

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Daptomicin Accord, 350 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: daptomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daptomicin Accord 350 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 350 mg daptomicina.

Nakon rekonstitucije praška za rastvor za injekciju/infuziju sa 7 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), 1 mililitar rastvora sadrži 50 mg daptomicina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Liofilizirani kolač ili prašak bleđožute do svetlosmeđe boje.

pH vrednost rastvora nakon rekonstitucije: od 4,0 do 5,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Daptomicin Accord je indikovano za lečenje sledećih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1).

- Odrasli i pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 1 do 17 godina) sa komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva.
- Odrasli pacijenti sa desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus*. Preporučuje se da se pri donošenju odluke o primeni daptomicina uzme u obzir antibakterijska osetljivost mikroorganizma i odluka mora da bude zasnovana na savetu stručnjaka. Videti odeljke 4.4 i 5.1.
- Odrasli i pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 1 do 17 godina) sa bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus*. Kod odraslih pacijenata, primenjuje se kada je bakterijemija udružena sa desnostranim infektivnim endokarditisom ili komplikovanom infekcijom kože i mekih tkiva, dok se kod pedijatrijskih pacijenata primenjuje kada je bakterijemija udružena sa komplikovanom infekcijom kože i mekih tkiva.

Daptomicin deluje samo na Gram-pozitivne bakterije (videti odeljak 5.1). Kod mešovitih infekcija kod kojih se sumnja na Gram-negativne i/ili na određene vrste anaerobnih bakterija, lek Daptomicin Accord treba primeniti uz odgovarajući antibakterijski lek/antibakterijske lekove.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

U kliničkim studijama pacijenti su primali infuziju daptomicina tokom najmanje 30 minuta. Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa primenom daptomicina putem injekcije tokom 2 minuta. Ovaj način primene ispitan je samo kod zdravih ispitanika. Međutim, pri poređenju sa istim dozama primenjenim putem

intravenske infuzije tokom 30 minuta, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici i bezbednosnom profilu daptomicina (videti odeljke 4.8 i 5.2).

Doziranje

Odrasli

- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva bez istovremene bakterijemije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus*: 4 mg/kg leka Daptomicin Accord se primenjuje jednom na svaka 24 sata tokom 7-14 dana ili dok se infekcija ne povuče (videti odeljak 5.1).
- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva sa istovremenom bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg leka Daptomicin Accord se primenjuje jednom na svaka 24 sata. Za prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega videti u nastavku. Možda će biti potrebno da terapija traje duže od 14 dana, zavisno od procenjenog rizika od komplikacija kod svakog pacijenta posebno.
- Potvrđeni desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus* ili sumnja na njega: 6 mg/kg leka Daptomicin Accord se primenjuje jednom na svaka 24 sata. Za prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega videti u nastavku. Trajanje terapije treba da bude u skladu sa dostupnim zvaničnim preporukama.

Lek Daptomicin Accord se primenjuje intravenski u 0,9% rastvoru natrijum hlorida (videti odeljak 6.6).

Lek Daptomicin Accord se ne sme primenjivati češće od jednom dnevno.

Vrednosti kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) moraju se meriti na početku i u redovnim intervalima (najmanje na nedeljnom nivou) tokom lečenja (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Daptomicin se prvenstveno eliminiše putem bubrega.

Zbog ograničenog kliničkog iskustva (videti tabelu i napomene ispod table) daptomicin se sme primenjivati kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega bilo kog stepena ($\text{CrCl} < 80 \text{ mL/min}$) samo kada očekivana klinička korist prevazilazi potencijalni rizik. Odgovor na terapiju, funkciju bubrega i koncentraciju kreatin fosfokinaze (CPK) treba pažljivo pratiti kod svih pacijenata sa bilo kojim stepenom oštećenja funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2). Režim doziranja daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije utvrđen.

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega prema indikaciji i klirensu kreatinina

Indikacije za primenu	Klirens kreatinina	Preporučeno doziranje	Napomene
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) bez istovremene bakterijemije izazvane bakterijom <i>S. Aureus</i> (SAB)	$\geq 30 \text{ mL/min}$	4 mg/kg jednom dnevno	Videti odeljak 5.1
	$< 30 \text{ mL/min}$	4 mg/kg svakih 48h	(1, 2)
Desnostrani infektivni endokarditis ili komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) sa istovremenom bakterijemijom izazvanom bakterijom	$\geq 30 \text{ mL/min}$	6 mg/kg jednom dnevno	Videti odeljak 5.1

<i>S. Aureus</i> (SAB)			
	< 30 mL/min	6 mg/kg svakih 48h	(1, 2)

cSSTI = komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (engl. *complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI); SAB = bakterijemija izazvana bakterijom *Staphylococcus aureus* (engl. *Staphylococcus aureus bacteraemia*, SAB).

(1) Bezbednost i efikasnost prilagođavanja intervala doziranja nisu procenjene u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, a preporuke su zasnovane na rezultatima farmakokinetičkih studija i farmakokinetičkih modela (videti odeljke 4.4 i 5.2).

(2) Odraslim pacijentima na hemodijalizi ili na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi preporučuje se isto prilagođavanje doze, koje se zasniva na farmakokinetičkim podacima kod dobrovoljaca, uključujući i rezultate farmakokinetičkih modela. Kad god je to moguće, daptomicin treba primeniti na sam dan dijalize, nakon završetka dijalize (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pri primeni daptomicina pacijentima sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase B) nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2). Nisu dostupni podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C). Stoga je potreban oprez ako se daptomicin primenjuje ovim pacijentima.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba primenjivati preporučene doze, izuzev kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti gore navedeno i odeljak 4.4).

Pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 1 do 17 godina)

Preporučeni režimi doziranja za pedijatrijske pacijente na osnovu uzrasta i indikacija prikazani su u nastavku.

Uzrasna grupa	Indikacija			
	cSSTI bez SAB		cSSTI udružen sa SAB	
	Režim doziranja	Trajanje terapije	Režim doziranja	Trajanje terapije
12 do 17 godina	5 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta	Do 14 dana	7 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta	(1)
7 do 11 godina	7 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta		9 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta	
2 do 6 godina	9 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta		12 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta	
1 do < 2 godine	10 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta		12 mg/kg jednom svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta	

cSSTI = komplikovane infekcije kože i mekih tkiva; SAB = bakterijemija izazvana bakterijom *S. aureus*;

(1) Minimalno trajanje lečenja daptomicinom za SAB kod pedijatrijskih pacijenata treba da bude u skladu sa procenjenim rizikom od komplikacija kod pojedinačnog pacijenta. Možda će biti

potrebno da lečenje daptomicinom traje duže od 14 dana u skladu sa procenjenim rizikom od komplikacija za svakog pojedinog pacijenta. U pedijatrijskoj studiji kod SAB, srednja vrednost trajanja intravenske primene daptomicina iznosila je 12 dana, sa opsegom od 1 do 44 dana. Trajanje terapije treba da bude u skladu sa dostupnim zvaničnim preporukama.

Lek Daptomicin Accord se primenjuje intravenski u 0,9% rastvoru natrijum hlorida (videti odeljak 6.6).
Lek Daptomicin Accord se ne sme primenjivati češće od jednom dnevno.

Vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) moraju se meriti na početku i u redovnim intervalima (najmanje na nedeljnom nivou) tokom lečenja (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijskim pacijentima uzrasta mlađi od godinu dana ne sme se primenjivati lek Daptomicin Accord zbog rizika od potencijalnih efekata na mišićni, neuromišićni i/ili nervni sistem (periferni i/ili centralni) koji su primećeni kod neonatalne štenadi (videti odeljak 5.3).

Način primene

Lek Daptomicin Accord se daje putem intravenske infuzije (videti odeljak 6.6) koja se primnjuje u trajanju od 30 minuta, ili putem intravenske injekcije (videti odeljak 6.6) koja se primenjuje u trajanju od 2 minuta.

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 7 do 17 godina lek Daptomicin Accord se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta (videti odeljak 6.6). Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 6 godina lek Daptomicin Accord se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 60 minuta (videti odeljak 6.6).

