

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Daptomicin Accord Healthcare 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Daptomicin Accord Healthcare 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Daptomicin Accord Healthcare 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 350 mg daptomicina.

1 ml po rekonstituciji s 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) vsebuje 50 mg daptomicina.

Daptomicin Accord Healthcare 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 500 mg daptomicina.

1 ml po rekonstituciji z 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) vsebuje 50 mg daptomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
liofilizirana pogača ali prašek blede rumene do svetlo rjave barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv (cSSTI – *complicated skin and soft-tissue infections*);
- pri odraslih bolnikih z desnostranskim infekcijskim endokarditisom (RIE – *right-sided infective endocarditis*) zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*. Pri odločitvi o uporabi daptomicina je priporočljivo upoštevati občutljivost organizma za antibakterijsko zdravljenje. Odločitev naj temelji na presoji strokovnjaka. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* (SAB). Pri odraslih mora biti uporaba pri bakteriemiji povezana z desnostranskim infekcijskim endokarditisom ali zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv, pri pediatričnih bolnikih pa mora biti uporaba pri bakteriemiji povezana z zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv.

Daptomicin deluje samo proti grampozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na prisotnost gramnegativnih in/ali določenih tipov anaerobnih bakterij, je treba zdravilo Daptomicin Accord Healthcare 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 vsaj 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 farmakokinetiki in varnostnem profilu daptomicina (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Odmerjanje

Odrasli

- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv brez sočasne SAB: Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare je treba dajati v odmerku 4 mg/kg enkrat na 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 SAB: Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare je treba dajati v odmerku 6 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Glede na oceno zapletov pri posameznem bolniku je trajanje zdravljenja lahko daljše kot 14 dni.
- Dokazan desnostranski infekcijski endokarditis zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* ali sum nanj: Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare je treba dajati v odmerku 6 mg/kg enkrat na 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 Accord Healthcare je treba aplicirati intravensko v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6). Zdravila Daptomicin Accord Healthcare se ne sme odmerjati več kot enkrat na dan.

Vrednost kreatin-fosfokinaze (CPK - *creatine phosphokinase*) je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih presledkih med zdravljenjem (vsaj enkrat na teden) (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Daptomicin se izloča primarno skozi ledvice.

Zaradi majhnega obsega kliničnih izkušenj se sme zdravilo Daptomicin Accord Healthcare pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic katere koli stopnje (z očistkom kreatinina < 80 ml/min) uporabljati 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 kreatin-fosfokinaze (CPK) (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Režim odmerjanja zdravila Daptomicin Accord Healthcare pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni bil določen.

Prilagajanje odmerkov pri odraslih 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 SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg enkrat dnevno	glejte poglavje 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
Desnostranski infekcijski endokarditis ali zapletene okužbe kože in mehkih tkiv s sočasno SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg enkrat dnevno	glejte poglavje 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
SAB = bakteriemija z bakterijo <i>S. aureus</i> (1) Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov med odmerki nista bili ovrednoteni v kontroliranih kliničnih preskušanjih in priporočila temeljijo na farmakokinetičnih študijah in rezultatih modeliranja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). (2) Za odrasle bolnike na hemodializi (HD) ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD - <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i>) je priporočeno enako prilagajanje odmerka, ki temelji na farmakokinetičnih podatkih prostovoljcev, vključno z rezultati farmakokinetičnega modeliranja. Če je le mogoče, je treba zdravilo Daptomicin Accord Healthcare dati na dializne dni po dokončani dializi (glejte poglavje 5.2).			

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) prilagajanje odmerka zdravila Daptomicin Accord Healthcare 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 zdravilo Daptomicin Accord Healthcare daje tem bolnikom.

Starejši

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

Pediatrična populacija (stari od 1 do 17 let)

Spodaj so navedeni priporočeni režimi odmerjanja za pediatrične bolnike glede na starost in indikacijo.

