mililitri 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida vsebuje en mililiter pripravljene raztopine 50 mg daptomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

liofilizirana pogača ali prašek blede rumene do svetlo rjave barve

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daptomicin Reddy je indicirano za zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- odraslih in pediatričnih bolnikov (starih od 2 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv;
- odraslih bolnikov z infekcijskim endokarditisom desne strani (RIE – *right-sided infective endocarditis*) zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*. Pri odločitvi o uporabi daptomicina je priporočljivo upoštevati občutljivost organizma za protibakterijsko zdravljenje. Odločitev naj temelji na presoji strokovnjaka. Glejte poglavji 4.4 in 5.1;
- odraslih z bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* (SAB) v povezavi z infekcijskim endokarditisom desne strani ali z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv.

Daptomicin deluje samo proti po Gramu pozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na prisotnost po Gramu negativnih in/ali določenih tipov anaerobnih bakterij, je treba zdravilo Daptomicin Reddy dajati skupaj z enim ali več ustreznimi protimikrobnimi zdravili.

Pri zdravljenju je treba upoštevati predpisane smernice glede ustrezne uporabe protimikrobnih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

V kliničnih študijah so bolnikom dajali infuzijo daptomicina 30 minut. Kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki bi prejeli daptomicin v obliki injekcije v trajanju 2 minut, ni. Ta način vnosa zdravila so proučevali samo pri zdravih osebah, vendar v primerjavi z enakimi odmerki, danimi v obliki 30-minutne intravenske infuzije, ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih in varnostnih lastnostih daptomicina (glejte tudi poglavji 4.8 in 5.2).

### Odmerjanje

#### Odrasli

- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv brez sočasne bakteriemije s *Staphylococcus aureus*: daptomicin je treba dajati v odmerku 4 mg/kg vsakih 24 ur, od 7 do 14 dni oziroma dokler okužba ni odpravljena (glejte poglavje 5.1).
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv s sočasno bakteriemijo s *Staphylococcus aureus*: daptomicin je treba dajati v odmerku 6 mg/kg vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Glede na pričakovano možnost zapletov pri posameznem bolniku je trajanje zdravljenja lahko daljše kot 14 dni.
- Dokazan infekcijski endokarditis desne strani zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* ali sum nanj: daptomicin je treba dajati v odmerku 6 mg/kg vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Trajanje zdravljenja naj bo v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami.

Zdravilo Daptomicin Reddy je treba aplicirati intravensko v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6). Zdravila Daptomicin Reddy se ne sme odmerjati več kot enkrat na dan.

#### *Okvara ledvic*

Daptomicin se izloča primarno skozi ledvice.

Zaradi omejenega obsega kliničnih izkušenj se sme uporabljati daptomicin pri bolnikih z okvaro ledvic katere koli stopnje (z očistkom kreatinina < 80 ml/min) samo v primeru, da pričakovane klinične koristi presegajo tveganja (glejte spodnjo preglednico in opombe). Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic katere koli stopnje je treba natančno spremljati odziv na zdravljenje, delovanje ledvic in koncentracijo kreatinske fosfokinaze (CPK) (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic glede na indikacijo in očistek kreatinina

indikacija za uporabo	očistek kreatinina	priporočeno odmerjanje	opombe
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv brez bakteriemije s <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg enkrat dnevno	glejte poglavje 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
infekcijski endokarditis desne strani ali zapletene okužbe kože in mehkih tkiv s sočasno bakteriemijo s <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	6 mg/kg enkrat dnevno	glejte poglavje 5.1

	< 30 ml/min	6 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
--	-------------	----------------------	--------

(1) Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov odmerjanja nista bili ovrednoteni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, priporočila temeljijo na farmakokinetičnih študijah in rezultatih analiz modelov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

(2) Za bolnike na hemodializi (HD) ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) je priporočeno enako prilagajanje odmerjanja, ki temelji na farmakokinetičnih podatkih, pridobljenih pri prostovoljcih, vključno z rezultati farmakokinetičnih modelov. Kadar koli je to mogoče, je treba daptomicin dajati na dializne dni po končanem postopku dialize (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) prilagajanje odmerka daptomicina ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) podatkov ni na voljo. Zaradi tega je potrebna velika previdnost, če se daptomicin daje takšnim bolnikom.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih, razen pri tistih s hudo okvaro ledvic, je treba uporabljati priporočene odmerke (glejte zgoraj in poglavje 4.4).

#### *Pediatrični bolniki (stari od 2 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv*

Spodaj so navedeni priporočeni režimi odmerjanja glede na starost bolnikov z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv.

starostna skupina	odmerjanje	trajanje zdravljenja
12 do 17 let	5 mg/kg vsakih 24 ur	največ 14 dni
7 do 11 let	7 mg/kg vsakih 24 ur	
2 do 6 let	9 mg/kg vsakih 24 ur	

Zdravilo Daptomicin Reddy se daje v obliki intravenske infuzije v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6). Zdravila Daptomicin Reddy se ne sme odmerjati več kot enkrat na dan.

Koncentracijo kreatinske fosfokinaze (CPK) je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih med zdravljenjem (vsaj enkrat tedensko) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki, ki so stari manj kot eno leto, daptomicina ne smejo prejemati zaradi tveganja, za pojav učinkov na mišični, živčnomišični in/ali živčni (bodisi periferni in/ali osrednji) sistem, kar so opažali pri novoskotenih psih (glejte poglavje 5.3).

Varnost in učinkovitost daptomicina pri otrocih in mladostnikih, ki so stari do 18 let in imajo infekcijski endokarditis desne strani zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* ali bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* v povezavi z infekcijskim endokarditisom desne strani ali z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Pri odraslih se zdravilo Daptomicin Reddy daje v obliki intravenske infuzije (glejte poglavje 6.6) s časom infundiranja 30 minut ali v obliki intravenske injekcije (glejte poglavje 6.6) s časom injiciranja 2 minuti.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 7 do 17 let) se zdravilo Daptomicin Reddy daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 30 minut (glejte poglavje 6.6). Pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 6

let) se zdravilo Daptomicin Reddy daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 60 minut (glejte poglavje 6.6).

Za navodila kako rekonstituirati/redčiti zdravilo pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Splošno

Če se po začetku zdravljenja z daptomicinom odkrije drugo žarišče okužbe, ki ni zapletena okužba kože in mehkih tkiv ali infekcijski endokarditis desne strani, je treba razmisliti o uvedbi drugega protibakterijskega zdravljenja, ki je dokazano učinkovito pri tej specifični prisotni okužbi oziroma več prisotnih okužbah.

#### Anafilaktične/preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi daptomicina so poročali o anafilaktičnih/preobčutljivostnih reakcijah. Če pride do alergijske reakcije na daptomicin, je treba prekiniti uporabo zdravila in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Pljučnica

V kliničnih študijah je bilo nazorno prikazano, da daptomicin za zdravljenje pljučnice ni učinkovit. Zato daptomicin za zdravljenje pljučnice ni indiciran.

