

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Daptomicin Zentiva[®], 350 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Daptomicin Zentiva[®], 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: daptomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daptomicin Zentiva, 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%), jedan mililitar rastvora sadrži 50 mg daptomicina.

Daptomicin Zentiva, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 500 mg daptomicina.

Nakon rekonstitucije praška za rastvor za injekciju/infuziju sa 10 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), jedan 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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Daptomicin Zentiva 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 osetljivost mikroorganizma na primenu antibakterijskih lekova 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 mešovutih infekcija kod kojih se sumnja na Gram-negativne i/ili na određene vrste anaerobnih bakterija, lek Daptomicin Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva se primenjuje intravenski u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida (videti odeljak 6.6).

Lek Daptomicin Zentiva 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 navedene u Tabeli), 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 lečenje, bubrežna funkcija i vrednost 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)	≥ 30 mL/min	4 mg/kg jednom dnevno	Videti odeljak 5.1
	< 30 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 <i>S.Aureus</i> (SAB)	≥ 30 mL/min	6 mg/kg jednom dnevno	Videti odeljak 5.1
	< 30 mL/min	6 mg/kg svakih 48h	(1, 2)
cSSTI = komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (engl. <i>complicated skin and soft tissue infections</i>, cSSTI); SAB = bakterijemija izazvana bakterijom <i>Staphylococcus aureus</i> (engl. <i>Staphylococcus aureus bacteraemia</i>, 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). Zbog toga je potreban oprez ako se daptomicin primenjuje kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba primenjivati preporučene doze, izuzev kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti prethodno 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 <i>S. aureus</i> ; (1) Minimalno trajanje lečenja daptomicinom kod 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 studiji sprovedenoj kod pedijatrijskih pacijenata sa 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 Zentiva se primenjuje intravenski u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida (videti odeljak 6.6).
Lek Daptomicin Zentiva 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).

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod godinu dana se ne sme primenjivati lek Daptomicin Zentiva zbog rizika od potencijalnih efekata na mišićni, neuromišićni i/ili nervni sistem (periferni i/ili centralni) koji su primećeni kod neonatalnih pasa (videti odeljak 5.3).

Način primene

Lek Daptomicin Zentiva se daje putem intravenske infuzije (videti odeljak 6.6) koja se primenjuje 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 Zentiva 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 Zentiva 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 na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uopšteno

Ako je žarište infekcije utvrđeno nakon početka lečenja daptomicinom, a ne radi se o komplikovanoj infekciji kože i mekih tkiva niti o desnostranom infektivnom endokarditisu, potrebno je uzeti u obzir uvođenje druge terapije antibakterijskim lekovima koja je dokazano efikasna u lečenju prisutne vrste infekcije (infekcija).

Anafilaksa/reakcije preosetljivosti

Pri primeni daptomicina prijavljene su anafilaksa/reakcije preosetljivosti. Ako se pojavi alergijska reakcija na daptomicin, treba prekinuti njegovu primenu i uvesti odgovarajuću terapiju.

Pneumonija

U kliničkim studijama je dokazano da daptomicin nije efikasan u lečenju pneumonije. Iz tog razloga, daptomicin nije indikovano za lečenje pneumonije.

Desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus*

Klinički podaci o primeni daptomicina u lečenju desnostranog infektivnog endokarditisa izazvanog bakterijom *Staphylococcus aureus* ograničeni su na 19 odraslih pacijenata (videti „Klinička efikasnost kod odraslih“ 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 ustanovljeni.

Efikasnost daptomicina kod pacijenata sa infekcijama veštačkih srčanih zalistaka ili sa levostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nije dokazana.

Infekcije dubokih tkiva

Kod pacijenata sa infekcijama dubokih tkiva potrebno je bez odlaganja izvršiti potrebnu hiruršku intervenciju (npr. debridman, odstranjivanje protetskih uređaja, hirurška intervencija zamene zaliska).

Infekcije izazvane bakterijama iz roda *Enterococcus*

Nema dovoljno podataka koji bi omogućili donošenje bilo kakvog zaključka u pogledu moguće kliničke efikasnosti daptomicina protiv infekcija izazvanih bakterijama iz roda *Enterococcus*, uključujući *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Pored toga, nije ustanovljen režim doziranja daptomicina koji bi mogao biti odgovarajući za lečenje enterokoknih infekcija, sa ili bez bakterijemije. Prijavljeni su neuspesi sa primenom daptomicina u lečenju enterokoknih infekcija koje su većinom bile praćene bakterijemijom. U nekim slučajevima je neuspešno lečenje bilo povezano sa pojavom mikroorganizama smanjene osetljivosti ili sa evidentnom rezistencijom na daptomicin (videti odeljak 5.1).

Neosetljivi (rezistentni) mikroorganizmi

Primena antimikrobnih lekova može pospešiti prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama. Ako se tokom terapije javi superinfekcija, potrebno je preduzeti odgovarajuće mere.