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu (navedene u odeljku 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta

Ako se posle početka terapije daptomicinom ustanovi drugo žarište infekcije, a ne komplikovana infekcija kože i mekih tkiva (cSSTI) ili desnostrani infektivni endokarditis (DIE), treba uzeti u obzir uvođenje alternativne antibakterijske terapije koja se pokazala efikasnom u terapiji prisutnih specifičnih tipova infekcije/infekcija.

Anafilaksa/hipersenzitivne reakcije

Anafilaksa/hipersenzitivne reakcije su prijavljene kod primene daptomicina. Ako se javi alergijska reakcija na daptomicin, treba prekinuti upotrebu i dati odgovarajuću terapiju.

Pneumonija

U kliničkim studijama je pokazano da daptomicin nije efikasan za terapiju pneumonije. Prema tome, daptomicin nije indikovani za terapiju pneumonije.

Desnostrani infektivni endokarditis (DIE) izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus*

Klinički podaci o upotrebi daptomicina za terapiju desnostranog infektivnog endokarditisa izazvanog bakterijom *Staphylococcus aureus* ograničeni su na 19 odraslih pacijenata (videti „Informacije iz kliničkih studija“ u odeljku 5.1). Bezbednost i efikasnost primene daptomicina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina sa desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu pokazane.

Nije pokazana efikasnost daptomicina kod pacijenata sa infekcijama veštačkog zaliska ili sa levostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus*.

Duboko smeštene infekcije

Pacijente sa duboko smeštenim infekcijama treba podvrgnuti neophodnoj hirurškoj intervenciji bez odlaganja (npr. debridman, uklanjanje veštačkog zaliska/proteze, operacija zamene zaliska).

Infekcije izazvane enterokokama

Nema dovoljno dokaza da bi se izveo zaključak o potencijalnoj kliničkoj efikasnosti daptomicina protiv infekcija izazvanih enterokokama, uključujući *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Pored toga, nije utvrđen režim doziranja daptomicina koji bi bio adekvatan za terapiju enterokoknih infekcija, sa ili bez bakteriemije. Prijavljen je neuspeh terapije daptomicinom kod enterokoknih infekcija koje su uglavnom bile praćene bakteriemijom. U nekim slučajevima neuspeh terapije je bio povezan sa selekcijom mikroorganizama čija je osetljivost na daptomicin bila ili smanjena, ili su bili potpuno rezistentni na njega (videti odeljak 5.1).

Neosetljivi mikroorganizmi

Upotreba antibakterijskih lekova može da podstakne prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama. Ako tokom terapije dođe do superinfekcije, treba preduzeti odgovarajuće mere.

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridium difficile*

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD) prijavljena je kod primene daptomicina (videti odeljak 4.8). Ako se posumnja na CDAD ili ako se potvrdi njeno prisustvo, možda će biti potrebno da se terapija daptomicinom obustavi i da se uvede adekvatna terapija prema kliničkim indikacijama.

Interakcije lek/laboratorijski testovi

Lažno produženje protrombinskog vremena (PT) i povišene vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) zabeleženi su pri korišćenju određenih rekombinantnih tromboplastinskih reagenasa za testove (videti odeljak 4.5).

Kreatin fosfokinaza i miopatija

Tokom terapije daptomicinom zabeležena su povećanja koncentracije kreatin fosfokinaze u plazmi (CPK; MM izoenzim) udružena sa bolom i/ili slabošću u mišićima i slučajevima miozitisa, mioglobinemije i rabdomiolize (videti odeljke 4.5, 4.8 i 5.3). U kliničkim studijama, značajno povećanje koncentracije CPK u plazmi do 5 puta veće od gornje granice normale (GGN) bez mišićnih simptoma se javljalo češće kod pacijenata koji su primali daptomicin (1,9%) nego kod onih koji su primali poredbeni lek (0,5%). Prema tome, preporučuje se sledeće:

- Koncentraciju CPK u plazmi treba meriti na početku terapije i potom u redovnim intervalima (najmanje jednom nedeljno) tokom terapije kod svih pacijenata.
- CPK treba meriti češće (npr. Na svaka 2-3 dana barem tokom prve dve nedelje terapije) kod pacijenata sa povišenim rizikom od razvoja miopatije. Primera radi, kod pacijenata sa bilo kojim stepenom oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 ml/min; videti odeljak 4.2), uključujući i one na hemodijalizi ili CAPD, kao i kod pacijenata koji uzimaju druge lekove za koje se zna da su povezani sa miopatijom (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze, fibrati i ciklosporin).
- Ne može se isključiti da pacijenti koji imaju CPK 5 puta veću od gornje granice normale na početku terapije imaju povećan rizik od dodatnog porasta CPK tokom terapije daptomicinom. Ovo treba uzeti u obzir kada se započinje terapija daptomicinom, i ako se daptomicin daje, te pacijente treba kontrolisati češće od jednom nedeljno.
- Daptomicin ne treba davati pacijentima koji uzimaju druge lekove povezane sa miopatijom, osim ako se ne smatra da očekivana korist za pacijente prevazilazi rizik.
- Pacijente treba kontrolisati redovno dok su na terapiji zbog bilo kojih znakova ili simptoma koji mogu da ukazuju na miopatiju.
- Svakom pacijentu kod koga se pojave neobjašnjivi bolovi u mišićima, bolna osetljivost, slabost ili grčevi treba kontrolisati nivoe CPK svaki drugi dan. Terapiju daptomicinom treba prekinuti u prisustvu neobjašnjivih mišićnih simptoma ako koncentracija CPK pređe vrednost koja je 5 puta veća od gornje granice normale.

Periferna neuropatija

Pacijente koji razviju znake ili simptome koji mogu da predstavljaju perifernu neuropatiju tokom terapije daptomicinom treba podvrgnuti ispitivanju i treba razmotriti obustavu terapije daptomicinom (videti odeljke 4.8 i 5.3).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim pacijentima mlađim od godinu dana ne sme se davati daptomicin zbog rizika od potencijalnih efekata na mišićni, neuromišićni i/ili nervni sistem (bilo periferni i/ili centralni) koji su primećeni kod neonatalne štenadi (videti odeljak 5.3).

Eozinofilna pneumonija

Eozinofilna pneumonija je prijavljena kod pacijenata koji primaju daptomicin (pogledati odeljak 4.8.). U većini zabeleženih slučajeva koji su povezani sa daptomicinom, kod pacijenata se razvila groznica, dispneja sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom, kao i difuzni plućni infiltrati ili organizovana pneumonija. Većina slučajeva je zabeležena posle terapije daptomicinom koja je trajala duže od dve nedelje i do poboljšanja je došlo posle obustave daptomicina i uvođenja terapija steroidima. Pri ponovnom izlaganju daptomicinu zabeležena je ponovna eozinofilna pneumonija. Pacijenti kod kojih se jave ovi znaci i simptomi dok primaju daptomicin moraju se podvrgnuti brzom medicinskoj evaluaciji uključujući, ako je potrebno, bronhoalveolarnu lavazu, kako bi se isključili drugi uzroci (npr. bakterijska infekcija, gljivična infekcija, paraziti, drugi lekovi). Treba odmah prekinuti terapiju daptomicinom i započeti terapiju sistemskim steroidima, kada je to potrebno.

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i vezikulobulozni osip sa ili bez zahvatanja sluzokože (engl. *Stevens-Johnsonov Syndrom*, SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (engl. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), koje mogu biti opasne po život ili fatalne, prijavljene su tokom primene daptomicina (videti odeljak 4.8). Prilikom propisivanja, pacijenti treba da budu upozoreni na znake i simptome teških kožnih reakcija i pažljivo praćeni. Ako se pojave znaci i simptomi sugestivni za ove reakcije, terapija lekom Daptomicin Accord mora se odmah prekinuti i razmotriti drugu odgovarajuću terapiju. Ako je pacijent razvio tešku kožnu neželjenu reakciju tokom primene daptomicina, terapija daptomicinom ne sme se ponovo započeti kod tog pacijenta u bilo kom trenutku.

Tubulointersticijski nefritis

Tubulointersticijski nefritis (engl. *Tubulointerstitial nephritis*, TIN) prijavljen je u postmarketinškom periodu primene daptomicina. Pacijenti kod kojih se tokom terapije lekom Cubicin razviju povišena temperatura, osip, eozinofilija i/ili novo nastalo ili pogoršano oštećenje bubrežne funkcije, treba da budu podvrgnuti medicinskoj evaluaciji. Ako se sumnja na TIN, terapiju lekom Daptomicin Accord treba odmah prekinuti i preduzeti odgovarajuću terapiju i/ili mere.