#### Infekcijski endokarditis desne strani zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*

Klinični podatki o uporabi daptomicina za zdravljenje infekcijskega endokarditisa desne strani zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* so omejeni na 19 bolnikov (glejte odstavek pod naslovom "Informacije iz kliničnih preskušanj" v poglavju 5.1).

Pri bolnikih z okužbo umetne zaklopke ali z infekcijskim endokarditisom leve strani zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* učinkovitosti daptomicina niso dokazali.

#### Globoke okužbe

Bolnike z globokimi okužbami je treba nemudoma ustrezno kirurško oskrbeti (npr. kirurško odstraniti nekrotično tkivo, odstraniti protetične pripomočke ali operativno zamenjati zaklopke).

#### Enterokokne okužbe

Za sklepanje o morebitni klinični učinkovitosti daptomicina pri zdravljenju okužb z enterokoki, vključno z bakterijama *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*, ni dovolj dokazov. Poleg tega niso določili shem odmerjanja daptomicina, ki bi lahko bile primerne za zdravljenje enterokoknih okužb z bakteriemijo ali brez nje. Pri okužbah z enterokoki, ki jih je večinoma spremljala bakteriemija, so poročali o neuspehu zdravljenja z daptomicinom. V nekaterih primerih je bil neuspeh zdravljenja povezan z določenimi mikroorganizmi, ki so postali manj občutljivi za daptomicin ali so bili rezistentni nanj (glejte poglavje 5.1).

#### Neobčutljivi mikroorganizmi

Uporaba protibakterijskih zdravil lahko pospeši prekomerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Če do superokužbe pride med zdravljenjem, je treba ustrezno ukrepati.

#### Diareja, ki jo povzroča bakterija *Clostridium difficile*

Pri uporabi daptomicina so poročali o diareji, ki jo povzroča bakterija *Clostridium difficile* (CDAD – *Clostridium difficile associated diarrhoea*) (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na tovrstno diarejo ali

je njena diagnoza potrjena, je v skladu s klinično indikacijo morda treba prekiniti uporabo daptomicina in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Vpliv zdravila na rezultate laboratorijskih preiskav

Pri uporabi določenih rekombinantnih tromboplastinskih reagentov za določanje protrombinskega časa so opažali lažno podaljšanje protrombinskega časa (PT) in zvišanje vrednosti mednarodno umerjenega razmerja (INR) (glejte tudi poglavje 4.5).

#### Kreatinska fosfokinaza in miopatija

Med zdravljenjem z daptomicinom so poročali o zvišanju ravni kreatinske fosfokinaze v plazmi (CPK; MM izoencim), povezane z bolečinami v mišicah in/ali s slabotnostjo in o primerih miozitisa, mioglobinemije in rhabdomiolize (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.3). V kliničnih študijah je pri bolnikih, zdravljenih z daptomicinom, prišlo do pojava izrazitega zvišanja ravni CPK v plazmi na > 5-kratno zgornjo mejo normale (ULN – *Upper Limit of Normal*) brez simptomov v mišicah bolj pogosto (1,9 %) kot pri tistih bolnikih, ki so prejeli primerjalna zdravila (0,5 %). Zaradi tega je priporočljivo sledeče:

- Raven CPK v plazmi je treba pri vseh bolnikih izmeriti pred začetkom zdravljenja kot izhodiščno vrednost in nato med zdravljenjem izvajati meritve v rednih intervalih (vsaj enkrat tedensko).
- Pri bolnikih z večjim tveganjem za nastanek miopatij je treba CPK meriti bolj pogosto (na primer vsake 2 do 3 dni, vsaj v prvih dveh tednih zdravljenja). V to skupino sodijo na primer bolniki s kakršno koli stopnjo okvare ledvic (z očistkom kreatinina < 80 ml/min; glejte tudi poglavje 4.2), vključno s tistimi na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) in z bolniki, ki jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da so povezana z nastankom miopatij (npr. zaviralci HMG-CoA reduktaze, fibrati in ciklosporin).
- Ne moremo izključiti možnosti, da pri tistih bolnikih, ki imajo izhodiščno vrednost CPK več kot 5-krat višjo od zgornje meje normale, obstaja večje tveganje za dodatno zvišanje med zdravljenjem z daptomicinom. To je treba upoštevati ob uvedbi zdravljenja z daptomicinom in v primeru uporabe daptomicina te bolnike spremljati pogosteje kot enkrat tedensko.
- Daptomicina ne smemo dajati bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, povezana z nastankom miopatij, razen če menimo, da je korist za bolnika večja od tveganja.
- Bolnike je treba med zdravljenjem redno pregledovati, da opazimo kakršne koli znake ali simptome, ki bi lahko predstavljali miopatijo.
- Pri vsakem bolniku, pri katerem se razvijejo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost, oslabelelost ali krči mišic, je treba raven CPK kontrolirati vsak drugi dan. Z uporabo daptomicina je treba v prisotnosti nepojasnenih simptomov v mišicah prenehati, če raven CPK preseže 5-kratnik zgornje meje normale.

#### Periferna nevropatija

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z daptomicinom pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko predstavljali periferno nevropatijo, je potrebno pregledati in premisliti o prekinitvi uporabe daptomicina (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

#### Pediatrična populacija

Pediatričnim bolnikom, ki so stari manj kot eno leto, se ne sme dajati daptomicina zaradi nevarnosti, da pride do učinkov na mišični, živčnomišični in/ali živčni (periferni in/ali osrednji) sistem, ki so jih opažali pri novoskotenih pasjih mladičih (glejte poglavje 5.3).

#### Eozinofilna pljučnica

Pri bolnikih, ki so prejeli daptomicin, so poročali o eozinofilni pljučnici (glejte poglavje 4.8). V večini primerov, o katerih so poročali in so bili povezani z daptomicinom, je pri bolnikih prišlo do zvišane telesne temperature, dispneje s hipoksično respiratorno insuficienco in do difuznih pljučnih infiltratov. V večini primerov je do znakov prišlo po več kot 2 tednih zdravljenja z daptomicinom, stanje pa se je izboljšalo po prekinitvi zdravljenja z daptomicinom in uvedbi steroidov. Poročali so o

ponovitvi eozinofilne pljučnice po ponovni uvedbi daptomicina. Bolnike, pri katerih v času prejemanja daptomicina pride do navedenih znakov in simptomov, je treba takoj preiskati in jim, če je treba, izvesti bronhoalveolarno lavažo, da bi lahko izključili druge vzroke bolezni (na primer bakterijsko okužbo, glivično okužbo, parazite ali druga zdravila). Daptomicin je treba takoj ukiniti in uvesti zdravljenje s sistemskimi steroidi, če je to za bolnika primerno.