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridioides difficile*

Pri primeni daptomicina prijavljena je dijareja povezana sa bakterijom *Clostridioides difficile* (videti odeljak 4.8). Ako se posumnja ili potvrdi da je dijareja povezana sa bakterijom *Clostridioides difficile*, možda će biti potrebno da se prekine lečenje daptomicinom i da se uvede odgovarajuće klinički indikovano lečenje.

Uticaj leka na rezultate laboratorijskih testova

Primećeno je lažno produženje protrombinskog vremena (PV) i povećanje internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR) kada se određeni rekombinantni tromboplastinski reagensi koriste u testu (videti odeljak 4.5).

Vrednosti kreatin fosfokinaze i miopatija

Tokom terapije daptomicinom prijavljena su povećanja vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK; MM izoenzim) u plazmi, povezana sa bolovima u mišićima i/ili slabošću mišića, kao i slučajevi miozitisa, mioglobinemije i rabdomiolize (videti odeljke 4.5, 4.8 i 5.3). U kliničkim studijama, izrazito povećanje vrednosti CPK u plazmi do > 5 puta od gornje granice normale (GGN) bez mišićnih simptoma, je bilo češće kod pacijenata koji su lečeni daptomicinom (1,9%) nego kod onih koji su primali poredbene lekove (0,5%). Zbog toga se preporučuje:

- Kod svih pacijenata treba određivati vrednosti CPK u plazmi pre početka terapije i u pravilnim vremenskim intervalima tokom terapije (najmanje jednom nedeljno).
- Kod pacijenata sa povećanim rizikom od razvoja miopatije vrednost CPK treba češće kontrolisati (npr. svaka 2-3 dana najmanje tokom prve dve nedelje lečenja). Na primer, kod pacijenata sa bilo kojim stepenom oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min; videti odeljak 4.2), uključujući i one na hemodijalizi ili na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, i kod pacijenata koji uzimaju druge lekove za koje se zna da su povezani sa pojavom miopatije (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze, fibrati i ciklosporin).
- Kod pacijenata sa početnom vrednošću CPK 5 puta većom od gornje granice normale ne može se isključiti povećan rizik od naknadnog povećanja tokom terapije daptomicinom. To je potrebno uzeti u obzir pri uvođenju terapije daptomicinom, a ako se daptomicin daje, te pacijente treba kontrolisati češće od jednom nedeljno.
- Daptomicin se ne sme primenjivati kod pacijenata koji uzimaju druge lekove za koje se zna da su povezani sa miopatijom, osim ako se ne smatra da korist za pacijenta prevazilazi rizik.
- Pacijente dok su na terapiji treba redovno procenjivati radi moguće pojave bilo kog znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju.
- Kod svakog pacijenta kod koga se pojavi neobjašnjivi bol, osetljivost, slabost ili grčevi mišića, potrebno je kontrolisati vrednost CPK na svaka 2 dana. Primenu daptomicina treba prekinuti ako postoje neobjašnjivi mišićni simptomi, a vrednost CPK se poveća više od 5 puta od gornje granice normale.

Periferna neuropatija

Pacijente kod kojih se tokom terapije daptomicinom pojave znakovi ili simptomi koji bi mogli ukazivati na perifernu neuropatiju treba pregledati i razmotriti prestanak primene daptomicina (videti odeljke 4.8 i 5.3).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim pacijentima mlađim od jedne godine ne sme se davati daptomicin zbog rizika od potencijalnih uticaja na mišićni, neuromišićni i/ili nervni sistem (periferni i/ili centralni) koji su bili zapaženi kod novorođenih pasa (videti odeljak 5.3).

Eozinofilna pneumonija

Eozinofilna pneumonija je prijavljena kod pacijenata koji su primali daptomicin (videti odeljak 4.8). U većini prijavljenih slučajeva povezanih sa daptomicinom, kod pacijenata se pojavila povišena telesna temperatura, dispneja sa hipoksičnom respiratornom insuficijencijom i difuzni plućni infiltrati ili organizovana pneumonija. Većina slučajeva se javila nakon više od 2 nedelje lečenja daptomicinom, a do poboljšanja je došlo nakon prekida lečenja daptomicinom i uvođenja terapije steroidima. Nakon ponovnog uvođenja leka prijavljena je ponovna pojava eozinofilne pneumonije. Pacijente kod kojih se razviju ovi znakovi i simptomi dok se leče daptomicinom treba podvrgnuti hitnoj medicinskoj proceni uključujući, ako je potrebno, bronhoalveolarnu lavazu kako bi se isključili drugi uzroci (npr. bakterijska infekcija, gljivična infekcija, paraziti, drugi lekovi). Potrebno je odmah prekinuti lečenje daptomicinom i započeti lečenje sistemskim steroidima kada je to odgovarajuće.