Starostna skupina	Indikacija			
	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv brez SAB		Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv s SAB	
	Režim odmerjanja	Trajanje zdravljenja	Režim odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Od 12 do 17 let	5 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	(1)

Od 7 do 11 let	7 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut		9 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	
Od 2 do 6 let	9 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut		12 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut	
1 do < 2 leti	10 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut		12 mg/kg enkrat na vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut	
SAB = bakteriemija z bakterijo <i>S. aureus</i>; (1) Minimalno trajanje zdravljenja z zdravilom Daptomicin Accord Healthcare pri pediatričnih bolnikih mora biti v skladu z ocenjenim tveganjem za zaplete pri posameznem bolniku. Glede na oceno zapletov pri posameznem bolniku je trajanje zdravljenja lahko daljše kot 14 dni. V pediatrični SAB študiji je bilo srednje trajanje zdravljenja z zdravilom Daptomicin Accord Healthcare i.v. 12 dni, v razponu od 1 do 44 dni. Trajanje zdravljenja naj bo v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami.				

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

Vrednost kreatin-fosfokinaze 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, zdravila Daptomicin Accord Healthcare ne smejo prejemati zaradi tveganja, da pride do učinkov na mišični, živčnomišični in/ali živčni (bodisi periferni ali centralni) sistem, kar so opazili pri novorosjenih pasjih mladičih (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Intravenska uporaba po rekonstituciji.

Pri odraslih se zdravilo Daptomicin Accord Healthcare 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 Accord Healthcare daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 30 minut (glejte poglavje 6.6). Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 6 let) se zdravilo Daptomicin Accord Healthcare daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 60 minut (glejte poglavje 6.6).

Za navodila o rekonstituciji in redčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na 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 desnostranski infekcijski endokarditis, je treba razmisliti o uvedbi drugega antibakterijskega 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.

Desnostranski infekcijski endokarditis zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*

Klinični podatki o uporabi daptomicina za zdravljenje desnostranskega infekcijskega endokarditisa zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* so omejeni na 19 odraslih bolnikov (glejte odstavek pod naslovom "Klinična učinkovitost pri odraslih" v poglavju 5.1). Varnost in učinkovitost daptomicina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, z desnostranskim infekcijskim endokarditisom zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* nista bili dokazani.

Učinkovitost daptomicina pri bolnikih z okužbo umetne zaklopke ali z levostranskim infekcijskim endokarditisom zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* ni bila dokazana.

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 med zdravljenjem pride do superinfekcije, 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, bo morda treba prekiniti uporabo daptomicina in uvesti ustrezno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

Vpliv zdravila na rezultate laboratorijskih testov

Pri uporabi določenih rekombinantnih tromboplastinskih reagentov za določanje protrombinskega časa so opažali lažno podaljšanje protrombinskega časa (PT – *prothrombin time*) in zvišanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – *international normalized ratio*) (glejte poglavje 4.5).

Kreatin-fosfokinaza in miopatija

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

- Vrednost CPK v plazmi je treba pri vseh bolnikih izmeriti pred začetkom zdravljenja kot izhodiščno vrednost in nato meritve izvajati med zdravljenjem v rednih intervalih (vsaj enkrat tedensko).

- Pri bolnikih z večjim tveganjem za nastanek miopatij je treba CPK meriti pogosteje (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 poglavje 4.2), vključno s tistimi na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi, in 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, oslabelost ali krči mišic, je treba vrednost CPK kontrolirati vsak drugi dan. Z uporabo daptomicina je treba v prisotnosti nepojasnjenih simptomov v mišicah prenehati, če vrednost 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 sistem (periferni in/ali centralni), ki so jih opazili 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 ali organizirajoče pljučnice. V večini primerov je do znakov prišlo po več kot 2 tednih zdravljenja z daptomicinom, stanje pa se je izboljšalo po prekinitvi uporabe daptomicina 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 po potrebi izvesti bronhoalveolarno lavo, 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.

Hudi neželeni učinki na koži

Pri uporabi daptomicina so poročali o hudih neželenih učinkih na koži, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter vezikulobuloznim izpuščajem s prizadetostjo sluznice ali brez nje (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekrolizo (TEN)), ki so lahko življenjsko ogožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnikom svetovati glede znakov in simptomov hudih kožnih reakcij ter jih pozorno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba uporabo daptomicina takoj prekiniti in razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Če se ob uporabi daptomicina pri bolniku pojavi hud kožni neželeni učinek, se daptomicin pri tem bolniku ne sme nikoli več uvesti.