#### Okvara ledvic

Poročali so o pojavu okvare ledvic med zdravljenjem z daptomicinom. Huda okvara ledvic lahko sama po sebi povzroči povišanje ravni daptomicina, kar lahko poveča tveganje za nastanek miopatije (glejte zgoraj).

Prilagajanje intervala odmerjanja daptomicina je potrebno pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 30$  ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov odmerjanja nista bili ovrednoteni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, priporočila temeljijo predvsem na podatkih farmakokinetičnih modelov. Daptomicin se lahko daje takim bolnikom le, če pričakujemo, da bo klinična korist večja od možnega tveganja. Pri dajanju daptomicina bolnikom, ki že imajo določeno stopnjo okvare ledvic (očistek kreatinina  $< 80$  ml/min) pred začetkom zdravljenja z daptomicinom, je potrebna previdnost. Priporočeno je redno kontroliranje ledvične funkcije (glejte tudi poglavje 5.2).

Poleg tega se pri sočasnem dajanju potencialno nefrotoksičnih sredstev svetuje redno kontroliranje ledvične funkcije, ne glede na bolnikovo obstoječo ledvično funkcijo (glejte tudi poglavje 4.5).

#### Čezmerna telesna masa

Pri bolnikih s čezmerno telesno maso z indeksom telesne mase (BMI)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> in z očistkom kreatinina  $> 70$  ml/min je bila v primerjavi s kontrolnimi bolniki z normalno telesno maso AUC<sub>0-∞</sub> daptomicina znatno višja (v povprečju za 42 % višja). Na voljo so le omejene informacije o varnosti in učinkovitosti daptomicina pri bolnikih s čezmerno telesno maso, zato priporočamo previdnost. Vendar pa trenutno ni nikakršnih dokazov, da je potrebno zmanjšati odmerke (glejte poglavje 5.2).

#### Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Daptomicin je presnovi, ki je odvisna od citokroma P450 (CYP 450), če sploh, le malo podvržen. Le malo verjetno je, da bi daptomicin zaviral ali induciral presnovo tistih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo sistema P450.

Študije medsebojnega delovanja z daptomicinom so izvajali z aztreonamom, tobramicinom, varfarinom in probenecidom. Daptomicin ni vplival na farmakokinetiko varfarina in probenecida, navedeni zdravili pa nista vplivali na farmakokinetiko daptomicina. Aztreonam ni bistveno vplival na farmakokinetiko daptomicina.

Pri sočasnem odmerjanju tobramicina z daptomicinom s 30-minutno intravensko infuzijo v odmerku 2 mg/kg so opažali manjše spremembe v farmakokinetiki obeh zdravil, vendar spremembe niso bile statistično značilne. Medsebojno delovanje tobramicina in daptomicina pri odobrenem odmerjanju daptomicina ni poznano. Pri sočasni uporabi daptomicina s tobramicinom je potrebna previdnost.

Izkušenj s sočasno uporabo daptomicina in varfarina je malo. Študij z daptomicinom in drugimi antikoagulantni razen varfarina niso izvajali. Pri bolnikih, ki prejemajo daptomicin in varfarin, je treba prvih nekaj dni po uvedbi daptomicina spremljati njihovo antikoagulantno aktivnost.

O sočasni uporabi daptomicina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo (na primer z zaviralci HMG-CoA reduktaze), je na voljo le malo izkušenj. Vendar pa je pri bolnikih, ki so jemali ta zdravila

sočasno z daptomicinom, v nekaj primerih prišlo do izrazitega porasta ravni CPK in do nekaj primerov rabdomiolize. Priporočamo, da med zdravljenjem z daptomicinom po možnosti začasno prekinete z dajanjem drugih zdravil, povezanih z nastankom miopatij, razen v primeru, če so koristi sočasne uporabe večje od tveganja. Če se sočasnemu dajanju zdravil ni moč izogniti, je treba bolj pogosto kot enkrat tedensko kontrolirati ravni CPK, bolnike pa je treba skrbno pregledovati, da opazimo kakršne koli znake ali simptome, ki bi lahko predstavljali miopatijo. Glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.3.

Daptomicin se primarno izloča z ledvično filtracijo, tako da se lahko pri sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo ledvično filtracijo (npr. NSAID in zaviralci COX-2), zviša njegova raven v plazmi. Poleg tega obstaja možnost, da pri sočasni uporabi, zaradi dodatnih učinkov na ledvice, pride do farmakodinamične interakcije. Zaradi tega priporočamo previdnost pri sočasnem dajanju daptomicina in katerega koli drugega zdravila, za katerega je znano, da zmanjšuje ledvično filtracijo.

Med nadzorom v obdobju trženja so poročali o primerih interference med daptomicinom in določenimi reagenti, ki se uporabljajo v nekaterih preiskavah za določanje protrombinskega časa/mednarodno umerjenega razmerja (PT/INR). Ta interferenca je povzročila lažno podaljšanje PT in dvig INR. Če pri bolnikih, ki jih zdravimo z daptomicinom, opazimo nepojasnjene nepravilnosti PT/INR, moramo pomisliti na možnost *in vitro* interakcije z laboratorijskim testom. Verjetnost napačnih rezultatov zmanjšamo tako, da vzorce za določitev PT ali INR vzamemo, ko pričakujemo padeč koncentracije daptomicina v plazmi (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Za daptomicin ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic izpostavljenih zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Daptomicina ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno, to pomeni, samo če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

##### Dojenje

V študiji enega samega primera pri ljudeh je doječa mati 28 dni enkrat na dan intravensko prejela daptomicin v odmerku 500 mg/dan. Bolnici so na 27. dan zdravljenja jemali vzorce mleka v 24-urnem obdobju. Najvišja koncentracija daptomicina, ki so jo izmerili v mleku, je bila 0,045 mikrogramov/ml, kar je nizka koncentracija. Zato velja, da je treba prenehati z dojenjem, če doječa mati prejema daptomicin, dokler ne bo na voljo več izkušenj.

##### Plodnost

Za daptomicin ni na voljo kliničnih podatkov o vplivu na plodnost. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Na osnovi poročanih neželenih učinkov sklepamo, da je malo verjetno, da bi daptomicin vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih študijah je več kot 2.011 oseb prejelo daptomicin. V okviru teh preskušanj je 1.221 oseb prejelo dnevni odmerek 4 mg/kg, od teh je bilo 1.108 bolnikov, 113 pa zdravih prostovoljcev;

460 oseb je prejemalo dnevni odmerek 6 mg/kg, od teh so bili 304 bolniki, 156 pa je bilo zdravih prostovoljcev. O neželenih učinkih (to pomeni tiste učinke, za katere raziskovalec meni, da so mogoče, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom) so poročali s podobno pogostnostjo za daptomicin in za primerjalne sheme zdravljenja.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (njihova pogostnost je bila opredeljena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )), so:

Glivične okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido, anemija, tesnoba, nespečnost, omotica, glavobol, hipertenzija, hipotenzija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, obstipacija, diareja, vetrovi, napihnjenost in napenjanje v trebuhu, patološke vrednosti testov jetrne funkcije (zvišane vrednosti alaninske aminotransferaze (ALT), aspartatne aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP)), izpuščaj, srbenje, bolečine v okončinah, zvišana vrednost kreatinske fosfokinaze v serumu (CPK), reakcije na mestu infundiranja, pireksija, astenija.