Teške neželjene reakcije na koži

Pri primeni daptomicina prijavljene su teške neželjene reakcije na koži, uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćenosti sluzokože (*Stevens-Johnson-ov sindrom* (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne (videti odeljak 4.8). U vreme propisivanja leka pacijente je potrebno posavetovati o znacima i simptomima teških reakcija na koži i potrebno ih je pažljivo nadgledati. Ako se pojave znaci i simptomi koji upućuju na ove reakcije, primenu daptomicina treba odmah prekinuti i razmotriti drugu terapiju. Ako je pacijent razvio tešku neželjenu reakciju na koži tokom primene daptomicina, kod tog pacijenta se ni u jednom trenutku ne sme ponovo započeti lečenje daptomicinom.

Tubulointersticijalni nefritis

Tubulointersticijalni nefritis (engl. *tubulointerstitial nephritis*, TIN) je prijavljen pri primeni daptomicina u postmarketinškom periodu. Pacijente kod kojih se, dok primenjuju daptomicin, javi povišena telesna temperatura, osip, eozinofilija i/ili se pojavi novo, odnosno pogorša postojeće oštećenje funkcije bubrega, treba podvrgnuti medicinskoj proceni. Ako se sumnja na TIN, potrebno je odmah prekinuti primenu daptomicina i primeniti odgovarajuću terapiju i/ili mere.

Oštećenje funkcije bubrega

Tokom lečenja daptomicinom prijavljeno je oštećenje funkcije bubrega. Teško oštećenje funkcije bubrega može i samo po sebi stvoriti sklonost ka povećanjima koncentracije daptomicina, što bi moglo povećati rizik od razvoja miopatije (videti prethodno navedeno).

Potrebno je prilagoditi interval doziranja daptomicina kod odraslih pacijenata čiji je klirens kreatinina < 30 mL/min (videti odeljke 4.2 i 4.5). Bezbednost i efikasnost prilagođavanja intervala doziranja nisu procenjivani u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima pa se preporuke uglavnom zasnivaju na podacima dobijenim iz rezultata farmakokinetičkih modela. Daptomicin se kod takvih pacijenata sme primenjivati samo kada se smatra da očekivana klinička korist prevazilazi potencijalni rizik.

Savetuje se oprez pri primeni daptomicina kod pacijenata koji pre početka lečenja daptomicinom već imaju neki stepen oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min). Savetuje se redovno praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 5.2)

Pored toga, tokom istovremene primene potencijalno nefrotoksičnih lekova savetuje se redovno praćenje funkcije bubrega, bez obzira na prethodno stanje funkcije bubrega pacijenta (videti odeljak 4.5).

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

Gojaznost

Kod gojaznih ispitanika sa indeksom telesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) > 40 kg/m² i klirensom kreatinina > 70 mL/min, vrednost $PIK_{0-\infty}$ daptomicina je bila značajno povećana (srednja vrednost povećanja je iznosila 42%) u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom ispitanika koji nisu bili gojazni. Postoje ograničene informacije o bezbednosti i efikasnosti primene daptomicina kod veoma gojaznih osoba pa se zbog toga preporučuje oprez. Za sada, međutim, nema dokaza da je potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Citohrom P450 (CYP450) posreduje u maloj meri ili uopšte ne posreduje u metabolizmu daptomicina. Malo je verovatno da će daptomicin inhibirati ili indukovati metabolizam lekova koji se metabolišu putem sistema P450.

Sprovedene su studije interakcije daptomicina sa aztreonamom, tobramicinom, varfarinom i probenecidom. Daptomicin nije uticao na farmakokinetiku varfarina i probenecida, niti su ti lekovi uticali na farmakokinetiku daptomicina. Aztreonam nije značajno promenio farmakokinetiku daptomicina.

Iako su uočene male promene u farmakokinetici daptomicina i tobramicina kod istovremene primene intravenske infuzije tokom perioda od 30 minuta, pri čemu je daptomicin primenjen u dozi od 2 mg/kg, te promene nisu bile statistički značajne. Nisu poznate interakcije daptomicina i tobramicina pri primeni daptomicina u odobrenoj dozi. Potreban je oprez kada se daptomicin primenjuje istovremeno sa tobramicinom.

Iskustvo sa istovremenom primenom daptomicina i varfarina je ograničeno. Nisu sprovedene studije istovremene primene daptomicina i drugih antikoagulanasa osim varfarina. Kod pacijenata koji primaju daptomicin i varfarin potrebno je pratiti antikoagulantnu aktivnost tokom prvih nekoliko dana nakon uvođenja terapije daptomicinom.