Oštećenje funkcije bubrega

Tokom terapije daptomicinom prijavljeno je oštećenje funkcije bubrega. Teško oštećenje bubrežne funkcije samo po sebi može da dovede do povećanja nivoa daptomicina, što može da uveća rizik od razvoja miopatije (videti gore).

Potrebno je podešavanje doznog intervala daptomicina kod pacijenata čija je vrednost klirensa kreatinina <30 mL/min (videti odeljke 4.2 i 5.2). Bezbednost i efikasnost podešenog intervala doziranja nisu procenjivani u kontrolisanim kliničkim studijama, a preporuke su uglavnom zasnovane na podacima farmakokinetičkog modeliranja. Daptomicin kod ovih pacijenata treba koristiti samo kada se smatra da očekivana klinička korist prevazilazi potencijalni rizik.

Savetuje se oprezna primena daptomicina kod pacijenata koji već imaju neki stepen bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <80 mL/min) pre započinjanja terapije daptomicinom. Savetuje se redovno praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2).

Pored ovoga, savetuje se redovno praćenje bubrežne funkcije kod istovremene primene potencijalno nefrotoksičnih lekova, bez obzira na to kakva je prethodno bila bubrežna funkcija tog pacijenta (videti odeljak 4.5).

Režim doziranja daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije utvrđen.

Gojaznost

Kod gojaznih ispitanika sa indeksom telesne mase (BMI) $>40 \text{ kg/m}^2$ ali sa klirensom kreatinina $>70 \text{ ml/min}$, $\text{PIK}_{0-\infty}$ daptomicina bio je značajno povišen (prosečno za 42% viši) u poređenju sa negojaznim kontrolnim ispitanicima. Podaci o bezbednosti i efikasnosti primene daptomicina kod veoma gojaznih pacijenata su ograničeni, pa se stoga preporučuje opreznost. Međutim, trenutno nema dokaza da je neophodno smanjivanje doze (videti odeljak 5.2).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, pa se praktično može smatrati da je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Daptomicin se slabo metaboliše preko citohroma P450 (CYP450). Malo je verovatno da će daptomicin inhibisati ili indukovati metabolizam lekova koji se odvija posredstvom sistema P450.

Studije interakcija daptomicina su izvedene sa aztreonamom, tobramicinom, varfarinom i probenecidom. Daptomicin nije uticao na farmakokinetiku varfarina ili probenecida, niti su ovi lekovi menjali farmakokinetiku daptomicina. Farmakokinetiku daptomicina nije značajno promenio ni aztreonam.

Iako su primećene manje promene u farmakokinetici daptomicina i tobramicina tokom istovremenog primanja, kod primene doze od 2 mg/kg daptomicina intravenskom infuzijom tokom perioda od 30 minuta, promene nisu bile statistički značajne. Interakcija daptomicina i tobramicina sa odobrenom dozom daptomicina nije poznata. Savetuje se oprez kod istovremenog davanja daptomicina sa tobramicinom.

Iskustvo sa istovremenom primenom daptomicina i varfarina je ograničeno. Nisu izvedene studije interakcije daptomicina sa drugim antikoagulansima, osim sa varfarinom. Antikoagulantnu aktivnost kod pacijenata koji primaju daptomicin i varfarin treba pratiti tokom prvih nekoliko dana nakon započinjanja terapije daptomicinom.

Postoji ograničeno iskustvo sa istovremenom primenom daptomicina i drugih lekova koji mogu biti okidači miopatije (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze). Međutim, zabeleženo je nekoliko slučajeva značajnog porasta nivoa CPK i rabdomiolize kod pacijenata koji su primali jedan od ovih lekova u isto vreme sa daptomicinom. Preporučuje se da se davanje drugih lekova povezanih sa miopatijom, ako je moguće privremeno obustavi, dok traje terapija daptomicinom, osim ako korist od istovremene terapije ne prevazilazi rizik. Ako se istovremeno davanje ne može izbeći, nivo CPK treba meriti češće od jednom nedeljno, a pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova ili simptoma koji mogu ukazivati na miopatiju. Videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.3.

Daptomicin se prvenstveno izlučuje bubrežnom filtracijom tako da nivoi u plazmi mogu da budu povišeni tokom istovremene primene sa lekovima koji smanjuju bubrežnu filtraciju (npr. NSAIL i inhibitori COX-2). Pored toga, postoji mogućnost pojave farmakodinamske interakcije tokom istovremenog davanja zbog aditivnog efekta na bubrege. Prema tome, savetuje se opreznost kod istovremene primene daptomicina sa drugim lekom za koji se zna da smanjuje bubrežnu filtraciju.

Tokom postmarketinškog posmatranja, prijavljeni su slučajevi međusobnog uticaja daptomicina i posebnih supstanci koje se koriste u nekim testovima za određivanje protrombinskog vremena/internacionalnog normalizovanog odnosa (PT/INR). Ova interferencija je dovela do lažnog produženja PT-a i povišenja INR-a. Ako se pojave neobjašnjive abnormalnosti PT/INR kod pacijenata koji primaju daptomicin, treba uzeti u

obzir moguću *in vitro* interakciju sa laboratorijskim testom. Mogućnost pogrešnih rezultata može se svesti na minimum uzimanjem uzoraka za određivanje PT ili INR u vreme kad je u plazmi koncentracija daptomicina najniža (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni daptomicina tokom trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u odnosu na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Daptomicin Accord ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako ne postoji jasna potreba, tj. samo ako očekivana korist prevazilazi mogući rizik.

Dojenje

U studiji jednog slučaja na ljudima, daptomicin je davan intravenski jednom dnevno tokom 28 dana majci dojilji u dozi od 500 mg/dan, a uzorci njenog mleka su prikupljeni dvadesetsedmog dana, tokom 24 h. Najveća izmerena koncentracija daptomicina u mleku majke iznosila je 0,045 mcg/ml, što predstavlja nisku koncentraciju. Stoga, dok se ne stekne više iskustva, dojenje treba obustaviti tokom primene leka Daptomicin Accord kod dojilje.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o uticaju daptomicina na plodnost. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva koja se odnose na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu izvedene studije o dejstvu na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

Na osnovu zabeleženih neželjenih dejstava, za lek Daptomicin Accord se pretpostavlja da je malo verovatno da će uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama daptomicin je primilo 2011 ispitanika. U tim studijama, 1221 ispitanik je primao dnevnu dozu od 4 mg/kg, od kojih su 1108 bili pacijenti, a 113 zdravi dobrovoljci; 460 ispitanika je primalo dnevnu dozu od 6 mg/kg, od kojih su 304 bili pacijenti, a 156 zdravi dobrovoljci. U pedijatrijskim studijama, 372 pacijenta su primila daptomicin, od kojih je 61 ispitanik dobio samo jednu dozu, a 311 terapijski režim za cSSTI ili SAB (dnevne doze su se kretale od 4 mg/kg do 12 mg/kg). Neželjene reakcije (tj. one za koje je istraživač smatrao da su moguće, verovatno ili definitivno povezane sa ovim lekom) zabeležene su sa sličnom učestalošću za daptomicin i terapije sa kojima se poredi.

Najčešće izveštavane neželjene reakcije (učestalost česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) su: gljivične infekcije, infekcije urinarnog trakta, infekcije kandidom, anemija, anksioznost, nesanica, vrtoglavica, glavobolja, hipertenzija, hipotenzija, gastrointestinalni i abdominalni bol, mučnina, povraćanje, opstipacija, dijareja, flatulencija, nadimanje i distenzija, abnormalni funkcionalni testovi jetre (povišena alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) ili alkalna fosfataza (ALP)), osip, pruritus, bolovi u ekstremitetima, povišena serumska kreatin fosfokinaza (CPK), reakcija na mestu infuzije, pireksija, astenija.