Med tistimi neželenimi učinki, o katerih so poročali manj pogosto, a so bolj resni, pa so preobčutljivostne reakcije, eozinofilna pljučnica, z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), angioedem in rabdomioliza.

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med zdravljenjem in kontrolnimi pregledi z navedbo pogostnosti, ki ustreza dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1 Neželeni učinki iz kliničnih študij in poročil v obdobju trženja zdravila**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti</i>	glivične okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido
	<i>občasni</i>	fungemija
	<i>neznana pogostnost*</i>	diareja, ki jo povzroča bakterija <i>Clostridium difficile</i> **
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>pogosti</i>	anemija
	<i>občasni</i>	trombocitemija, eozinofilija, zvišanje vrednosti mednarodno umerjenega razmerja (INR)
	<i>redki</i>	podaljšanje protrombinskega časa (PT)
	<i>neznana pogostnost*</i>	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	<i>neznana pogostnost*</i>	preobčutljivost**, opisana v posameznih spontanih poročilih, ki med drugim vključujejo angioedem, z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), pljučno eozinofilijo, vezikulobulozni izpuščaj s prizadetostjo sluznic in občutek otekanja v ustih in požiralniku
	<i>neznana pogostnost*</i>	anafilaksija**
	<i>neznana pogostnost*</i>	infuzijske reakcije, ki vključujejo naslednje simptome: tahikardijo, piskanje pri dihanju,



		pireksijo, okorelost, navale vročine po celem telesu, vrtoglavico, sinkopo in kovinski okus v ustih
Presnovne in prehranske motnje	<i>občasni</i>	zmanjšan apetit, hiperglikemija, neravnovesje elektrolitov
Psihiatrične motnje	<i>pogosti</i>	tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	<i>pogosti</i>	omotica, glavobol
	<i>občasni</i>	parestezija, motnje okušanja, tremor
	<i>neznana pogostnost*</i>	periferna nevropatija**
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni</i>	vrtoglavica
Srčne bolezni	<i>občasni</i>	supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Žilne bolezni	<i>pogosti</i>	hipertenzija, hipotenzija
	<i>občasni</i>	rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>neznana pogostnost*</i>	eozinofilna pljučnica <sup>1.**</sup> , kašelj
Bolezni prebavil	<i>pogosti</i>	bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, obstipacija, diareja, vetrovi, napihnjenost in napanjanje v trebuhu
	<i>občasni</i>	dispepsija, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>pogosti</i>	patološke vrednosti testov jetrne funkcije <sup>2</sup> (zvišane vrednosti alaninske aminotransferaze (ALT), aspartatne aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP))
	<i>redki</i>	ikterus
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i>	izpuščaj, srbenje
	<i>občasni</i>	urtikarija
	<i>neznana pogostnost*</i>	akutna generalizirana eksantematозна pustuloza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti</i>	bolečine v okončinah, zvišana vrednost kreatinske fosfokinaze v serumu (CPK) <sup>2</sup>
	<i>občasni</i>	miozitis, zvišana vrednost mioglobina, mišična šibkost, bolečine v mišicah, artralgiya, zvišana vrednost laktatne dehidrogenaze v serumu (LDH)
	<i>neznana pogostnost*</i>	rabdomioliza <sup>3.**</sup>

Bolezni sečil	<i>občasni</i>	okvara ledvic, vključno z odpovedjo in insuficienco ledvic, zvišana vrednost kreatinina v serumu
Motnje reprodukcije in dojk	<i>občasni</i>	vaginitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti</i>	reakcije na mestu infundiranja, pireksija, astenija
	<i>občasni</i>	utrujenost, bolečine

\* Na podlagi poročil v obdobju trženja zdravila; ker te učinke sporočajo prostovoljno iz populacije, kateri ni mogoče določiti velikosti, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove pogostnosti, zato je njihova pogostnost opredeljena kot neznana.

\*\* Glejte poglavje 4.4

- <sup>1</sup> Natančna pojavnost eozinofilne pljučnice zaradi daptomicina sicer ni znana, spontana poročila pa so zaenkrat zelo redka (< 1/10.000).
- <sup>2</sup> Pri nekaterih bolnikih z miopatijo z zvišano vrednostjo kreatinske fosfokinaze in mišičnimi simptomi so zabeležili tudi zvišane vrednosti aminotransferaz. Ta dvig vrednosti aminotransferaz je najverjetneje povezan z učinki na skeletno mišičje. Največkrat so bile vrednosti aminotransferaz zvišane v toksičnem razredu 1–3 in so se po prekinitvi zdravljenja znižale.
- <sup>3</sup> Kjer so bile na voljo klinične informacije o bolnikih, je bilo moč ugotoviti, da se je približno 50 % primerov zgodilo pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic ali pa pri tistih, ki so sočasno prejemali zdravila, za katera je znano, da povzročajo rabdomiolizo.

Podatki o varnosti vnašanja daptomicina z 2-minutno intravensko injekcijo izhajajo iz dveh farmakokinetičnih študij z zdravimi prostovoljci. Glede na rezultate teh dveh študij so bile varnostne lastnosti in prenosljivost obeh načinov vnosa daptomicina: 2-minutne intravenske injekcije in 30-minutne intravenske infuzije, podobne. Pomembnih razlik glede lokalne prenosljivosti ali glede vrste in pogostnosti neželenih učinkov ni bilo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja svetujemo podporno oskrbo. Daptomicin se počasi očisti iz telesa s hemodializo (približno 15 % danega odmerka se očisti v 4 urah) ali s peritonealno dializo (približno 11 % danega odmerka se očisti v 48 urah).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druge protimikrobne učinkovine, oznaka ATC: J01XX09

### Mehanizem delovanja

Daptomicin je ciklični lipopeptid naravnega izvora, ki deluje samo proti po Gramu pozitivnim bakterijam.

Mehanizem delovanja vključuje vezavo (ob prisotnosti kalcijevih ionov) na bakterijske membrane, tako rastočih celic kot tudi celic v stacionarni fazi, kar povzroča depolarizacijo in vodi do hitrega zaviranja sinteze proteinov, DNK in RNK. Rezultat tega je smrt bakterijskih celic z zanemarljivo celično lizo.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Daptomicin ima hiter, od koncentracije odvisen baktericiden učinek proti po Gramu pozitivnim organizmom na živalskih modelih *in vitro* in *in vivo*. Na živalskih modelih razmerji AUC/MIK in  $C_{max}$ /MIK korelirata z učinkovitostjo in napovedano povzročitvijo smrti bakterij *in vivo* pri enkratnih odmerkih, ki ustrezajo odmerku za ljudi 4 mg/kg in 6 mg/kg enkrat dnevno.