Postoji ograničeno iskustvo u pogledu istovremene primene daptomicina sa drugim lekovima koji mogu izazvati miopatiju (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze). Međutim, kod odraslih pacijenata koji su uzimali jedan od tih lekova istovremeno sa daptomicinom javili su se neki slučajevi izraženog povećanja vrednosti CPK i slučajevi rabdomiolize. Preporučuje se da se primena drugih lekova povezanih sa miopatijom, ako je moguće, privremeno prekine tokom lečenja daptomicinom, osim ako korist od istovremene primene ne prevazilazi rizik. Ako se istovremena primena ne može izbeći, vrednosti CPK treba određivati češće od jednom nedeljno i pacijente treba pažljivo pratiti radi pojave bilo kog znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju. Videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.3.

Daptomicin se primarno uklanja bubrežnom filtracijom tako da se njegova koncentracija u plazmi može povećati pri istovremenoj primeni sa lekovima koji smanjuju bubrežnu filtraciju (npr. NSAIL i COX-2 inhibitori). Pored toga, pri istovremenoj primeni postoji i mogućnost pojave farmakodinamske interakcije zbog dodatnih efekata na bubrege. Zbog toga se savetuje oprez pri istovremenoj primeni daptomicina sa bilo kojim lekom za koji se zna da smanjuje bubrežnu filtraciju.

Tokom postmarketinškog praćenja, prijavljeni su slučajevi interferencije između daptomicina i određenih reagenasa koji se koriste za određivanje protrombinskog vremena/internacionalnog normalizovanog odnosa (PV/INR). Ta interferencija je dovela do lažnog produženja PV i povećanja INR vrednosti. Ako se kod pacijenata koji primaju daptomicin zapaze neobjašnjiva odstupanja od normalnih vrednosti PV/INR, potrebno je razmotriti moguću *in vitro* interakciju sa laboratorijskim ispitivanjem. Mogućnost dobijanja pogrešnih rezultata može se smanjiti tako da se uzorci za određivanje PV ili INR vrednosti uzmu u vreme kada su koncentracije daptomicina u plazmi najmanje (videti odeljak 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primeni daptomicina u trudnoći. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Lek Daptomicin Zentiva se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim ako je potpuno jasno da je to neophodno, odnosno samo ako očekivana korist prevazilazi mogući rizik.

Dojenje

Tokom ispitivanja pojedinačnog slučaja kod ljudi, daptomicin je primenjivan intravenski svakodnevno tokom 28 dana u dozi od 500 mg/dan kod dojilje, a 27. dana su prikupljeni uzorci izdojenog mleka pacijentkinje tokom perioda od 24 sata. Najveća izmerena koncentracija daptomicina u majčinom mleku iznosila je 0,045 mikrograma/mL, što predstavlja malu koncentraciju. Zbog toga, dok se ne bude raspolagalo većim brojem podataka, dojenje treba prekinuti ako se lek Daptomicin Zentiva primenjuje kod dojilja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o uticaju daptomicina na plodnost. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na plodnost (videti odeljak 5.3)

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Na osnovu prijavljenih neželjenih reakcija na lek, smatra se da je malo verovatno da bi daptomicin uticao na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama daptomicin je primalo 2011 odraslih ispitanika. U tim ispitivanjima, dnevnu dozu od 4 mg/kg primao je 1221 ispitanik, od toga 1108 pacijenata i 113 zdravih dobrovoljaca; dnevnu dozu od 6 mg/kg primalo je 460 ispitanika, od toga 304 pacijenata i 156 zdravih dobrovoljaca. U pedijatrijskim studijama, od 372 pacijenta koji su primali daptomicin, 61 pacijent je primio jednu dozu, a 311 pacijenata je primalo terapijski režim za komplikovanu infekciju kože i mekih tkiva ili bakterijemiju izazvanu bakterijom *S. aureus* (dnevne doze su se kretale u rasponu od 4 mg/kg do 12 mg/kg). Neželjene reakcije (za koje je istraživač smatrao da su možda, verovatno ili sigurno povezane sa lekom) bile su prijavljene sa sličnom učestalošću za daptomicin i za režime sa poredbenim lekovima.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (učestalost: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) su: gljivične infekcije, infekcija urinarnog sistema, infekcija kandidom, anemija, anksioznost, nesanic, vrtoglavica, glavobolja, hipertenzija, hipotenzija, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja, flatulencija, nadutost i distenzija stomaka, odstupanja u parametrima testova funkcije jetre (povećanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)), osip, pruritus, bol u ekstremitetima, povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu (CPK), reakcije na mestu primene infuzije, pireksija, astenija.