Rede izveštavane, ali ozbiljnije neželjene reakcije uključuju reakcije preosetljivosti, eozinofilnu pneumoniju (koja se često javljala kao organizovana pneumonija), osip na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem i rabdomiolizu.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene tokom terapije i perioda praćenja sa učestalostima definisanim kao: česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka):

U svakoj grupi učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj težini.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Gljivične infekcije, infekcije urinarnog trakta, infekcije kandidom Fungemija <i>Clostridium difficile</i> -povezana dijareja**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i> <i>Retko:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Anemija Trombocitemija, eozinofilija, povišeni internacionalni normalizovani odnos (INR), leukocitoza Produženo protrombinsko vreme (PT) Trombocitopenija
Poremećaji imunog sistema	<i>Nepoznato*:</i>	Hipersenzitivnost**, koja se manifestovala u izolovanim spontanim izveštajima, uključujući ali ne ograničavajući se na angioedem, osip na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), plućnu eozinofiliju, vezikobuloznu ospu sa zahvaćenim mukoznim membranama i osećajem orofaringealnog otoka, anafilaksa**, reakcije na mestu infuzije koje uključuju sledeće simptome: tahikardija, čujno disanje, pireksija, rigor, sistemski talasi crvenila, vrtoglavica, sinkopa i metalni ukus
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Povremeno:</i>	Smanjen apetit, hiperglikemija, poremećaj elektrolitne ravnoteže
Psihijatrijski poremećaji	<i>Često:</i>	Anksioznost, nesanica
Poremećaji nervnog sistema	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Vrtoglavica, glavobolja Parestezija, poremećaj čula ukusa, tremor, iritacija oka Periferna neuropatija**
Poremećaji uva i centra za ravnotežu	<i>Povremeno:</i>	Vertigo
Kardiološki poremećaji	<i>Povremeno:</i>	Supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Vaskularni poremećaji	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i>	Hipertenzija, hipotenzija Talasi crvenila
Respiratorni, medijastinalni i poremećaji grudnog koša	<i>Nepoznato*:</i>	Eozionofilna pneumonija ¹ **, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Povremeno:</i> <i>Često:</i>	Gastrointestinalni i abdominalni bol, mučnina, povraćanje, opstipacija, dijareja, flatulencija, naduvenost i distenzija Dispepsija, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	<i>Često:</i> <i>Retko:</i>	Poremećaji funkcionalnih testova jetre ² (povišene vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)) Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i>	Osip, svrab Urtikarija

	<i>Nepoznato*</i> :	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), vezikulobulozni osip sa ili bez zahvatanja sluzokože (SJS ili TEN).
Poremećaji mišićnoskeletnog i vezivnog tkiva	<i>Često:</i>	Bol u udovima, povišenje serumske kreatin fosfokinaze (CPK) ²
	<i>Povremeno:</i>	Miozitis, povišeni mioglobin, mišićna slabost, bol u mišićima, artralgiya, povišena serumska laktat dehidrogenaza (LDH), grčevi u mišićima
	<i>Nepoznato*</i> :	Rabdomioliza ^{3**}
Bubrežni i urinarni poremećaji	<i>Povremeno:</i>	Bubrežna insuficijencija, uključujući oštećenje bubrega i otkazivanje bubrega, povišeni nivo serumskog kreatinina
	<i>Nepoznato*</i> :	Tubulointersticijski nefritis (TIN)**
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<i>Povremeno:</i>	Vaginitis
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	<i>Često:</i>	Reakcije na mestu primene, pireksija, astenija
	<i>Povremeno:</i>	Zamor, bol

*Zasnovano na postmarketinškim izveštajima. S obzirom da su ove reakcije dobrovoljno prijavljivane od strane populacije neprecizne veličine, nije moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost tako da su one kategorisane kao nepoznate.

**Pogledati odeljak 4.4.

¹ Tačna učestalost eozinofilne pneumonije koja je povezana sa daptomicinom je nepoznata, do danas stopa spontanijh prijava je veoma niska (< 1/10.000).

² U nekim slučajevima miopatije koja uključuje povišeni nivo CPK i mišićne simptome, pacijenti su takođe imali i povišene transaminaze. Ovo povišenje transaminaza je verovatno povezano sa dejstvima na skeletne mišiće. Većina slučajeva povišenih transaminaza bili su toksičnost gradusa 1-3, i povlačili su se po prestanku terapije.

³ Kada su kliničke informacije o pacijentima bile dostupne za donošenje procene, približno 50% ovih slučajeva javilo se kod pacijenata sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega, ili kod onih koji su istovremeno primali druge lekove za koje se zna da izazivaju rabdomiolizu.

Podaci o bezbednosti davanja daptomicina intravenskom injekcijom u trajanju od 2 minuta prikupljeni su iz dve farmakokinetičke studije na zdravim dobrovoljcima. Na osnovu rezultata ovih studija, obe metode davanja daptomicina, 2-minutna intravenska injekcija i 30-minutna intravenska infuzija, imaju sličan profil bezbednosti i podnošenja. Nije bilo relevantnih razlika u lokalnom podnošenju ili prirodi i učestalosti neželjenih reakcija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, savetuje se suportivna nega. Daptomicin se hemodijalizom polako uklanja iz organizma (približno 15% primljene doze ukloni se za 4 sata) ili peritonealnom dijalizom (približno 11% primljene doze ukloni se za 48 sati).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lek za sistemske upotrebu. Drugi antibakterijski lekovi,

ATC šifra: J01XX09

Mehanizam delovanja

Daptomicin je ciklični prirodni lipopeptid koji je aktivan samo na Gram-pozitivne bakterije.

Mehanizam delovanja uključuje vezivanje (u prisustvu kalcijumovih jona) za membrane bakterijskih ćelija i u fazi rasta i u stacionarnoj fazi, izazivajući depolarizaciju, koja vodi ka brzom inhibiciji sinteze proteina, DNK i RNK. Ovo dovodi do smrti bakterijske ćelije uz zanemarljivu lizu ćelije.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike (FK/FD)

Daptomicin ispoljava brzo, koncentracijski-zavisno, baktericidno dejstvo prema Gram-pozitivnim organizmima *in vitro* i u životinjskim modelima *in vivo*. Na životinjskim modelima odnosi PIK/MIK i C_{max} /MIK su u korelaciji sa efikasnošću i očekivanom smrću bakterija *in vivo* pri pojedinačnim dozama koje su ekvivalentne dozama za odrasle od 4 mg/kg i 6 mg/kg, primenjenim jednom dnevno.

Mehanizmi rezistencije

Prijavljeni su sojevi sa smanjenom osetljivošću na daptomicin posebno tokom lečenja pacijenata sa infekcijama koje se teško leče i/ili nakon perioda produžene primene. Konkretno, postojali su izveštaji o neuspehu lečenja kod pacijenata inficiranih bakterijama *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ili *Enterococcus faecium*, uključujući pacijente sa bakterijemijom, a koji su povezani sa selekcijom mikroorganizama sa smanjenom osetljivošću ili očiglednom rezistencijom na daptomicin tokom terapije.

Mehanizam/mehanizmi rezistencije na daptomicin nije/nisu u potpunosti razjašnjeni(i).

Granične koncentracije

Granične vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIC) utvrđene od strane Evropskog Komiteta za Testiranje Antimikrobne Osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za stafilokoke i streptokoke (izuzev *S. pneumoniae*) iznose ≤ 1 mg/L za senzitivne i > 1 mg/L za rezistentne.

Senzitivnost

Prevalenca rezistencije određenih vrsta može varirati geografski i tokom vremena, pa su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno za lečenje teških infekcija. Po potrebi, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se koristi od primene leka bar kod nekih vrsta infekcija dovodi u pitanje, treba potražiti savet stručnjaka.

Uobičajeno osetljive vrste
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulaza negativne stafilokoke
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoke grupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>

Prirodno rezistentni organizmi
Gram-negativni organizmi

* označava vrste za koje se smatra da je aktivnost zadovoljavajuće dokazana u kliničkim studijama.

Klinička efikasnost kod odraslih

U dve kliničke studije u kojima su učestvovali odrasli pacijenti sa komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva, 36% pacijenata lečenih daptomicinom ispunjavalo je kriterijume za sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrom*, SIRS). Najčešća vrsta infekcije koja je bila lečena bila je infekcija rane (38% pacijenata), dok je 21% imalo veći apscese. Prilikom odlučivanja o primeni daptomicina treba uzeti u obzir i ta ograničenja u populaciji do sada lečenih pacijenata.