### Mehanizmi rezistence

Posebno pri zdravljenju bolnikov s hudimi okužbami, ki jih je težko zdraviti, in/ali po dolgotrajnejšem zdravljenju so poročali o sevih z zmanjšano občutljivostjo za daptomicin. O neuspehu zdravljenja so poročali predvsem pri bolnikih, ki so bili okuženi s *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ali *Enterococcus faecium*, med drugim pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem bakteriemijo v povezavi z določenimi mikroorganizmi, ki so postali manj občutljivi za daptomicin ali so bili rezistentni nanj.

Mehanizem (mehanizmi) rezistence na daptomicin ni v celoti pojasnjen (niso v celoti pojasnjeni).

### Koncentracije za doseg želenega protibakterijskega delovanja

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za doseg želenega protibakterijskega delovanja, ki jo je za stafilokoke in streptokoke (razen *S. pneumoniae*) določil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST), je za občutljive  $\leq 1$  mg/l in za odporne  $> 1$  mg/l.

### Občutljivost

Prevalenca rezistence lahko geografsko in časovno variira za izbrane vrste in lokalne informacije o rezistenci so zaželeno, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Kadar je lokalna prevalenca rezistence takšna, da je, vsaj pri nekaterih tipih okužb, koristnost sredstva vprašljiva, je potrebno poiskati strokovno pomoč.

<b>Splošno občutljive vrste</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
koagulaza negativni stafilokoki
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
streptokoki skupine G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Po naravi odporni organizmi</b>
po Gramu negativni organizmi

\* zaznamuje vrste, za katere velja, da je bilo delovanje proti njim zadovoljivo prikazano v kliničnih študijah

### Klinična učinkovitost in varnost

V dveh kliničnih preskušanjih pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv je 36 % bolnikov, zdravljenih z daptomicinom, ustrezalo kriterijem za sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS). Najpogostejši tip zdravljenega okužbe je bila okužba rane (38 % bolnikov), medtem ko je imelo 21 % bolnikov večje abscese. Pri odločanju za uporabo daptomicina je treba upoštevati navedene omejitve pri zdravljenih skupinah bolnikov.

V randomizirani nadzorovani odprti študiji z 235 bolniki, ki so imeli bakteriemijo s *Staphylococcus aureus* (to pomeni, da so imeli pred prvim odmerkom vsaj eno hemokulturo pozitivno na *Staphylococcus aureus*), je 19 od 120 bolnikov zdravljenih z daptomicinom ustrezalo kriterijem za infekcijski endokarditis desne strani. Izmed teh 19 bolnikov jih je bilo 11 okuženih z na meticilin občutljivim sevom *Staphylococcus aureus*, 8 pa z na meticilin odpornim sevom *Staphylococcus aureus*. Deleži odzivov pri bolnikih z infekcijskim endokarditisom desne strani so prikazani v spodnji preglednici.

skupine bolnikov	daptomicin	primerjalno zdravilo	razlike v odzivih
	n/N (%)	n/N (%)	deleži (95-odstotni IZ)
ITT populacija (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje v študiji)			
infekcijski endokarditis desne strani	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP populacija (bolniki, zdravljeni v skladu s protokolom)			
infekcijski endokarditis desne strani	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Neuspeh zdravljenja zaradi persistentne ali ponovne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* so opažali pri 19 od 120 bolnikov (15,8 %), zdravljenih z daptomicinom, pri 9 od 53 bolnikov (16,7 %), zdravljenih z vankomicinom, in pri 2 od 62 bolnikov (3,2 %), zdravljenih z antistafilokoknim poksintetičnim penicilinom. Med temi bolniki je bilo šest bolnikov, zdravljenih z daptomicinom, in en bolnik, zdravljen z vankomicinom, okuženih s sevom *Staphylococcus aureus*, pri katerem je prišlo do zviševanja MIK daptomicina v času zdravljenja ali po njem (glejte zgoraj odstavek "Mehanizmi rezistence"). Večina bolnikov z neuspehom zdravljenja zaradi persistentne ali ponovne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* je imela globoko okužbo, potrebnega kirurškega posega pa pri njih niso opravili.

Varnost in učinkovitost daptomicina so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 1 do 17 let in so imeli zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv s katerim od po Gramu pozitivnih patogenov (študija DAP-PEDS-07-03). Bolnike so stopenjsko vključevali v natančno opredeljene starostne skupine in jim zdravilo odmerjali glede na starost največ 14 dni kot sledi:

- starostna skupina 1 (n = 113): bolniki v starosti od 12 do 17 let so prejeli daptomicin v odmerkih 5 mg/kg ali standardno oskrbo;
- starostna skupina 2 (n = 113): bolniki v starosti od 7 do 11 let so prejeli daptomicin v odmerkih 7 mg/kg ali standardno oskrbo;
- starostna skupina 3 (n = 125): bolniki v starosti od 2 do 6 let so prejeli daptomicin v odmerkih 9 mg/kg ali standardno oskrbo;
- starostna skupina 4 (n = 45): bolniki v starosti od 1 do manj kot 2 leti so prejeli daptomicin v odmerkih 10 mg/kg ali standardno oskrbo.

Primarni cilj študije DAP-PEDS-07-03 je bil oceniti varnost zdravljenja. Sekundarni cilji so vključevali oceno učinkovitosti posameznih na starost prilagojenih odmerkov intravensko apliciranega daptomicina v primerjavi z uveljavljenim načinom zdravljenja (s standardno oskrbo). Ključni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil klinični izid po definiciji naročnika glede na test ozdravitve (TOC – *test-of-cure*), ki ga je opredelil direktor medicinskega oddelka s slepim načinom ocenjevanja.

Skupno so v študiji zdravili 389 preiskovancev, med katerimi jih je 256 prejelo daptomicin, 133 pa standardno oskrbo. V vseh populacijah je bila stopnja klinične uspešnosti v skupini z daptomicinom približno enaka kot v skupini s standardno oskrbo, kar se je ujemalo z rezultati primarne analize učinkovitosti v populaciji vseh bolnikov, predvidenih za zdravljenje (ITT – *intent-to-treat*).