Tubulointersticijski nefritis

V obdobju trženja daptomicina so poročali o tubulointersticijskem nefritisu (TIN). Bolnike, pri katerih se med prejemanjem daptomicina pojavijo zvišana telesna temperatura, izpuščaj, eozinofilija in/ali nova ali poslabšana ledvična okvara, mora pregledati in oceniti zdravnik. Če obstaja sum na tubulointersticijski nefritis, je treba uporabo daptomicina takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

in/ali ukrepe.

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 odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov odmerjanja nista bili ovrednoteni v kontroliranih kliničnih študijah, 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. Priporočljivo je redno spremljanje ledvične funkcije (glejte poglavje 5.2).

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

Režim odmerjanja daptomicina pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni bil določen.

Prekomerna telesna masa

Pri bolnikih z izrazito zvečano telesno maso z indeksom telesne mase (BMI) > 40 kg/m² in z očistkom kreatinina > 70 ml/min je bila v primerjavi s kontrolnimi bolniki z normalno telesno maso AUC_{0-∞} daptomicina znatno večja (v povprečju za 42 % večja). Na voljo je le malo informacij o varnosti in učinkovitosti daptomicina pri bolnikih z izrazito zvečano telesno maso, zato priporočamo previdnost. Vendar pa trenutno ni nikakršnih dokazov, da je potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Pri sočasnem odmerjanju tobramicina z daptomicinom s 30-minutno intravensko infuzijo v odmerku 2 mg/kg so opazili manjše spremembe farmakokinetičnih lastnosti 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.

Izkušnje s sočasno uporabo daptomicina in varfarina je malo. Študij z daptomicinom in drugimi antikoagulantmi 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 odraslih bolnikih, ki so jemali ta zdravila sočasno z daptomicinom, v nekaj primerih prišlo do izrazitega porasta vrednosti CPK in do nekaj primerov rhabdomiolize. 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 vrednosti 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 funkcijo.

Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih interference med daptomicinom in določenimi reagenti, ki se uporabljajo pri nekaterih testih za določanje protrombinskega časa/mednarodnega normaliziranega razmerja (PT/INR). Ta interferenca je povzročila lažno podaljšanje PT in zvišanje INR. Če pri bolnikih, ki se zdravijo z daptomicinom, opazite nepojasnjene nepravilnosti PT/INR, je treba pomisliti na možnost in vitro interakcije z laboratorijskim testom. Verjetnost nepravilnih rezultatov zmanjšamo tako, da vzorce za določitev PT ali INR vzamemo, ko pričakujemo najnižje koncentracije daptomicina v plazmi (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Zdravila Daptomicin Accord Healthcare 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 učinkovine v mleku. Zato velja, da je treba prenehati z dojenjem, če doječa mati prejema zdravilo Daptomicin Accord Healthcare, 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 poročenih neželenih učinkov sklepamo, da je malo verjetno, da bi zdravilo Daptomicin Accord Healthcare vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih študijah je daptomicin prejelo 2011 odraslih preiskovancev. V okviru teh preskušanj je 1221 oseb prejelo dnevni odmerek 4 mg/kg, od teh je bilo 1108 bolnikov, 113 pa zdravih prostovoljcev; 460 oseb je prejelo dnevni odmerek 6 mg/kg, od teh so bili 304 bolniki, 156 pa je bilo zdravih prostovoljcev. V pediatričnih študijah je daptomicin prejelo 372 bolnikov; 61 od teh

jih je prejelo en sam odmerek, 311 pa jih je prejelo terapevtsko shemo za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv ali bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* (dnevni odmerki so segali od 4 mg/kg do 12 mg/kg). O neželenih učinkih (to pomeni tiste učinke, za katere raziskovalec meni, da so mogoče, verjetno ali definitivno povezani z zdravilom) so poročali s podobno pogostnostjo za daptomicin in za primerjalne sheme zdravljenja.

Neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto 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, omotičnost, 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 alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP)), izpuščaj, srbenje, bolečine v okončinah, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v serumu, reakcije na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura, astenija.