U jednoj randomizovanoj, kontrolisanoj, otvorenoj studiji sa 235 odraslih pacijenata sa bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus* (tj. sa najmanje jednom kulturom krvi pozitivnom na *Staphylococcus aureus* pre dobijanja prve doze leka) 19 od 120 pacijenata lečenih daptomicinom ispunilo je kriterijume za desnostrani infektivni endokarditis. Od ovih 19 pacijenata, 11 je imalo infekciju izazvanu bakterijom *Staphylococcus aureus* osetljivom na meticilin, a 8 pacijenata je imalo infekciju izazvanu bakterijom *Staphylococcus aureus* rezistentnom na meticilin. Stope uspeha kod pacijenata sa desnostranim infektivnim endokarditisom prikazane su u tabeli ispod.

Populacija	Daptomicin	Poredbeni lek	Razlike u uspehu
	n/N (%)	n/N (%)	Stope (95% CI)
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intention to treat</i> , ITT)			
Desnostrani infektivni endokarditis	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
Populacija po protokolu (PP)			
Desnostrani infektivni endokarditis	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Neuspeh u lečenju zbog upornih ili ponavljajućih infekcija izazvanih bakterijom *Staphylococcus aureus* uočen je kod 19/120 (15,8%) pacijenata lečenih daptomicinom, 9/53 (16,7%) pacijenata lečenih vankomicinom i 2/62 (3,2%) pacijenata lečenih polusintetskim anti-stafilokoknim penicilinom. Od ovih neuspešnih slučajeva, šest pacijenata lečenih daptomicinom i jedan pacijent lečen vankomicinom imali su infekcije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus* kod kojih se povećala vrednost MIC za daptomicin u toku ili posle terapije (videti "Mehanizmi rezistencije" iznad). Većina pacijenata kod kojih je neuspeh bio zbog perzistentne ili relapsne infekcije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus*, imala je duboko lokalizovanu infekciju i nije bila podvrgnuta adekvatnoj hirurškoj intervenciji.

Klinička efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata

Bezbednost i efikasnost daptomicina procenjene su kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina (studija DAP-PEDS-07-03) sa komplikovanom infekcijom kože i mekog tkiva uzrokovanom Gram-pozitivnim patogenima. Pacijenti su bili postepeno uključeni u dobro definisane starosne grupe i primali su doze, u zavisnosti od uzrasta, jednom dnevno tokom perioda od 14 dana, na sledeći način:

- Uzrasna grupa 1 (n=113): pacijenti od 12 do 17 godina lečeni daptomicinom u dozi od 5 mg/kg ili standardom terapijom (engl. *standard-of-care*, SOC) kao poredbenim lekom;
- Uzrasna grupa 2 (n=113): pacijenti od 7 do 11 godina lečeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC;
- Uzrasna grupa 3 (n=125): pacijenti od 2 do 6 godina lečeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Uzrasna grupa 4 (n=45): pacijenti od 1 do < 2 godine lečeni daptomicinom u dozi od 10 mg/kg ili SOC.

Primarni cilj studije DAP-PEDS-07-03 bio je procena bezbednosti terapije. Sekundarni ciljevi bili su procena efikasnosti doza intravenski primenjenog daptomicina zavisno od uzrasta u poređenju sa standardnom terapijom. Ključni parametar praćenja efikasnosti bio je klinički ishod prema definiciji sponzora studije kod utvrđivanja izlečenja, koji je definisao medicinski direktor slepim načinom ocenjivanja. U studiji je lečeno ukupno 389 ispitanika, uključujući 256 ispitanika koji su primali daptomicin i 133 ispitanika koji su primali standardnu terapiju. U svim populacijama stope kliničkog uspeha bile su uporedive između grupe lečene daptomicinom i standardnom terapijom, što podržava primarnu analizu efikasnosti u populaciji predviđenoj za lečenje.

Sažetak kliničkog ishoda prema definiciji sponzora studije kod utvrđivanja izlečenja:

	Klinički uspeh kod pedijatrijskih pacijenata sa komplikovanom infekcijom kože i mekih tkiva		
	Daptomicin n/N (%)	Poredbeni lek n/N (%)	% razlike
Populacija predviđena za lečenje	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Modifikovana populacija predviđena za lečenje	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Klinički ocenjiva populacija	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Mikrobiološki ocenjiva populacija (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Stopa ukupnog terapijskog odgovora bila je slična i za grupe lečene daptomicinom i standardnom terapijom za infekcije uzrokovane bakterijom *Staphylococcus aureus* rezistentnom na meticilin (engl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), bakterijom *Staphylococcus aureus* osetljivom na meticilin (engl. *methicillin susceptible Staphylococcus aureus*, MSSA) i bakterijom *Streptococcus pyogenes* (videti tabelu ispod; mikrobiološki ocenjiva populacija); stope odgovora bile su > 94% za obe lečene grupe za sve ove uobičajene patogene.

Sažetak ukupnog terapijskog odgovora prema vrsti početnog patogena (mikrobiološki ocenjiva populacija):

Patogen	Ukupna stopa ^a uspeha kod pedijatrijskih pacijenata sa komplikovanom infekcijom kože i mekih tkiva n/N (%)	
	Daptomicin	Poredbeni lek
<i>Staphylococcus aureus</i> osetljiv na meticilin (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^aIspitanici koji su postigli klinički uspeh (Klinički odgovor "Izlečenje" ili "Poboljšanje") i mikrobiološki uspeh (odgovor "Iskorenjen" ili "Pretpostavka iskorenjivanja" za patogen) klasifikovani su kao ukupni terapijski uspeh.

Bezbednost i efikasnost daptomicina bile su procenjene kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina (studija DAP-PEDBAC-11-02) sa bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus*. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 u sledeće uzrasne grupe i dobijali su doze leka zavisno od uzrasta jednom dnevno u trajanju do 42 dana, na sledeći način:

- Uzrasna grupa 1 (n=21): pacijenti od 12 do 17 godina lečeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC kao poredbenim lekom;
- Uzrasna grupa 2 (n=28): pacijenti od 7 do 11 godina lečeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Uzrasna grupa 3 (n=32): pacijenti od 1 do 6 godina lečeni daptomicinom u dozi od 12 mg/kg ili SOC;

Primarni cilj studije DAP-PEDBAC-11-02 bio je procena bezbednosti intravenske primene daptomicina u odnosu na SOC antibiotike. Sekundarni ciljevi uključivali su: klinički ishod na osnovu kliničkog odgovora prema slepoj proceni ocenjivača (uspeh [izlečenje, poboljšanje], neuspeh ili ne može se oceniti) prilikom dolaska zbog utvrđivanja izlečenja; i mikrobiološkog odgovora (uspeh, neuspeh, ne može se oceniti) na osnovu procene zaraznog patogena sa početka ispitivanja prilikom utvrđivanja izlečenja.

U studiji je bio lečen ukupno 81 ispitanik, uključujući 55 ispitanika koji su primili daptomicin i 26 ispitanika koji su primili standardnu terapiju. U studiju nisu bili uključeni pacijenti uzrasta od 1 do < 2 godine.

U svim populacijama stope kliničkog uspeha u grupi lečenoj daptomicina je bila slična kao u grupi lečenoj standardnom terapijom.

Sažeti prikaz kliničkog ishoda prema slepoj proceni ocenjivača pri utvrđivanju izlečenja:

	Klinički uspeh kod pedijatrijskih pacijenata sa bakterijemijom izazvanom bakterijom <i>S.Aureus</i>		
	Daptomicin n/N (%)	Poredbeni lek n/N (%)	% razlike
Modifikovana populacija predviđena za lečenje (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Mikrobiološki modifikovana populacija predviđena za lečenje (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Klinički ocenjiva populacija	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Mikrobiološki ishod kod utvrđivanja izlečenja infekcija uzrokovanih bakterijama MRSA ili MSSA u grupama lečenim daptomicinom i standardnom terapijom prikazan je u tabeli ispod (mMITT populacija).

Patogen	Mikrobiološka stopa uspeha kod pedijatrijskih pacijenata sa bakterijemijom izazvanom bakterijom <i>S.Aureus</i> n/N (%)	
	Daptomicin	Poredbeni lek
<i>Staphylococcus aureus</i> osetljiv na meticilin (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika daptomicina je obično linearna i vremenski nezavisna pri dozama od 4 do 12 mg/kg primenjenim kao pojedinačna dnevna doza putem 30-minutne intravenske infuzije zdravim odraslim dobrovoljcima u trajanju do 14 dana. Ravnotežne koncentracije postižu se sa trećom dnevnom dozom.