Manje često prijavljivane, ali ozbiljnije neželjene reakcije, uključuju reakcije preosetljivosti, eozinofilnu pneumoniju (koja se povremeno manifestuje kao organizovana pneumonija), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem i rabdomiolizu.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom lečenja i tokom praćenja sa učestalošću koja je definisana kao veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije iz kliničkih studija i postmarketinških prijava

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Često: Povremeno: Nepoznato*:	Gljivične infekcije, infekcija urinarnog sistema, infekcija kandidom Fungemija Dijareja povezana sa bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> **
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često: Povremeno: Retko: Nepoznato*:	Anemija Trombocitemija, eozinofilija, povećanje vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR), leukocitoza Produženje protrombinskog vremena (PV) Trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato*:	Preosetljivost**, koja se manifestovala izolovanim spontanim prijavama koje su uključivale, ali nisu bile ograničene na angioedem, plućnu eozinofiliju, osećaj orofaringealnog oticanja, anafilaksu**, reakcije na infuziju koje uključuju sledeće simptome: tahikardiju, zviždanje u grudima, pireksiju, drhtavicu, sistemska pojava naleta crvenila, vrtoglavicu, sinkopu i metalni ukus u ustima
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno:	Smanjen apetit, hiperglikemija, poremećaj koncentracije elektrolita
Psihijatrijski poremećaji	Često:	Anksioznost, nesanica
Poremećaji nervnog sistema	Često: Povremeno: Nepoznato*:	Vrtoglavica, glavobolja Parestezija, poremećaj ukusa, tremor, iritacija oka Periferna neuropatija**
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno:	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Povremeno:	Supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Vaskularni poremećaji	Često: Povremeno:	Hipertenzija, hipotenzija Naleti crvenila
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznato*:	Eozinofilna pneumonija ¹ **, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Često: Povremeno:	Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja, flatulencija, nadutost i distenzija stomaka Dispepsija, glositis
Hepatobilijarni poremećaji	Često: Retko:	Odstupanja u parametrima testova funkcije jetre ² (povećanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)) Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: Povremeno: Nepoznato*:	Osip, pruritis Urtikarija Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (engl. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP), reakcija na lek sa eozinofilijom i

		sistemske simptome (DRESS)**, vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćenosti sluzokože (SJS ili TEN)**
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i> <i>Nepoznato*</i>	Bol u ekstremitetima, povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu (CPK) ² Miozitis, povećane vrednosti mioglobina, slabost mišića, bol u mišićima, artralgiya, povećana vrednost laktat dehidrogenaze u serumu (LDH), grčevi u mišićima Rabdomioliza ^{3**}
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Povremeno:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Oštećenje funkcije bubrega, uključujući otkazivanje bubrega i insuficijenciju bubrega, povećana vrednost kreatinina u serumu Tubulointersticijalni nefritis (TIN)**
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<i>Povremeno:</i>	Vaginitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Često:</i> <i>Povremeno:</i>	Reakcije na mestu primene infuzije, pireksija, astenija Umor, bol

* Na osnovu postmarketinških izveštaja. Budući da se radi o spontano prijavljenim neželjenim reakcijama populacije neodređene veličine, njihovu učestalost nije moguće pouzdano proceniti pa se zbog toga definiše kao nepoznata.

** Videti odeljak 4.4.

¹ Iako tačna incidenca eozinofilne pneumonije povezane sa daptomicinom nije poznata, do sada je stopa prijavljivanja spontanih izveštaja bila veoma mala (< 1/10000).

² U nekim slučajevima miopatije koji su uključivali povećanu vrednost CPK i mišićne simptome, pacijenti su takođe imali i povećane vrednosti transaminaza. Povećane vrednosti transaminaza su verovatno bile povezane sa dejstvom na skeletne mišiće. Povećanje vrednosti transaminaza bilo je većinom od 1. – 3. stepena toksičnosti i povuklo se nakon prestanka primene leka.

³ Kod pacijenata kod kojih su bili dostupni klinički podaci za procenu, u približno 50% slučajeva rabdomioliza se javila kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega, ili kod onih koji su istovremeno primali lekove za koje se zna da izazivaju rabdomiolizu.

Bezbednosni podaci za primenu daptomicina putem 2-minutne intravenske injekcije su izvedeni iz dve farmakokinetičke studije kod zdravih odraslih dobrovoljaca. Na osnovu rezultata tih studija, oba načina primene daptomicina, 2-minutna intravenska injekcija i 30-minutna intravenska infuzija, imali su sličan bezbednosni profil i profil podnošljivosti. Nije bilo značajne razlike u lokalnoj podnošljivosti niti u 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 preporučuju se suportivne mere. Daptomicin se iz tela sporo uklanja hemodijalizom (približno 15% primenjene doze ukloni se tokom 4 sata) ili peritonealnom dijalizom (približno 11% primenjene doze ukloni se tokom 48 sati).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, ostali antibakterijski lekovi

ATC šifra: J01XX09

Mehanizam delovanja

Daptomicin je ciklični prirodni lipopeptid koji ostvaruje dejstvo 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, zavisno od koncentracije, baktericidno dejstvo prema Gram-pozitivnim organizmima *in vitro* i na 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 razjašnjen(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 korist 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 mikroorganizmi

* 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 syndrome*, SIRS). Najčešća vrsta infekcije koja je lečena bila je infekcija rane (38% pacijenata), dok je 21% imalo velike 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 u nastavku.