Med tistimi neželenimi učinki, o katerih so poročali manj pogosto, a so bolj resni, pa so preobčutljivostne reakcije, eozinofilna pljučnica (ki se občasno kaže kot organizirajoča pljučnica), z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), angioedem in rabdomioliza.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); 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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana pogostnost*:</i>	glivične okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido fungemija diareja, ki jo povzroča bakterija <i>Clostridium difficile</i> **
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>redki:</i> <i>neznana pogostnost*:</i>	anemija trombocitemija, eozinofilija, zvišanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR), levkocitoza podaljšanje protrombinskega časa (PT) trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	<i>neznana pogostnost*:</i>	preobčutljivost**, opisana v posameznih spontanah poročilih, ki med drugim vključujejo angioedem, pljučna eozinofilija, občutek otekanja v ustih in požiralniku, anafilaksija**, infuzijske reakcije, ki vključujejo naslednje simptome: tahikardijo, piskanje pri dihanju, zvišano telesno temperaturo, okorelost, pordevanje 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> <i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	omotičnost, glavobol parestezija, motnje okušanja, tremor, draženje očesa periferna nevropatija**
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni:</i>	vrtoглаvica
Srčne bolezni	<i>občasni:</i>	supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Žilne bolezni	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i>	hipertenzija, hipotenzija navali vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	eozinofilna pljučnica ^{1**} , kašelj
Bolezni prebavil	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i>	bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, obstipacija, diareja, vetrovi, napihnjenost in napenjanje v trebuhu dispepsija, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>pogosti:</i> <i>redki:</i>	patološke vrednosti testov jetrne funkcije ² (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP)) ikterus
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	izpuščaj, srbenje urtikarija akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)** vezikulobulozni izpuščaj s prizadetostjo sluznice ali brez nje (SJS ali TEN)**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	bolečine v okončinah, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v serumu ² miozitis, zvišana vrednost mioglobina, mišična šibkost, bolečine v mišicah, artralgijska, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH), mišični krči rabdomioliza ^{3**}
Bolezni sečil	<i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	okvara ledvic, vključno z odpovedjo in insuficienco ledvic, zvišana vrednost kreatinina v serumu tubulointersticijski nefritis (TIN)**
Motnje reprodukcije in dojk	<i>občasni:</i>	vaginitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti:</i>	reakcije na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura, astenija
	<i>občasni:</i>	utrujenost, bolečine

- * Na podlagi poročil v obdobju trženja zdravila; ker te učinke sporočajo spontano iz populacije, kateri ni mogoče določiti velikosti, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove pogostnosti, zato je njihova pogostnost opredeljena kot neznana.
- ** glejte poglavje 4.4.
- 1 Natančna incidenca eozinofilne pljučnice zaradi daptomicina sicer ni znana, spontana poročila pa so zaenkrat zelo redka (< 1/10 000).
- 2 Pri nekaterih primerih miopatije z zvišano vrednostjo kreatin-fosfokinaze in mišičnimi simptomi so pri bolnikih ugotovili tudi zvišane vrednosti aminotransferaz. Ta dvig vrednosti aminotransferaz je najverjetneje povezan z učinki na skeletno mišičje. Največkrat so bile zvišane vrednosti aminotransferaz stopnje toksičnosti 1–3 in so po prekinitvi zdravljenja izzvenele.
- 3 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 prejeli zdravila, za katera je znano, da povzročajo rabdomiolizo.

Podatki o varnosti aplikacije daptomicina z 2-minutno intravensko injekcijo izhajajo iz dveh farmakokinetičnih študij z zdravimi odraslimi prostovoljci. Glede na rezultate teh dveh študij sta bila varnostni profil in prenašanje obeh načinov vnosa daptomicina: 2-minutne intravenske injekcije in 30-minutne intravenske infuzije, podobna. Pomembnih razlik glede lokaliziranega prenašanja 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:

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 grampozitivnim 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 grampozitivnim organizmom *in vitro* in na živalskih modelih *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 odrasle 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*, z *Enterococcus faecalis* ali z *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).

Razmejitevne vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za daptomicin je določil EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Občutljivost

Prevalenca občutljivosti lahko geografsko in časovno variira za izbrane vrste in lokalne informacije o rezistenci so zaželeni, 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 nasvet strokovnjaka.