Povzetek kliničnih izidov po definiciji naročnika glede na test ozdravitve:

	klinična uspešnost		
	daptomicin n/N (%)	standardna oskrba n/N (%)	% razlike
ITT populacija	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
modificirana ITT populacija	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
za klinično oceno primerni bolniki	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
za mikrobiološko oceno primerni bolniki	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Tudi skupna stopnja terapevtskega odziva pri okužbah z bakterijami MRSA, MSSA in *Streptococcus pyogenes* je bila v skupini z daptomicinom podobna kot v skupini s standardno oskrbo (glejte preglednico spodaj, podatki populacije za mikrobiološko oceno primernih bolnikov): pri vseh običajnih patogenih je bila stopnja odziva v obeh študijskih skupinah > 94 %.

Povzetek skupnih terapevtskih izidov glede na vrsto osnovne okužbe (populacija za mikrobiološko oceno primernih bolnikov):

patogen	Stopnja uspešnosti <sup>a</sup> n/N (%)	
	daptomicin	primerjalno zdravilo
na meticilin občutljiv sev <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
na meticilin odporen sev <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

<sup>a</sup> Bolniki, pri katerih pride do kliničnega uspeha (klinični odziv je “ozdravitev” ali “izboljšanje”) in do mikrobiološkega uspeha (odziv s stopnjo prisotnosti patogenov “izkoreninjen” ali “domnevno izkoreninjen”), so opredeljeni kot skupni terapevtski uspeh.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika daptomicina je pri odmerkih od 4 do 12 mg/kg, danih zdravim prostovoljcem v enkratnem dnevnom odmerku s 30-minutno intravensko infuzijo do 14 dni, običajno linearna in neodvisna od časa. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene s tretjim dnevnim odmerkom.

Tudi farmakokinetika daptomicina, danega z 2-minutno intravensko injekcijo, je v odobrenem terapevtskem obsegu odmerjanja od 4 do 6 mg/kg sorazmerna z odmerkom. Pokazalo se je, da je po odmerjanju daptomicina s 30-minutno intravensko infuzijo ali z 2-minutno intravensko injekcijo izpostavljenost zdravilu (AUC in  $C_{max}$ ) medsebojno primerljiva.

Študije na živalih so pokazale, da se daptomicin po peroralnem dajanju ne absorbira v znatni meri.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve daptomicina v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih odraslih osebah znašal približno 0,1 l/kg, pri čemer ni bil odvisen od velikosti odmerka. Študije o porazdelitvi v tkivih na podganah so pokazale, da naj bi daptomicin le minimalno prehajal krvno-možgansko bariero in placentarno bariero po enkratnem in večkratnih odmerkih.

Daptomicin je na način, ki ni odvisen od koncentracije, reverzibilno vezan na humane plazemske proteine. Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih zdravljenih z daptomicinom je vezava na proteine znašala povprečno okrog 90 %, vključno z osebami z okvaro ledvic.

#### Biotransformacija

V študijah *in vitro* se daptomicin ni presnavljal s človeškimi jetrnimi mikrosomi. Rezultati *in vitro* študij s človeškimi hepatociti kažejo, da daptomicin niti ne zavira niti ne inducira delovanja naslednjih človeških izooblik citokroma P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4. Tako ni verjetno, da bi daptomicin lahko zaviral ali induciral presnovo zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo sistema P450.

Po infuziji s  $^{14}\text{C}$  označenega daptomicina zdravim odraslim osebam je bila koncentracija radioaktivno označenega daptomicina v plazmi podobna koncentraciji, določeni pri mikrobiološkem testu. V urinu so ugotovili prisotnost neaktivnih presnovkov, in sicer so jih določili kot razliko med skupno koncentracijo radioaktivno označene učinkovine in koncentracijo mikrobiološko aktivne učinkovine. V ločeni študiji niso opazili presnovkov v plazmi, v urinu pa so ugotovili manjše količine treh oksidativnih presnovkov in ene neprepoznane spojine. Mesta presnove niso ugotovili.

#### Izločanje

Daptomicin se večinoma izloča skozi ledvice. Sočasno dajanje probenecida in daptomicina nima vpliva na farmakokinetiko daptomicina pri ljudeh, kar kaže na minimalno ali neobstoječo aktivno tubulno sekrecijo daptomicina.

Po intravenskemu dajanju znaša plazemski očistek daptomicina približno 7 do 9 ml/h/kg in ledvični očistek 4 do 7 ml/h/kg.

V študiji snovne bilance z uporabo radioaktivno označenega materiala je bilo mogoče zaslediti v urinu 78 % danega odmerka na podlagi celotne radioaktivnosti, medtem ko je znašalo izločanje nespremenjenega daptomicina z urinom približno 50 % odmerka. Okrog 5 % danega radioaktivnega označevalca se je izločilo z blatom.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Po enkratni 30-minutni intravenski aplikaciji 4 mg/kg daptomicina je bila pri starejših osebah (starih 75 let ali več) povprečna vrednost celotnega očistka daptomicina nižja za približno 35 %, povprečna  $\text{AUC}_{0-\infty}$  pa je bila večja za približno 58 % v primerjavi z zdravimi mladimi osebami (stari od 18 do 30 let). Vrednosti  $C_{\text{max}}$  se niso razlikovale. Do opaženih razlik je po vsej verjetnosti prišlo zaradi normalnega upada ledvične funkcije, ki jo je mogoče opaziti pri populaciji starejših. Samo na osnovi starosti prilagajanje odmerka ni potrebno. Vseeno pa je potrebno oceniti ledvično funkcijo in odmerek zmanjšati, če obstajajo dokazi za hudo okvaro ledvic.

##### *Otroci in mladostniki (< 18 let starosti)*

Farmakokinetiko daptomicina po enkratnem odmerku 4 mg/kg daptomicina so ocenjevali pri treh skupinah pediatričnih bolnikov z dokazano okužbo s po Gramu pozitivnimi bakterijami ali s sumom na tako okužbo (starih 2–6 let, 7–11 let in 12–17 let). Pri mladostnikih, starih 12–17 let, je farmakokinetika daptomicina po enkratnem odmerku 4 mg/kg v glavnem enaka kot pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic, s tem da pri mladostnikih  $\text{AUC}$  in  $C_{\text{max}}$  kažeta trend

zniževanja. Pri mlajših starostnih skupinah (2–6 let in 7–11 let) je bil celotni očistek večji kot pri mladostnikih, zato so bile pri njih vrednosti izpostavljenosti zdravilu (AUC in  $C_{max}$ ) nižje, razpolovni čas izločanja pa krajši. Učinkovitosti v tej študiji niso ocenjevali.

Izvedli so tudi ločeno študijo, v kateri so ocenjevali farmakokinetiko daptomicina po enkratnem odmerku 8 mg/kg oziroma 10 mg/kg daptomicina, ki so ga dajali v obliki 1-urne ali 2-urne infuzije pediatričnim bolnikom, ki so bili stari od vključno 2 do vključno 6 let in so imeli dokazano okužbo s po Gramu pozitivnimi bakterijami ali sum na tako okužbo, prejeli pa so standardna protibakterijska zdravila.