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 u prethodnom tekstu “Mehanizmi rezistencije”). 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 primene 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 uzrasne grupe i primali su doze, u zavisnosti od uzrasta, jednom dnevno tokom perioda do 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 standardnom 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 standardom 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 u nastavku; 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 primene 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 uzrasta od 12 do 17 godina lečeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC kao poredbenim lekom;
- Uzrasna grupa 2 (n=28): pacijenti uzrasta od 7 do 11 godina lečeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Uzrasna grupa 3 (n=32): pacijenti uzrasta 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 ocene 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 sa daptomicinom 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	Poredbeni lek

	n/N (%)	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 u nastavku (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. Koncentracije u stanju ravnoteže 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 ispitanika (≥ 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 bubrežne funkcije u gerijatrijskoj populaciji.

Nije potrebno prilagođavanje doze samo na osnovu godina starosti. Međutim, bubrežnu funkciju 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 procenjavana 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 manja 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 bezbednost, efikasnost 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 uzrasnim 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
PIK _{0-24h} (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 uzrasnoj 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
PIK _{0-24h} (mikrogram×h/mL)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (mikrogram/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 korišćenjem modela populacione farmakokinetike je pokazala da bi vrednost PIK_{ss} (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 izrazito 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.

Rasa

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici daptomicina kod ispitanika crne rase ili Japanaca u odnosu na ispitanike bele rase.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primene pojedinačne intravenske doze daptomicina od 4 mg/kg ili 6 mg/kg tokom perioda od 30 minuta kod odraslih ispitanika sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, ukupni klirens (CL) daptomicina se smanjio, a sistemska izloženost (PIK) se povećavala 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 kod odraslih pacijenata na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, vrednost PIK bila je 2 puta veća u poređenju sa PIK vrednošću kod odraslih pacijenata 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 kod odraslih pacijenata 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 ustanovljen.

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 granice 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 doziranjem u podeljenim dozama pri čemu je ukupna dnevna doza ista, 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 vrednošću 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*), sa C_{max} vrednošću koja se postiže pri primeni doze od 6 mg/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 manjim od onih povezanih sa toksičnim efektima na skeletne mišiće.

Kod neonatalnih pasa daptomicin je uzrokovao naglašene kliničke znakove trzanja mišića, ukočenosti mišića u ekstremitetima i ograničene mogućnosti korišćenja ekstremiteta, 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 manjim 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 zbog toga 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 nije ni fizički ni hemijski kompatibilan sa rastvorima koji sadrže glukozu. Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

Nakon rekonstitucije: dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rekonstituisanog rastvora u bočici 12 sati na temperaturi 25 °C, i do 48 sati na temperaturi 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 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

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (staklo hidrolitičke otpornosti tip I) za jednokratnu upotrebu, zapremine 10 mL sa čepom od bromobutil gume sive boje i aluminijumskim prstenom sa plastičnom „flip-off“ kapicom.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži jednu ili pet bočica i Uputstvo za lek.

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

Kod odraslih se daptomicin može primeniti intravenski kao infuzija u trajanju od 30 minuta ili kao injekcija u trajanju od 2 minuta. Daptomicin se ne sme primeniti kao 2-minutna injekcija kod pedijatrijskih pacijenata. Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin putem infuzije tokom 30 minuta. Kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin se mora primeniti tokom 60 minuta (videti odeljke 4.2 i 5.2). Priprema rastvora za infuziju zahteva dodatni korak razblaživanja kao što je detaljno objašnjeno u nastavku.

Lek Daptomicin Zentiva za primenu 30 ili 60-minutnom intravenskom infuzijom

Rekonstitucijom liofilizovanog leka, Daptomicin Zentiva, 350 mg, prašak za infuziju, sa 7 mL rastvora za injekciju, natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), dobija se rastvor leka u koncentraciji od 50 mg/mL.

Rekonstitucijom liofilizovanog leka, Daptomicin Zentiva, 500 mg, prašak za infuziju, sa 10 mL rastvora za injekciju, natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), dobija se rastvor leka u koncentraciji od 50 mg/mL.

Liofilizovanom leku je potrebno približno 15 minuta da se rastvori. Potpuno rekonstituisan lek će izgledati bistro i može imati nekoliko malih mehurića ili penu oko ivice bočice.

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

Da biste pripremili lek Daptomicin Zentiva za intravensku infuziju, molimo da se pridržavate sledećeg uputstva:

Za rekonstituciju ili razblaživanje liofilizovanog leka Daptomicin Zentiva potrebno je primeniti aseptičnu tehniku tokom celog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Polipropilensku *flip-off* kapicu treba odstraniti tako da se vidi centralni deo gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugim antiseptičkim rastvorom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U špric izvucite 7 mL rastvora za injekciju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) pomoću sterilne igle za prenos od 21 G ili manjeg dijametra, ili pomoću uređaja bez igle, i zatim rastvor polako prenesite kroz centar gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmerenu prema zidu bočice.