Daptomicin primenjen putem 2-minutne intravenske injekcije takođe pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi u odobrenom terapijskom opsegu doza od 4 do 6 mg/kg. Kod zdravih odraslih ispitanika nakon primene daptomicina putem 30-minutne intravenske infuzije ili putem 2-minutne intravenske injekcije dokazana je uporediva izloženost (PIK i C_{max}).

Studije na životinjama su pokazale da se daptomicin nakon oralne primene ne resorbuje u značajnoj meri.

Distribucija

Volumen distribucije daptomicina u stanju ravnoteže bio je kod zdravih odraslih ispitanika približno 0,1 L/kg i nije zavisio od doze. Studije distribucije u tkiva kod pacova pokazale su da daptomicin samo minimalno prolazi krvno-moždanu barijeru i placentnu barijeru posle pojedinačne doze i višestrukih doza.

Daptomicin se reverzibilno vezuje za proteine plazme kod ljudi, na način koji ne zavisi od koncentracije. Kod zdravih odraslih dobrovoljaca i kod odraslih pacijenata lečenih daptomicinom, uključujući i ispitanike sa oštećenjem funkcije bubrega, vezivanje za proteine je iznosilo u proseku oko 90%.

Biotransformacija

U *in vitro* studijama, daptomicin se nije metabolisao putem mikrozoma humane jetre. *In vitro* studije na humanim hepatocitima pokazale su da daptomicin ne inhibira, niti indukuje aktivnosti sledećih izoformi humanog citohroma P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Malo je verovatno da će daptomicin da inhibira ili da indukuje metabolizam lekova koji se metabolišu putem sistema P450.

Nakon infuzije 14C-daptomicina kod zdravih odraslih osoba, radioaktivnost u plazmi bila je slična koncentraciji određenoj mikrobiološkim testom. Neaktivni metaboliti su pronađeni u urinu, a određeni su razlikom ukupne radioaktivne koncentracije i mikrobiološki aktivne koncentracije. U zasebnoj studiji nisu nađeni metaboliti u plazmi, a u urinu je nađena manja količina tri oksidativna metabolita i jedno neodređeno jedinjenje. Mesto metabolizma nije utvrđeno.

Eliminacija

Daptomicin se primarno izlučuje putem bubrega. Istovremena primena probenecida i daptomicina nije imala uticaj na farmakokinetiku daptomicina kod ljudi, što ukazuje da je aktivna tubularna sekrecija daptomicina minimalna, ili je uopšte nema.

Nakon intravenske primene, klirens daptomicina iz plazme iznosi približno 7 do 9 mL/h/kg, a bubrežni klirens iznosi 4 do 7 mL/h/kg.

U studiji balansa mase korišćenjem radioaktivno obeleženog materijala, 78% primenjene doze se pojavilo u urinu, na osnovu ukupne radioaktivnosti, dok je u urinu izlučeno približno 50% doze u obliku nepromenjenog daptomicina. Oko 5% primenjenog radioaktivno obeleženog materijala izlučeno je fecesom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nakon intravenske primene pojedinačne doze daptomicina od 4 mg/kg tokom 30 minuta, srednja vrednost ukupnog klirensa daptomicina bila je približno 35% manja, a srednja vrednost $PIK_{0-\infty}$ bila je približno 58% veća kod starijih pacijenata (≥ 75 godina starosti) u poređenju sa vrednostima kod mladih zdravih ispitanika (18 do 30 godina starosti). Nije bilo razlike u vrednosti C_{max} . Zabeležene razlike su verovatno posledica fiziološkog smanjenja funkcije bubrega u gerijatrijskoj populaciji.

Nije potrebno prilagođavanje doze samo na osnovu godina starosti. Međutim, funkciju bubrega treba proceniti i smanjiti dozu ako postoje dokazi teškog oštećenja funkcije bubrega.

Deca i adolescenti (uzrasta od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika daptomicina kod pedijatrijskih ispitanika procenjivana je u 3 farmakokinetičke studije sa primenom pojedinačne doze. Nakon pojedinačne doze daptomicina od 4 mg/kg, ukupni klirens normalizovan prema telesnoj masi i poluvremenu eliminacije daptomicina kod adolescenata (uzrasta od 12-17 godina) sa Gram-pozitivnom infekcijom bili su slični onima kod odraslih pacijenata. Nakon pojedinačne doze daptomicina od 4 mg/kg, ukupni klirens daptomicina kod dece uzrasta od 7 do 11 godina sa Gram-pozitivnom infekcijom bio je veći nego kod adolescenata, dok je poluvreme eliminacije bilo kraće. Nakon pojedinačne doze daptomicina od 4, 8 ili 10 mg/kg, ukupni klirens i poluvreme eliminacije daptomicina kod dece uzrasta od 2 do 6 godina bili su slični pri različitim dozama; ukupni klirens bio je veći, a poluvreme eliminacije kraće nego kod adolescenata. Nakon pojedinačne doze daptomicina od 6 mg/kg, klirens i poluvreme eliminacije daptomicina kod dece uzrasta od 13 do 24 meseca bili su slični onima kod dece uzrasta od 2 do 6 godina koja su primila pojedinačnu dozu od 4-10 mg/kg. Rezultati ovih studija pokazuju da

je izloženost (PIK) kod pedijatrijskih pacijenata pri svim dozama generalno niža od one kod odraslih pacijenata pri uporedivim dozama.

Pedijatrijski pacijenti sa komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva

Studija faze 4 (DAP-PEDS-07-03) sprovedena je kako bi se procenile bezbednosti, efikasnosti i farmakokinetika daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do zaključno sa 17 godina) sa komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva uzrokovanih Gram-pozitivnim patogenima. Farmakokinetika daptomicina kod pacijenata u ovoj studiji sažeto je prikazana u Tabeli 2. Nakon primene višestrukih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim starosnim grupama nakon prilagođavanja doze na osnovu telesne mase i starosti. Izloženost u plazmi postignuta pri ovim dozama bila je u skladu sa onom postignutom u ispitivanju komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva kod odraslih (nakon doze od 4 mg/kg jednom dnevno kod odraslih).

Tabela 2 Srednja vrednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do 17 godina) sa komplikovanom infekcijom kože i mekih tkiva u studiji DAP-PEDS-07-03

Uzrast	12-17 godina (N=6)	7-11 godina (N=2) ^a	2-6 godina (N=7)	1 do <2 godine (N=30) ^b
Doza	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Trajanje infuzije	30 minuta	30 minuta	60 minuta	60 minuta
PIK0-24h (mikrogram×h/mL)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (mikrogram/mL)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Prividno t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (mL/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Vrednosti farmakokinetičkih parametara procenjene nekompartmentalnom analizom.

^aPrijavljene pojedinačne vrednosti jer su farmakokinetički uzorci dobijeni od samo dva pacijenta u ovoj starosnoj grupi da bi se omogućila farmakokinetička analiza; PIK, prividno t_{1/2} i CL/wt mogli su biti određeni samo kod jednog od ta dva pacijenta.

^bFarmakokinetička analiza sprovedena na objedinjenom farmakokinetičkom profilu sa srednjim vrednostima koncentracija kod svih ispitanika u svakoj vremenskoj tački.

Pedijatrijski pacijenti sa bakterijemijom izazvanom bakterijom S. aureus (SAB)

Studija faze 4 (DAP-PEDBAC-11-02) bila je sprovedena radi procene bezbednosti, efikasnosti i farmakokinetike daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do zaključno sa 17 godina) sa bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus*. Farmakokinetika daptomicina kod pacijenata u ovoj studiji sažeto je prikazana u Tabeli 3. Nakon primene višestrukih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim starosnim grupama nakon prilagođavanja doze na osnovu telesne mase i uzrasta. Izloženost u plazmi postignuta pri ovim dozama bila je u skladu sa onom postignutoj u studiji bakterijemije izazvane bakterijom *S. aureus* kod odraslih (nakon doze od 6 mg/kg jednom dnevno kod odraslih).