Splošno občutljive vrste
<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</i> spp
Po naravi odporni organizmi
gramnegativni organizmi

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

Klinična učinkovitost pri odraslih

V dveh kliničnih preskušanjih pri odraslih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv je 36 % bolnikov, zdravljenih z daptomicinom, ustrezalo kriterijem za sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*). Najbolj pogost tip zdravljene 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 kontrolirani odprti študiji z 235 odraslimi 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 ustrezalo kriterijem za desnostranski infekcijski endokarditis. Izmed teh 19 bolnikov jih je bilo 11 okuženih z na meticilin občutljivim sevom *Staphylococcus aureus* (MSSA - *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*), 8 pa z na meticilin odpornim sevom *Staphylococcus aureus* (MRSA - *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Deleži odzivov pri bolnikih z desnostranskim infekcijskim endokarditisom so prikazani v spodnji preglednici.

Skupine bolnikov	Daptomicin	Primerjalno zdravilo	Razlike v odzivih
	n/N (%)	n/N (%)	deleži (95 % IZ)
ITT populacija (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje v študiji)			
Desnostranski infekcijski endokarditis	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1.6% (–34,6, 31,3)
PP populacija (bolniki, zdravljeni v skladu s protokolom)			
Desnostranski infekcijski endokarditis	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 polsintetičnim penicilinom. Med temi bolniki je bilo šest bolnikov, zdravljenih z daptomicinom, in en bolnik, zdravjen 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.

Klinična učinkovitost pri pediatričnih bolnikih

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 grampozitivnih 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 primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 2 (n = 113): bolniki v starosti od 7 do 11 let so prejeli daptomicin v odmerkih 7 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 3 (n = 125): bolniki v starosti od 2 do 6 let so prejeli daptomicin v odmerkih 9 mg/kg ali primerjalno zdravilo za 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 primerjalno zdravilo za 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 za oceno učinkovitosti je bil klinični izid po definiciji naročnika pri testu 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 pri testu ozdravitve:

	Klinični uspeh pri pediatričnih zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv		
	Daptomicin n/N (%)	Primerjalno zdravilo 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	Skupni delež uspeha ^a pri pediatričnih zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv n/N (%)	
	Daptomicin	Primerjalno zdravilo
Na meticilin občutljiv sev <i>Staphylococcus aureus</i>	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Na meticilin odporen sev <i>Staphylococcus aureus</i>	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a 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.

Varnost in učinkovitost daptomicina so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let (študija DAP-PEDBAC-11-02) z bakteriemijo zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*. Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali v naslednje starostne skupine in so jim do 42 dni dajali od starosti odvisne odmerke enkrat na dan, in sicer:

- 1. starostna skupina (n = 21): stari od 12 do 17 let, zdravljeni z daptomicinom v odmerku 7 mg/kg ali primerjalnim zdravilom za standardno oskrbo;
- 2. starostna skupina (n = 28): stari od 7 do 11 let, zdravljeni z daptomicinom v odmerku 9 mg/kg ali primerjalnim zdravilom za standardno oskrbo;
- 3. starostna skupina (n = 32): stari od 1 do 6 let, zdravljeni z daptomicinom v odmerku 12 mg/kg ali primerjalnim zdravilom za standardno oskrbo.

Primarni cilj študije DAP-PEDBAC-11-02 je bil oceniti varnost intravenskega daptomicina v primerjavi z antibiotiki, ki se uporabljajo za standardno oskrbo. Med sekundarnimi cilji sta bila klinični izid po presoji ocenjevalca kliničnega odgovora, s slepim načinom ocenjevanja (uspeh [ozdravitev, izboljšanje], neuspeh ali neocenljivo) pri pregledu za test ozdravitve ter mikrobiološki odgovor (uspeh, neuspeh ali neocenljivo) na podlagi ovrednotenja izhodiščnega infekcijskega patogena pri pregledu za test ozdravitve.

V študiji je bilo zdravljenih skupno 81 bolnikov, od katerih jih je 55 prejelo daptomicin in 26 standardno oskrbo. V študijo niso bili vključeni bolniki, stari od 1 do < 2 leti. V vseh populacijah so bili deleži kliničnega uspeha med skupino z daptomicinom in skupino s standardno oskrbo primerljivi.