2. Bočicu treba lagano rotirati da bi se omogućilo da se lek potpuno navlaži i zatim ostaviti da stoji 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba lagano rotirati/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistar rekonstituisan rastvor. Treba izbegavati snažno mućkanje/protresanje kako bi se sprečilo formiranje pene u leku.
4. Rekonstituisan rastvor pre primene treba pažljivo proveriti kako bi se uverili da je lek rastvoren i vizuelno pregledati da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituisanih rastvora leka Daptomicin Zentiva se kreće od bleđožute do svetlosmeđe.
5. Rekonstituisani rastvor zatim treba razblažiti rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) (uobičajena zapremina iznosi 50 mL).

Za razblaživanje:

1. Polako izvucite pravilno rekonstituisanu tečnost (50 mg daptomicina/mL) iz bočice pomoću nove sterilne igle od 21 G ili manjeg dijametra, okretanjem bočice da bi se rastvor mogao spustiti do čepa. Koristeći špric, umetnite iglu u okrenutu bočicu. Držeći bočicu u okrenutom položaju, prilikom izvlačenja rastvora u špric, postavite vrh igle pri samom dnu rastvora u bočici. Pre izvlačenja igle iz bočice, klip šprica treba povući nazad sve do kraja tela šprica kako bi se izvukao sav rastvor iz okrenute bočice.
2. Istisnite vazduh, velike mehuriće i sav višak rastvora kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite rekonstituisani rastvor u 50 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%).
4. Rekonstituisan i razblažen rastvor zatim treba primeniti putem intravenske infuzije tokom 30 ili 60 minuta, kao što je navedeno u odeljku 4.2.

Daptomicin Zentiva, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Da biste pripremili lek Daptomicin Zentiva za intravensku infuziju, molimo da se pridržavate sledećeg uputstva:

Za rekonstituciju ili razblaživanje liofilizovanog leka Daptomicin Zentiva potrebno je primenjivati aseptičnu tehniku tokom celog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Polipropilensku *flip-off* kapicu treba odstraniti tako da se vidi centralni deo gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugim antiseptičkim rastvorom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U špric izvucite 10 mL rastvora za injekciju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) pomoću sterilne igle za prenos od 21 G ili manjeg dijametra, ili pomoću uređaja bez igle, i zatim rastvor polako prenesite kroz centar gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmerenu prema zidu bočice.
2. Bočicu treba lagano rotirati da se omogućilo da se lek potpuno navlaži i zatim ostaviti da stoji 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba lagano rotirati/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistar rekonstituisan rastvor. Treba izbegavati snažno mućkanje/protresanje kako bi se sprečilo formiranje pene u leku.
4. Rekonstituisan rastvor pre primene treba pažljivo proveriti kako bi se uverili da je lek rastvoren i vizuelno pregledati da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituisanih rastvora leka Daptomicin Zentiva se kreće od bleđožute do svetlosmeđe.
5. Rekonstituisani rastvor zatim treba razblažiti rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) (uobičajena zapremina iznosi 50 mL).

Za razblaživanje

1. Polako izvucite pravilno rekonstituisanu tečnost (50 mg daptomicina/mL) iz bočice pomoću nove sterilne igle od 21 G ili manjeg dijametra, okretanjem bočice da bi se rastvor mogao spustiti do čepa. Koristeći špric, umetnite iglu u okrenutu bočicu. Držeći bočicu u okrenutom položaju, prilikom izvlačenja rastvora u špric, postavite vrh igle pri samom dnu rastvora u bočici. Pre izvlačenja igle iz bočice, klip šprica treba povući nazad sve do kraja tela šprica kako bi se izvukao sav rastvor iz preokrenute bočice.
2. Istisnite vazduh, velike mehuriće i sav višak rastvora kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite rekonstituisan rastvor u 50 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%).
4. Rekonstituisan i razblažen rastvor zatim treba primeniti putem intravenske infuzije tokom 30 ili 60 minuta, kao što je navedeno u odeljku 4.2.

Sledeći lekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzionim rastvorima koji sadrže lek Daptomicin Zentiva: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Lek Daptomicin Zentiva za primenu 2-minutnom intravenskom injekcijom (samo za odrasle pacijente)

Voda se ne sme koristiti za rekonstituciju leka Daptomicin Zentiva za intravensku injekciju. Lek Daptomicin Zentiva se sme rekonstituisati samo sa rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%).

Rekonstitucijom liofilizovanog leka, Daptomicin Zentiva, 350 mg, prašak za injekciju, sa 7 mL rastvora za injekciju, natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), dobija se rastvor leka u koncentraciji od 50 mg/mL.

Rekonstitucijom liofilizovanog leka, Daptomicin Zentiva, 500 mg, prašak za injekciju, sa 10 mL rastvora za injekciju, natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), dobija se rastvor leka u koncentraciji od 50 mg/mL.

Liofilizovanom leku je potrebno približno 15 minuta da se rastvori. Potpuno rekonstituisan lek će izgledati bistro i može imati nekoliko malih mehurića ili penu oko ivice bočice.

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

Da biste pripremili lek Daptomicin Zentiva za intravensku injekciju, molimo da se pridržavate sledećeg uputstva:

Za rekonstituciju liofilizovanog leka Daptomicin Zentiva potrebno je primenjivati aseptičnu tehniku tokom celog postupka.

1. Polipropilensku *flip-off* kapicu treba odstraniti tako da se vidi centralni deo gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugim antiseptičkim rastvorom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U špric izvucite 7 mL rastvora za injekciju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) pomoću sterilne igle za prenos od 21 G ili manjeg dijametra, ili pomoću uređaja bez igle, i zatim rastvor polako prenesite kroz centar gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmerenu prema zidu bočice.
2. Bočicu treba lagano rotirati da bi se omogućilo da se lek potpuno navlaži i zatim ostaviti da stoji 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba lagano rotirati/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistar rekonstituisan rastvor. Treba izbegavati snažno mućkanje/protresanje kako bi se sprečilo formiranje pene u leku.
4. Rekonstituisan rastvor pre primene treba pažljivo proveriti kako bi se uverili da je lek rastvoren i vizuelno pregledati da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituisanih rastvora leka Daptomicin Zentiva se kreće od bleđožute do svetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituisanu tečnost (50 mg daptomicina/mL) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg dijametra.

6. Okrenite bočicu da bi se rastvor mogao spustiti do čepa. Koristeći nov špric, umetnite iglu u okrenutu bočicu. Držeći bočicu u okrenutom položaju, prilikom izvlačenja rastvora u špric, postavite vrh igle pri samom dnu rastvora u bočici. Pre izvlačenja igle iz bočice, klip šprica treba povući nazad sve do kraja tela šprica kako bi se izvukao sav rastvor iz okrenute bočice.
7. Zamenite iglu novom iglom za intravensku injekciju.
8. Istisnite vazduh, velike mehuriće i sav višak rastvora kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituisan rastvor zatim treba polako primeniti putem intravenske injekcije tokom 2 minuta, kao što je navedeno u odeljku 4.2.

Daptomicin Zentiva, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Da biste pripremili lek Daptomicin Zentiva za intravensku injekciju, molimo da se pridržavate sledećeg uputstva:

Za rekonstituciju liofilizovanog leka Daptomicin Zentiva potrebno je primenjivati aseptičnu tehniku tokom celog postupka.

1. Polipropilensku *flip-off* kapicu treba odstraniti tako da se vidi centralni deo gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugim antiseptičkim rastvorom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U špric izvucite 10 mL rastvora za injekciju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) pomoću sterilne igle za prenos od 21 G ili manjeg dijametra, ili pomoću uređaja bez igle, i zatim rastvor polako prenesite kroz centar gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmerenu prema zidu bočice.
2. Bočicu treba lagano rotirati da bi se omogućilo da se lek potpuno navlaži i zatim ostaviti da stoji 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba lagano rotirati/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistar rekonstituisan rastvor. Treba izbegavati snažno mućkanje/protresanje kako bi se sprečilo formiranje pene u leku.
4. Rekonstituisan rastvor pre primene treba pažljivo proveriti kako bi se uverili da je lek rastvoren i vizuelno pregledati da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituisanih rastvora leka Daptomicin Zentiva se kreće od bleđožute do svetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituisanu tečnost (50 mg daptomicina/mL) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg dijametra.
6. Okrenite bočicu da bi se rastvor mogao spustiti do čepa. Koristeći nov špric, umetnite iglu u okrenutu bočicu. Držeći bočicu u okrenutom položaju, prilikom izvlačenja rastvora u špric, postavite vrh igle pri samom dnu rastvora u bočici. Pre izvlačenja igle iz bočice, klip šprica treba povući nazad sve do kraja tela šprica kako bi se izvukao sav rastvor iz okrenute bočice.
7. Zamenite iglu novom iglom za intravensku injekciju.
8. Istisnite vazduh, velike mehuriće i sav višak rastvora kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituisan rastvor zatim treba polako primeniti putem intravenske injekcije tokom 2 minuta, kao što je navedeno u odeljku 4.2.

Bočice leka Daptomicin Zentiva su samo za jednokratnu upotrebu.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah nakon rekonstitucije (videti odeljak 6.3).

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O.

Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

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

Daptomicin Zentiva, 350 mg, 1 x 350 mg: 000461864 2023

Daptomicin Zentiva, 350 mg, 5 x 350 mg: 000461865 2023

Daptomicin Zentiva, 500 mg, 1 x 500 mg: 000461866 2023

Daptomicin Zentiva, 500 mg, 5 x 500 mg: 000461867 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.