Po aplikaciji enkratnih odmerkov 8 mg/kg je bila povprečna izpostavljenost zdravilu ( $AUC_{0-\infty}$ ) približno 429  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  in po aplikaciji enkratnih odmerkov 10 mg/kg je bila povprečna izpostavljenost zdravilu ( $AUC_{0-\infty}$ ) približno 550  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , kar je podobno izpostavljenosti, ki so jo v stanju dinamičnega ravnovesja opazili pri odraslih po odmerjanju 4 mg/kg (495  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Kaže, da je farmakokinetika daptomicina v okviru proučevanih odmerkov linearna. Razpolovni čas, očistek in volumen porazdelitve so bili podobni pri obeh velikostih odmerkov.

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 1 do vključno 17 let in imajo zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, katerih povzročitelji so po Gramu pozitivne bakterije, so izvedli študijo faze 4. Bolnike so vključili v 4 skupine (glejte poglavje 5.1). 256 otrok je prejelo daptomicin z intravensko infuzijo v odmerkih od 5 mg/kg do 10 mg/kg in izmed teh so 45 otrokom iz vseh starostnih skupin jemali vzorce krvi za farmakokinetične meritve. Po večkratnem odmerjanju daptomicina je bila v starostni skupini 12–17 let  $AUC_{0-\tau}$  387  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , v starostni skupini 7–11 let 438  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , v starostni skupini 2–6 let 439  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  in v starostni skupini 1–< 2 leti 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , kar pomeni, da je bila izpostavljenost daptomicinu po prilagajanju odmerkov na telesno maso in starost približno enaka v vseh starostnih skupinah.

Povprečna vrednost  $C_{max}$  je znašala od 62,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  do 81,9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Končni razpolovni čas je v različnih starostnih skupinah znašal od 3,8 do 5,3 ure, medtem ko je povprečje očistka v stanju dinamičnega ravnovesja znašalo od 13,3 do 21,5 ml/h/kg. Tudi ustrezen očistek je bil višji pri bolnikih v skupini z nižjo starostjo, kar se ujema s prejšnjimi opažanji. Raven izpostavljenosti, do katere je prišlo pri takih odmerkih, se je ujemala z vrednostmi, do katerih je prišlo v študiji z odraslimi bolniki z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv.

#### *Čezmerna telesna masa*

V primerjavi z osebami z normalno telesno maso, je bila sistemska izpostavljenost daptomicinu, merjena v obliki AUC, večja za okrog 28 % pri osebah s čezmerno telesno maso z indeksom telesne mase 25–40  $\text{kg}/\text{m}^2$  in večja za 42 % pri osebah s čezmerno telesno maso z indeksom telesne mase > 40  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Vendar pa velja, da samo na osnovi čezmerne telesne mase prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### *Spol*

V farmakokinetiki daptomicina niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom.

#### *Okvara ledvic*

Pri dajanju enkratnih 30-minutnih intravenskih odmerkov daptomicina 4 mg/kg ali 6 mg/kg osebam z različnimi stopnjami okvare ledvic se je s slabšanjem ledvične funkcije (zmanjševanjem očistka kreatinina) njihov celotni očistek daptomicina (CL) zmanjševal, sistemska izpostavljenost (AUC) pa povečevala.

Glede na farmakokinetične podatke in modele je bila pri bolnikih na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi AUC daptomicina prvega dne po aplikaciji odmerka 6 mg/kg 2-krat večja kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, ki so prejeli enak odmerek. V drugem dnevu po aplikaciji odmerka 6 mg/kg bolnikom na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi je bila njihova AUC daptomicina približno 1,3-krat večja kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo

po drugem odmerku 6 mg/kg. Na podlagi teh podatkov je priporočeno, da bolniki na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi prejemajo daptomicin vsakih 48 ur v odmerku, ki je priporočen za dano vrsto okužbe (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetika daptomicina pri osebah z zmerno okvaro jeter (klasifikacija okvare jeter Child Pugh B) pri dajanju enkratnih odmerkov 4 mg/kg ni spremenjena v primerjavi z zdravimi prostovoljci, primerljivimi glede na spol, starost in telesno maso. Pri dajanju daptomicina bolnikom z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child Pugh C) še ni bila ocenjena.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah s klinično relevantnim trajanjem (14–28 dni) je bilo dajanje daptomicina povezano z minimalnimi do blagimi degenerativnimi/regenerativnimi spremembami skeletnih mišic pri podganah in psih. Mikroskopskih sprememb v skeletnih mišicah je bilo zelo malo (prizadetih je bilo približno 0,05 % mišičnih vlaken), večji odmerki pa so bili povezani z zvišanjem CPK. Fibroze ali rabdomiolize niso opažali. Vsi učinki na mišice, vključno z mikroskopskimi spremembami, so bili popolnoma reverzibilni v 1 do 3 mesecih po prekinitvi odmerjanja v odvisnosti od trajanja študije. V gladkih mišicah ali srčni mišici niso opažali nobenih funkcionalnih ali patoloških sprememb.

Do najnižje koncentracije z opaznim učinkom (LOEL – *the lowest observable effect level*) za miopatijo je pri podganah in psih prišlo pri izpostavljenostih, ki so bile 0,8 do 2,3-kratniki terapevtskih koncentracij pri človeku pri odmerjanju 6 mg/kg (s 30-minutno intravensko infuzijo) za bolnike z normalnim delovanjem ledvic. Ker je farmakokinetika pri obeh načinih vnosa medsebojno primerljiva (glejte poglavje 5.2), je tudi varno območje odmerjanja zelo podobno.

V študiji na psih se je pokazalo, da je obseg skeletne miopatije zmanjšan pri odmerjanju enkrat dnevno v primerjavi z deljenim odmerjanjem istega dnevnega odmerka, kar nakazuje, da so bile miopatske spremembe pri živalih odvisne predvsem od intervalov med odmerjanji.

Učinke na periferne živce so opazili pri odmerkih, ki so bili večji od tistih, povezanih z vplivi na skeletne mišice pri podganah in psih, in so se nanašali predvsem na  $C_{max}$  v plazmi. Za spremembe perifernih živcev je bila značilna minimalna do blaga degeneracija aksonov, pogosto so jih spremljale funkcionalne spremembe. Tako mikroskopski kot tudi funkcionalni učinki so popolnoma izginili 6 mesecev po končanem odmerjanju. Glede učinkov na periferne živce je določanje še varnih odmerkov temeljilo na primerjavi med 8-kratno (pri podganah) oziroma 6-kratno (pri psih) vrednostjo  $C_{max}$  pri odmerku brez opaženih učinkov (NOEL – *No Observed Effect Level*) in med  $C_{max}$  pri odmerjanju 6 mg/kg enkrat dnevno s 30-minutno intravensko infuzijo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Ugotovitve *in vitro* in nekaterih *in vivo* študij, s katerimi so želeli pojasniti toksično delovanje daptomicina na mišice, kažejo, da je tarča toksičnega delovanja plazemska membrana diferenciranih celic skeletnih mišic, ki se spontano krčijo. Niso pa ugotovili, na katero specifično strukturo celične površine daptomicin neposredno deluje. Opažali so tudi izgubo/poškodbe mitohondrijev, vendar vloga in pomen te ugotovitve v okviru celotne patologije nista znana. Navedena ugotovitev ni bila povezana z delovanjem na mišično kontrakcijo.