Tabela 3 Srednja vrednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do 17 godina) sa bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus* u studiji DAP-PEDBAC-11-02

Uzrast	12-17 godina (N=13)	7-11 godina (N=19)	1-6 godina (N=19)*
Doza	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Trajanje infuzije	30 minuta	30 minuta	60 minuta
PIK0-24h (mikrograma×h/mL)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (mikrograma /mL)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Prividno t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt (mL/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Vrednosti farmakokinetičkih parametara procenjene pomoću modela sa retko prikupljenim farmakokinetičkim uzorcima od pojedinih pacijenata u studiji.

*Srednja vrednost (standardna devijacija) izračunata za pacijente uzrasta od 2 do 6 godina, jer u studiju nisu bili uključeni pacijenti uzrasta od 1 do < 2 godine. Simulacija korištenjem modela populacione farmakokinetike pokazala je da bi vrednost PIKss (površina ispod krive koja prikazuje odnos koncentracija – vreme u stanju ravnoteže) daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do < 2 godine koji bi primali 12 mg/kg na dan bila slična kao vrednost koja je zabeležena kod odraslih pacijenata koji su primali 6 mg/kg na dan.

Gojaznost

U odnosu na ispitanike koji nisu gojazni, sistemska izloženost daptomicinu merena pomoću vrednosti PIK, bila je za oko 28% veća kod umereno gojaznih ispitanika (indeks telesne mase 25-40 kg/m²) i za 42% veća kod ekstremno gojaznih ispitanika (indeks telesne mase > 40 kg/m²). Ipak, smatra se da prilagođavanje doze nije potrebno samo na osnovu gojaznosti.

Pol

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici daptomicina u odnosu na pol.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primene pojedinačne intravenske doze daptomicina od 4 mg/kg ili 6 mg/kg tokom perioda od 30 minuta odraslim ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, ukupni klirens (CL) daptomicina se smanjio, a sistemska izloženost (PIK) se povećala kako se bubrežna funkcija (klirens kreatinina) smanjivala.

Na osnovu farmakokinetičkih podataka i modela, tokom prvog dana nakon primene daptomicina u dozi od 6 mg/kg odraslim pacijentima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, vrednost PIK bila je 2 puta veća u poređenju sa odraslim pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom koji su primili istu dozu. Drugog dana, nakon primene doze od 6 mg/kg odraslim pacijentima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, vrednost PIK daptomicina bila je približno 1,3 puta veća u odnosu na vrednost PIK zapaženu nakon primene druge doze od 6 mg/kg odraslim pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom. Na osnovu toga, preporučuje se da se odraslim pacijentima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi daptomicin primenjuje jednom na svakih 48 sati u preporučenoj dozi za određenu vrstu infekcije koja se leči (videti odeljak 4.2).

Režim doziranja daptomicina kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase B oštećenja funkcije jetre), nakon primene pojedinačne doze od 4 mg/kg, farmakokinetika daptomicina se nije promenila u poređenju sa farmakokinetikom kod odgovarajućih zdravih dobrovoljaca istog pola, starosti i telesne mase. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu pri primeni daptomicina. Farmakokinetika daptomicina kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase C) nije procenjena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Primena daptomicina bila je povezana sa minimalnim do blagim degenerativnim/regenerativnim promenama u skeletnim mišićima kod pacova i pasa. Mikroskopske promene skeletnih mišića bile su minimalne (približno 0,05% zahvaćenih miofibrila) a pri većim dozama bile su praćene povećanjima vrednosti CPK. Nisu uočene fibroza ni rabdomioliza. Zavisno od trajanja studije, svi efekti na mišiće, uključujući i mikroskopske promene, bili su potpuno reverzibilni unutar 1-3 meseca po prestanku primene. U glatkim mišićima i srčanom mišiću nisu uočene nikakve funkcionalne ni patološke promene.

LOEL vrednost (engl. *Lowest Observed Effect Level*) za miopatiju kod pacova i pasa javila se pri nivoima izloženosti od 0,8 do 2,3 puta većim od terapijskih nivoa kod ljudi u dozi od 6 mg/kg (30-minutna intravenska infuzija) za pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. S obzirom da je farmakokinetika uporediva (videti odeljak 5.2), bezbednosne margine za oba načina primene su veoma slične.

Studija na psima je pokazala da je miopatija skeletnih mišića redukovana nakon primene jednom dnevno u poređenju sa frakcionisanim doziranjem pri istoj ukupnoj dnevnoj dozi, što ukazuje na to da su efekti vezani za miopatiju kod životinja bili primarno povezani sa vremenskim razmakom između doziranja.

Efekti na periferne nerve uočeni su pri većim dozama od doza koje su povezane sa efektima na skeletne mišiće kod odraslih pacova i pasa, i prvenstveno su bili povezani sa C_{max} u plazmi. Promene perifernih nerava bile su okarakterisane minimalnom do blagom degeneracijom aksona i često su bile praćene funkcionalnim promenama. I mikroskopski i funkcionalni efekti potpuno su nestali unutar 6 meseci nakon prestanka doziranja. Bezbednosne granice za efekte na periferne nerve kod pacova i pasa su 8 puta, odnosno 6 puta veće, na osnovu poređenja vrednosti C_{max} koja se postiže pri NOEL (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL), sa C_{max} koji se postiže pri primeni doze od 6mg/kg jednom dnevno putem 30-minutne intravenske infuzije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Nalazi *in vitro* i nekih *in vivo* studija osmišljenih da se ispita mehanizam miotoksičnosti daptomicina ukazuju na to da je meta toksičnog delovanja plazma membrana diferenciranih mišićnih ćelija koje se spontano kontrahuju. Nije određeno na koju specifičnu strukturu površine ćelije daptomicin direktno deluje. Takođe je uočen gubitak/oštećenje mitohondrija; međutim, uloga i značaj ovog nalaza u sveukupnoj patologiji su nepoznati. Ovaj nalaz nije povezan sa efektom na mišićnu kontrakciju.

Za razliku od odraslih pasa, mladunci pasa su osetljiviji na lezije perifernih nerava u poređenju sa miopatijom skeletnih mišića. Kod mladunaca pasa razvile su se lezije na perifernim i spinalnim nervima pri dozama nižim od onih povezanih sa toksičnim efektima na skeletne mišiće.

Kod neonatalne štenadi daptomicin je uzrokovao naglašene kliničke znakove trzanja mišića, ukočenosti mišića u udovima i ograničene mogućnosti korišćenja udova, što je dovelo do smanjenja telesne mase i celokupnog telesnog stanja pri dozama od ≥ 50 mg/kg/dan i zahtevalo je prevremeni prekid lečenja u tim doznim grupama. Pri nižim dozama (25 mg/kg/dan), blagi i reverzibilni klinički znakovi trzanja mišića i jedan slučaj ukočenosti mišića bili su uočeni bez ikakvih uticaja na telesnu masu. Nije bilo histopatološke korelacije u tkivu perifernog i centralnog nervnog sistema, ili u skeletnim mišićima pri bilo kojoj dozi, pa su stoga mehanizam i klinički značaj tih štetnih kliničkih znakova nepoznati.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti nije dalo dokaze o dejstvu na plodnost, embriofetalni ili postnatalni razvoj. Međutim, daptomicin može da prođe kroz placentu kod gravidnih ženki pacova (videti odeljak 5.2). Izlučivanje daptomicina u mleko životinja za vreme laktacije nije ispitivano.

Nisu sprovedene dugoročne studije karcinogenosti kod glodara. Daptomicin nije bio mutagen ni klastogen u seriji *in vivo* i *in vitro* testova genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Daptomicin Accord nije ni fizički, ni hemijski kompatibilan sa rastvorima koji sadrže glukozu. Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Nakon rekonstitucije: dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rekonstituisanog rastvora u bočici 12 sati na 25°C, i do 48 sati na 2°C – 8°C. Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora u infuzionim kesama 12 sati na 25°C ili 24 sata na 2°C – 8°C za sledeće koncentracije: 2,5 mg/mL, 10 mg/mL i 20 mg/mL.

Za 30-minutnu intravensku infuziju ukupno vreme čuvanja (rekonstituisanog rastvora u bočici i razblaženog rastvora u infuzionoj kesi; videti odeljak 6.6) na 25°C ne sme prelaziti 12 sati (ili 24 sata na temperaturi 2°C – 8°C).