Povzetek kliničnih izidov, ocenjenih s slepim načinom ocenjevanja, pri testu ozdravitve:

Klinični uspeh pri pediatričnih bolnikih z bakteriemijo z bakterijo <i>Staphylococcus aureus</i>			
	Daptomicin n/N (%)	Primerjalno zdravilo n/N (%)	% razlike
Modificirana z-namenom-zdravljenja (MITT – <i>modified intent-to-treat</i>)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiološka modificirana z-namenom-zdravljenja (mMITT – <i>microbiologically modified intent-to-treat</i>)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinično ocenljivi (CE – <i>clinically evaluable</i>)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiološki izidi pri testu ozdravitve za skupini z daptomicinom in standardno oskrbo pri okužbah z MRSA in MSSA so prikazani v spodnji preglednici (populacija mMITT).

Patogen	Mikrobiološki delež uspeha pri pediatričnih bolnikih z bakteriemijo z bakterijo <i>Staphylococcus aureus</i> n/N (%)	
	Daptomicin	Primerjalno zdravilo
Na meticilin občutljivi <i>Staphylococcus aureus</i>	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Na meticilin odporni <i>Staphylococcus aureus</i>	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika daptomicina je pri odmerkih od 4 do 12 mg/kg, danih zdravim odraslim prostovoljcem v enkratnem dnevnem 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}) pri zdravih odraslih preiskovancih medsebojno primerljiva.

Študije na živalih so pokazale, da se daptomicin po peroralnem dajanju ne absorbira v signifikantni 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 višine 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 odraslih prostovoljcih in odraslih 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}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 preko ledvic. Sočasno dajanje probenecida in daptomicina nima vpliva na farmakokinetiko daptomicina pri ljudeh, kar kaže na minimalno ali neobstoječo aktivno tubularno 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 masnega razmerja 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 osebam (stari od 18 do 30 let). Vrednosti $C_{\max}$ 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 (stari od 1 do 17 let)

Farmakokinetiko daptomicina pri pediatričnih bolnikih so ocenili v 3 farmakokinetičnih študijah z enim odmerkom. Po enkratnem odmerku 4 mg/kg daptomicina sta bila celotni očistek, normaliziran glede na telesno maso, in eliminacijski razpolovni čas daptomicina pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) z grampozitivnimi okužbami podobna kot pri odraslih. Po enkratnem odmerku 4 mg/kg daptomicina je bil celotni očistek daptomicina pri otrocih, v starosti od 7 do 11 let, z grampozitivnimi okužbami večji kot pri mladostnikih, eliminacijski razpolovni čas pa je bil krajši. Po enkratnem odmerku 4, 8 ali 10 mg/kg daptomicina sta bila celotni očistek in eliminacijski razpolovni čas daptomicina pri otrocih v starosti od 2 do 6 let ob različnih odmerkih podobna; celotni očistek je bil večji, eliminacijski razpolovni čas pa krajši kot pri mladostnikih. Po enkratnem odmerku 6 mg/kg daptomicina sta bila celotni očistek in eliminacijski razpolovni čas daptomicina pri otrocih, starih od 13 do 24 mesecev, podobna kot pri otrocih, starih od 2 do 6 let, ki so prejeli enkratni odmerek 4-10 mg/kg. Rezultati teh študij kažejo, da je pri pediatričnih bolnikih izpostavljenost (AUC) pri vseh odmerkih na splošno manjša kot pri odraslih med uporabo primerljivih odmerkov.

Pediatrični bolniki z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (od 1 do vključno 17 let starosti) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv zaradi grampozitivnih patogenov so izvedli študijo 4. faze (DAP-PEDS-07-03). Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih v tej študiji je povzeta v preglednici 2. Po uporabi več odmerkov je bila izpostavljenost daptomicinu v različnih

starostnih skupinah (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso in starost) podobna. Izpostavljenost v plazmi, dosežena s temi odmerki, je bila skladna z izpostavljenostjo, doseženo v študiji zapletenih okužb kože in mehkih tkiv pri odraslih (po odmerku 4 mg/kg enkrat na dan pri odraslih).

Preglednica 2 Povprečje (standardni odklon) farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv v študiji DAP-PEDS-07-03

Razpon starosti	12–17 let (N = 6)	7–11 let (N = 2) ^a	2–6 let (N = 7)	1 do < 2 leti (N = 30) ^b
Odmerek	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Čas infundiranja	30 minut	30 minut	60 minut	60 minut
AUC _{0-24h} (μg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (μg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Navidezni t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Očistek/t. m. (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Vrednosti farmakokinetičnih parametrov, ocenjene z nerazdelčno analizo.

^aNavedeni sta posamezni vrednosti, ker so le od dveh bolnikov v tej starostni skupini pridobili farmakokinetične vzorce, ki so omogočali farmakokinetično analizo; AUC, navidezni t_{1/2} in očistek na telesno maso so lahko določili le pri enem od teh dveh bolnikov.

^bFarmakokinetična analiza na podlagi kumulativnega farmakokinetičnega profila s povprečno koncentracijo pri preiskovancih v vsaki časovni točki.

Pediatrični bolniki z bakteriemijo z bakterijo Staphylococcus aureus

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (od 1 do vključno 17 let starosti) z bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* so izvedli študijo 4. faze (DAP-PEDBAC-11-02). Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih v tej študiji je povzeta v preglednici 3. Po uporabi več odmerkov je bila izpostavljenost daptomicinu v različnih starostnih skupinah (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso in starost) podobna. Izpostavljenost v plazmi, dosežena s temi odmerki, je bila skladna z izpostavljenostjo, doseženo v študiji bakteriemije z bakterijo *Staphylococcus aureus* pri odraslih (po odmerku 6 mg/kg enkrat na dan pri odraslih).

Preglednica 3 Povprečje (standardni odklon) farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z bakteriemijo z bakterijo Staphylococcus aureus v študiji DAP-PEDBAC-11-02

Razpon starosti	12–17 let (N = 13)	7–11 let (N = 19)	1 do 6 let (N = 19)*
Odmerek	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Čas infundiranja	30 minut	30 minut	60 minut
AUC _{0-24h} (μg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Navidezni t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Očistek/t. m. (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Vrednosti farmakokinetičnih parametrov, ocenjene na podlagi modela z redkim farmakokinetičnim vzorčenjem pri posameznih bolnikih v študiji.

*Srednja vrednost (standardna deviacija), izračunana za bolnike, stare od 2 do 6 let, saj v to študijo niso bili vključeni bolniki, stari od 1 do < 2 leti. Simulacija z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela je pokazala, da bi bila AUC_{ss} (površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa v stanju dinamičnega ravnovesja) za daptomicin pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do < 2 leti, ki prejemajo 12 mg/kg enkrat dnevno, primerljiva s tisto pri odraslih bolnikih, ki prejemajo 6 mg/kg enkrat dnevno.

Prekomerna telesna masa

V primerjavi z osebami, ki nimajo prekomerne telesne mase, je bila sistemska izpostavljenost daptomicinu, merjena z AUC, večja za okrog 28 % pri osebah s zmerno zvečano telesno maso (indeks telesne mase 25–40 kg/m²) in večja za 42 % pri bolnikih z izrazito zvečano telesno maso (indeks telesne mase > 40 kg/m²). Vendar pa velja, da samo na osnovi prekomerne telesne mase prilagajanje odmerka ni potrebno.

Spol

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

Rasa

Pri temnopoltih osebah ali Japoncih niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki daptomicina v primerjavi z belci.

Okvara ledvic

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

Glede na farmakokinetične podatke in modele je bila pri odraslih bolnikih na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) AUC daptomicina prvega dne po aplikaciji odmerka 6 mg/kg 2-krat večja kot pri odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo, ki so prejeli enak odmerek. V drugem dnevu po aplikaciji odmerka 6 mg/kg odraslim bolnikom na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi je bila njihova AUC daptomicina približno 1,3-krat večja kot pri odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo po drugem odmerku 6 mg/kg. Na podlagi teh podatkov je priporočeno, da odrasli bolniki na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi prejemajo daptomicin enkrat na vsakih 48 ur v odmerku, ki je priporočen za dano vrsto okužbe (glejte poglavje 4.2).

Režim odmerjanja daptomicina pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni določen.

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 težo. Pri dajanju daptomicina bolnikom z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child Pugh C) še ni bila ocenjena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aplikacija daptomicina je bila povezana 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), višji 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 – *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 odmerkkih, ki so bili višji od tistih, povezanih z vplivi na skeletne mišice pri odraslih 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 se je pokazalo, da so mladi psi dovzetnejši za lezije perifernih živcev kot za skeletno miopatijo. Pri mladih psih so, pri nižjih odmerkkih 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 odmerkkih ≥ 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 opažali temu ustreznih histopatoloških sprememb niti v tkivih perifernega in centralnega 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 hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare 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.

Pri vnosu z 2-minutno intravensko injekcijo 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. Če se zdravila, ki je pripravljeno za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja odgovoren uporabnik sam. Ta čas naj ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je bila rekonstitucija izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Po redčenju

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 vnosu s 30-minutno intravensko infuzijo 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).

Z mikrobiološkega vidika pa je treba izdelek uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije in redčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik sam.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Daptomicin Accord Healthcare 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Viala za enkratno uporabo, 20 ml, iz prozornega stekla (tipa I), z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim zapiralom s polipropilensko snemno zaporko v barvi sivke.

Daptomicin Accord Healthcare 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Viala za enkratno uporabo, 20 ml, iz prozornega stekla (tipa I), z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim zapiralom s polipropilensko snemno zaporko v svetlo modri barvi.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri odraslih je daptomicin mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti. Pediatričnim bolnikom se daptomicina ne sme dajati v obliki 2-minutne injekcije. Pediatričnim bolnikom, starim od 7 do 17 let, je treba daptomicin infundirati 30 minut. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 7 let, ki prejemajo odmerke 9–12 mg/kg, je treba daptomicin dati v 60 minutah (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare za vnos s 30- oziroma 60-minutno intravensko infuzijo

Liofilizirano zdravilo se raztopi približno v 3 minutah. Pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu viala pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Daptomicin Accord Healthcare 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Accord Healthcare za intravensko infundiranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo ali redčenje liofiliziranega zdravila Daptomicin Accord Healthcare je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

Za rekonstitucijo:

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže 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 pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrižgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 3 minute.
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 Accord Healthcare so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (običajni volumen 50 ml).

Za redčenje:

1. Z novo sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite ustrezno rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala tako, da vialo obrnete in raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete 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 potrebno količino raztopine.
2. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
3. Prenesite potrebni rekonstituirani odmerek v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Daptomicin Accord Healthcare 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Accord Healthcare za intravensko infundiranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo ali redčenje liofiliziranega zdravila Daptomicin Accord Healthcare je treba med

celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

Za rekonstitucijo:

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže 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 pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) 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 zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 3 minute.
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 Accord Healthcare so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (običajni volumen 50 ml).

Za redčenje:

1. Z novo sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite ustrezno rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala, tako da vialo obrnete in raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete 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 potrebno količino raztopine.
2. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
3. Prenesite potrebni rekonstituirani odmerek v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Za sledeče snovi se je pokazalo, da so kompatibilne, kadar jih dodajajo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Daptomicin Accord Healthcare: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Zdravilo Daptomicin Accord Healthcare za vnos z 2-minutno intravensko injekcijo (samo odrasli bolniki)

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

Liofilizirano zdravilo se raztopi v približno 3 minutah. Dokončno pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu viala pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Daptomicin Accord Healthcare 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Accord Healthcare za intravensko injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Accord Healthcare je treba med celotnim

postopkom uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže 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 pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) 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 zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 3 minute.
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 Accord Healthcare 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.
6. Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete 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.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi v 2 minutah intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Daptomicin Accord Healthcare 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

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

Pri pripravljanju zdravila Daptomicin Accord Healthcare za intravensko injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Accord Healthcare je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže 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 pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) 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 zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 3 minute.
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 Accord Healthcare 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.
6. Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete 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 viale, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viale odstranite prav vso raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
 8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
 9. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi v 2 minutah intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Viale z zdravilom Daptomicin Accord Healthcare so samo za enkratno uporabo.

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

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporabite samo raztopino, ki je bistra in brez delcev.

pH po rekonstituciji: med 6,0 in 7,0

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Taśmowa 7, 02-677,
Warszawa, Poljska

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

H/23/03036/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 1. 2025