V nasprotju z odraslimi psi je kazalo, da so mladi psi dovzetnejši za lezije perifernih živcev kot za skeletno miopatijo. Pri mladih psih so, pri manjših odmerkih od tistih, ki so povezani s toksičnostjo za skeletne mišice, nastale lezije perifernih in spinalnih živcev.

Pri novoscotenih pasjih mladičih je daptomicin povzročil izrazite klinične znake trzanja mišic, mišične okorelosti v okončinah in težav pri uporabi okončin, kar je povzročilo zmanjšanje telesne mase in splošne telesne kondicije pri odmerkih  $\geq 50$  mg/kg/dan in zaradi česar je bilo treba v teh odmernih skupinah predčasno prekiniti dajanje zdravila. Pri nižjih ravneh odmerjanja (25 mg/kg/dan) so opažali



blage in reverzibilne klinične znake trzanja mišic in en primer mišične okorelosti brez kakršnega koli vpliva na telesno maso. Pri nobeni ravni odmerjanja niso opazili temu ustreznih histopatoloških sprememb niti v tkivih perifernega in osrednjega živčevja, niti v skeletnih mišicah in tako mehanizem in klinični pomen teh neželenih kliničnih znakov nista znana.

Testiranje reproduktivne toksičnosti ni pokazalo nikakršnih dokazov o vplivih na plodnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Vendar pa daptomicin lahko prehaja skozi placento pri brejih podganah (glejte poglavje 5.2). Izločanja daptomicina v mleko doječih živali niso raziskovali.

Dolgotrajnih študij karcinogenosti pri glodalcih niso izvedli. Daptomicin v vrsti genotoksičnih *in vivo* in *in vitro* testov ni bil mutagen ali klastogen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo Daptomicin Reddy fizikalno ali kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po rekonstituciji: Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene rekonstituirane raztopine v viali je bila dokazana za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur pri 2 °C–8 °C. Kemijska in fizikalna stabilnost razredčene raztopine v infuzijskih vrečkah je dokazana za 12 ur pri 25 °C ali 24 ur pri 2 °C–8 °C.

Pri aplikaciji v obliki 30-minutne intravenske infuzije kombinirani čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki; glejte poglavje 6.6) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur pri 2 °C–8 °C).

Pri aplikaciji v obliki 2-minutne intravenske injekcije čas shranjevanja rekonstituirane raztopine v viali (glejte poglavje 6.6) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 48 ur pri 2 °C–8 °C).

Vendar je z mikrobiološkega stališča treba zdravilo uporabiti takoj. Zdravilo ne vsebuje niti konzervansov niti bakteriostatičnih sredstev. Če se zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja odgovoren uporabnik sam. Običajno naj ta čas ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 °C–8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

15-mililitrske viale za enkratno uporabo, iz stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutilne gume in zapečateni z 20-milimetrsko rumeno dvižno zaporko.

15-mililitrske viale za enkratno uporabo, iz stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutilne gume in zapečateni z 20-milimetrsko modro dvižno zaporko.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Daptomicin je mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 ali 60 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

### *Daptomicin Reddy 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje*

#### Aplikacija zdravila Daptomicin Reddy v obliki intravenske infuzije, ki traja 30 ali 60 minut

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Reddy za infundiranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi približno v 15 minutah. Pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu vial pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Reddy za intravensko infuzijo se držite naslednjih navodil:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Reddy je treba pri vseh postopkih uporabljati aseptično tehniko.

1. Dvižno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da je viden osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim sistemom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se celotno zdravilo popolno navlaži, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Reddy so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala:  
Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite prav vsa raztopino.
6. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z 9 mg/ml (0,9-odstotnim) natrijevim kloridom (običajni volumen 50 ml).
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko infundiranje.

8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, tako da pripravite predpisan odmerek.
9. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

#### Aplikacija zdravila Daptomicin Reddy v obliki 2-minutne intravenske injekcije

Za rekonstitucijo zdravila Daptomicin Reddy za intravensko injiciranje se ne sme uporabiti vode. Zdravilo Daptomicin Reddy se sme rekonstituirati samo z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Reddy za injiciranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi v približno 15 minutah. Dokončno pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu viala pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Reddy za intravensko injiciranje se držite naslednjih navodil:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Reddy je treba pri vseh postopkih uporabljati aseptično tehniko.

1. Dvižno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da je viden osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim sistemom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se celotno zdravilo popolno navlaži, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Reddy so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala:  
Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite prav vso raztopino.
6. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
7. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
8. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi v 2 minutah intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Viale z zdravilom Daptomicin Reddy so samo za enkratno uporabo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## *Daptomicin Reddy 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje*

### Aplikacija zdravila Daptomicin Reddy v obliki intravenske infuzije, ki traja 30 ali 60 minut

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Reddy za infundiranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi približno v 15 minutah. Pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu vialo pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Reddy za intravensko infuzijo se držite naslednjih navodil:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Reddy je treba pri vseh postopkih uporabljati aseptično tehniko.

1. Dvižno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da je viden osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim sistemom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni vialo.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se celotno zdravilo popolno navlaži, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Reddy so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vialo:  
Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vialo, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene vialo odstranite prav vso raztopino.
6. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z 9 mg/ml (0,9-odstotnim) natrijevim kloridom (običajni volumen 50 ml).
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko infundiranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, tako da pripravite predpisan odmerek.
9. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

### Aplikacija zdravila Daptomicin Reddy v obliki 2-minutne intravenske injekcije

Za rekonstitucijo zdravila Daptomicin Reddy za intravensko injiciranje se ne sme uporabiti vode. Zdravilo Daptomicin Reddy se sme rekonstituirati samo z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Reddy za injiciranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi v približno 15 minutah. Dokončno pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu vial pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Reddy za intravensko injiciranje se držite naslednjih navodil:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Reddy je treba pri vseh postopkih uporabljati aseptično tehniko.

1. Dvižno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da je viden osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim sistemom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrižgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni vialo.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se celotno zdravilo popolno navlaži, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Reddy so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vialo:  
Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vialo, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene vialo odstranite prav vso raztopino.
6. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
7. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite odmerek, ki je predpisan.
8. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi v 2 minutah intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Viale z zdravilom Daptomicin Reddy so samo za enkratno uporabo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Reddy Holding GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02401/001-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:  
26.10.2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.05.2020