Za 2-minutnu intravensku injekciju, vreme čuvanja rekonstituisanog rastvora u bočici (videti odeljak 6.6) na 25°C ne sme prelaziti 12 sati (ili 48 sati na temperaturi 2°C – 8°C).

Međutim, sa mikrobiološkog stanovišta lek treba primeniti odmah. Lek ne sadrži konzervanse niti bakteriostatike. Ako se ne primeni odmah, vreme čuvanja je odgovornost korisnika i normalno ne sme biti duže od 24 sata na temperaturi 2°C – 8°C, osim ako se rekonstituisanje/razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi 2°C - 8°C).

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Daptomicin Accord 350 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Bezbojna staklena bočica (staklo tip I) za jednokratnu upotrebu, zapremine 20 mL sa čepom od bromobutil gume sive boje i aluminijumskim prstenom sa žutom plastičnom „flip-off“ kapicom.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kod odraslih pacijenata, daptomicin se može primeniti intravenski u vidu infuzije tokom 30 minuta ili u vidu injekcije tokom 2 minuta. Daptomicin se ne sme primeniti putem 2-minutne injekcije pedijatrijskim pacijentima. Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 7 do 17 godina treba da primaju daptomicin putem infuzije tokom 30 minuta. Kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primeniti tokom 60 minuta (videti odeljke 4.2 i 5.2). Priprema rastvora za infuziju zahteva dodatni korak razblaživanja kako je detaljno opisano u nastavku.

Lek Daptomicin Accord kada se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 30 ili 60 minuta

Lek Daptomicin Accord 350 mg prašak za infuziju u koncentraciji od 50 mg/mL dobija se rekonstituisanjem liofilizovanog praška sa 7 mL rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju.

Liofilizovanom leku je potrebno približno 20 minuta da se rastvori. Potpuno rekonstituisani rastvor će biti bistar, i može imati nekoliko malih mehurića ili penu oko ivice bočice.

Daptomicin Accord 350 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Za pripremu leka Daptomicin Accord za intravensku infuziju, molimo Vas da se pridržavate sledećih uputstava:

Aseptična tehnika se mora koristiti sve vreme za rekonstituisanje ili razblaživanje liofilizovanog leka Daptomicin Accord.

Za rekonstituisanje:

1. Polipropilenski *flip off* poklopac treba skinuti i otkriti centralni deo gumenog zatvarača. Obrišite vrh gumenog čepa tupferom natopljenim alkoholom ili drugim antiseptičnim rastvorom i ostavite da se osuši. Nakon brisanja nemojte dodirivati gumeni čep niti dozvoliti da čep dodirne bilo koju drugu površinu. Izvucite 7 mL rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije u špric koristeći sterilnu transfer iglu prečnika 21G ili manje, ili uređaj bez igle, i polako ubrizgajte kroz centar gumenog zatvarača u bočicu, sa iglom usmerenom na zid bočice.

2. Bočicu treba blago rotirati da se obezbedi potpuno vlaženje leka, a zatim ostaviti da odstoji 10 minuta.
3. Konačno, bočicu treba nežno rotirati/vrteti nekoliko minuta koliko je potrebno da se dobije bistar rekonstituisani rastvor. Treba izbegavati snažno mućkanje/uzburkanost da se spreči pojava pene u leku.
4. Rekonstituisani rastvor treba pažljivo pregledati da se potvrdi da je lek rastvoren i vizuelno potvrditi odsustvo čestica pre nego što se upotrebi. Boja rekonstituisanog rastvora leka Daptomicin Accord može da se kreće od bleđožute do svetlosmeđe.
5. Rekonstituisani rastvor zatim treba razblažiti rastvorom natrijum hloridom 9 mg/mL (0,9%) (tipični volumen 50 mL).

Za razblaživanje:

1. Polako uklonite odgovarajuću rekonstituisanu tečnost (50 mg daptomicina/mL) iz bočice pomoću nove sterilne igle prečnika 21G ili manje prevrtanjem bočice da bi se rastvor odvodio prema čepu. Pomoću šprica ubacite iglu u izvrnutu bočicu. Držeći bočicu izvrnutom, postavite vrh igle na samo dno rastvora u bočici kada uvlačite rastvor u špric. Pre nego što izvadite iglu iz bočice, povucite klip sve do kraja cevi šprica da biste uklonili potreban rastvor iz izvrnute bočice.
2. Izbacite vazduh, velike mehuriće i sav višak rastvora da biste dobili potrebnu dozu.
3. Prenesite potrebnu rekonstituisanu dozu u 50 mL rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%).
4. Rekonstituisani i razblaženi rastvor zatim treba dati intravenski u vidu 30-minutne ili 60-minutne infuzije, kao što je opisano u odeljku 4.2.

Sledeći lekovi su se pokazali kompatibilnim da se dodaju u rastvor za infuziju leka Daptomicin Accord: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Daptomicin Accord kada se daje kao 2-minutna intravenska injekcija (samo odrasli pacijenti)

Voda se ne sme koristiti za rekonstituisanje leka Daptomicin Accord za intravensku injekciju. Daptomicin Accord treba rekonstituisati samo rastvorom natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%).

Daptomicin Accord 350 mg prašak za injekciju u koncentraciji od 50 mg/mL dobija se rekonstituisanjem liofilizovanog praška sa 7 mL rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije.

Liofilizovanom leku je potrebno približno 20 minuta da se rastvori. Potpuno rekonstituisani rastvor će biti bistar, i može imati nekoliko malih mehurića ili penu oko ivice bočice.

Daptomicin Accord 350 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Za pripremu leka Daptomicin Accord za intravensku injekciju, molimo Vas da se pridržavate sledećih uputstava:

Aseptična tehnika se mora koristiti sve vreme za rekonstituisanje liofilizovanog leka Daptomicin Accord.

1. Polipropilenski *flip off* poklopac treba skinuti i otkriti centralni deo gumenog zatvarača. Obrišite vrh gumenog čepa tupferom natopljenim alkoholom ili drugim antiseptičnim rastvorom i ostavite da se osuši. Nakon brisanja nemojte dodirivati gumeni čep niti dozvoliti da čep dodirne bilo koju drugu površinu. Izvucite 7 mL natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) rastvora za injekcije u špric koristeći sterilnu transfer iglu prečnika 21G ili manje, ili uređaj bez igle, i polako ubrizgati kroz centar gumenog zatvarača u bočicu, sa iglom usmerenom na zid bočice.
2. Bočicu treba blago rotirati da se obezbedi potpuno vlaženje leka, a onda ostaviti da odstoji 10 minuta.
3. Konačno, bočicu treba nežno rotirati/vrteti nekoliko minuta koliko je potrebno da se dobije bistar rekonstituisani rastvor. Treba izbegavati snažno mućkanje/uzburkanost da se spreči pojava pene u leku.
4. Rekonstituisani rastvor treba pažljivo pregledati da se potvrdi da je lek rastvoren i vizuelno potvrditi odsustvo čestica pre nego što se upotrebi. Boja rekonstituisanog rastvora leka Daptomicin Accord može da se kreće od bleđožute do svetlosmeđe.

5. Polako uklonite odgovarajuću rekonstituisanu tečnost (50 mg daptomicina/mL) iz bočice pomoću nove sterilne igle prečnika 21G ili manje.
6. Obrnite bočicu da bi se rastvor spustio prema zatvaraču. Uzmite novi špric, i ubacite iglu u tako izvrnutu bočicu. Držeći bočicu u izvrnutom položaju, postavite vrh igle na samo dno rastvora u bočici kada uvlačite rastvor u špric. Pre vađenja igle iz bočice, povucite klip unazad skroz do kraja tela šprica da biste izvukli sav rastvor iz izvrnute bočice.
7. Iglu zamenite novom iglom za intravensku injekciju.
8. Izbacite vazduh, velike mehuriće i sav višak rastvora da biste dobili potrebnu dozu.
9. Rekonstituisani rastvor tada treba dati polako u intravenskoj injekciji tokom 2 minuta, kao što je opisano u odeljku 4.2.

Bočice leka Daptomicin Accord su samo za jednokratnu upotrebu.

Sa mikrobiološkog stanovišta, ovaj lek treba da se upotrebi odmah nakon rekonstituisanja (videti odeljak 6.3).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O.
Bore Stankovića 2, 11030 Beograd, Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA