

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Daptomycin Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok
Daptomycin Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Daptomycin Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 350 mg daptomycínu.

Po rekonštitúcii s použitím 7 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahuje jeden ml 50 mg daptomycínu.

Daptomycin Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg daptomycínu.

Po rekonštitúcii s použitím 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahuje jeden ml 50 mg daptomycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Bledožltý až svetlohnedý lyofilizát vo forme koláča alebo prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daptomycin Reddy je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1).

- Dospelí a pediatrickí (vo veku 1 až 17 rokov) pacienti s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI).
- Dospelí pacienti s pravostrannou infekčnou endokarditídou (right-sided infective endocarditis, RIE) spôsobenou *Staphylococcus aureus*. Odporúča sa, aby sa pri rozhodovaní o použití daptomycínu zohľadnila citlivosť organizmu na antibiotiká a aby rozhodnutie bolo založené na rade odborníka. Pozri časti 4.4 a 5.1.
- Dospelí a pediatrickí (vo veku 1 až 17 rokov) pacienti s bakteriémiou spôsobenou *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* bacteraemia, SAB). U dospelých sa použitie pri bakteriémii má spájať s RIE alebo s cSSTI, zatiaľ čo u pediatrických pacientov sa použitie pri bakteriémii má spájať s cSSTI.

Daptomycin je aktívny iba proti grampozitívnym baktériám (pozri časť 5.1). V prípade zmiešaných infekcií, kde je podozrenie na gramnegatívne baktérie a/alebo určité typy anaeróbných baktérií, sa má Daptomycin Reddy podávať spolu s vhodným antibiotikom (vhodnými antibiotikami).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

V klinických štúdiách sa u pacientov použila infúzia daptomycínu trvajúca minimálne 30 minút. S podávaním daptomycínu vo forme injekcie počas 2 minút pacientom nie sú žiadne klinické skúsenosti. Tento spôsob podávania sa skúmal iba u zdravých osôb. Pri porovnaní s rovnakými

dávkami podanými vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút však neboli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike a bezpečnostnom profile daptomycínu (pozri časti 4.8 a 5.2).

Dávkovanie

Dospelí

- cSSTI bez súbežnej SAB: Daptomycin Reddy 4 mg/kg sa podáva jedenkrát každých 24 hodín počas 7 – 14 dní alebo do vyliečenia infekcie (pozri časť 5.1).
- cSSTI so súbežnou SAB: Daptomycin Reddy 6 mg/kg sa podáva jedenkrát každých 24 hodín. Úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pozri nižšie. Dĺžka trvania liečby môže byť v súlade s predpokladaným rizikom komplikácií u individuálneho pacienta viac ako 14 dní.
- Potvrdená alebo suspektná RIE spôsobená *Staphylococcus aureus*: Daptomycin Reddy 6 mg/kg sa podáva jedenkrát každých 24 hodín. Úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pozri nižšie. Dĺžka trvania liečby má byť v súlade s dostupnými oficiálnymi odporúčaniami.

Daptomycin Reddy sa podáva intravenózne v roztoku chloridu sodného 0,9 % (pozri časť 6.6). Daptomycin Reddy sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát denne.

Hladiny kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) sa musia stanoviť pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch (minimálne týždenne) počas liečby (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Daptomycin je eliminovaný primárne obličkami.

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti (pozri tabuľku a poznámky nižšie) sa daptomycin má používať u dospelých pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) iba v prípade, keď sa predpokladá, že očakávaný klinický prínos preváži potenciálne riziko. Odpoveď na liečbu, funkcia obličiek a hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) sa majú dôsledne sledovať u všetkých pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2). Dávkovací režim daptomycínu u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nestanovil.

Úprava dávky u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek podľa indikácie a klirensu kreatinínu

Indikácia na použitie	Klírens kreatinínu	Odporúčané dávkovanie	Poznámky
cSSTI bez SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg jedenkrát denne	Pozri časť 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg každých 48 hodín	(1, 2)
RIE alebo cSSTI spojené so SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg jedenkrát denne	Pozri časť 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg každých 48 hodín	(1, 2)

cSSTI = komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív; SAB = bakteriémia spôsobená *S. aureus*

(1) Bezpečnosť a účinnosť úpravy dávkovacieho intervalu sa nehodnotili v kontrolovaných klinických skúšaniach a odporúčanie je založené na výsledkoch farmakokinetických štúdií a modelovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

(2) Rovnaké úpravy dávky, ktoré sú založené na farmakokinetických údajoch u dobrovoľníkov, vrátane výsledkov FK modelovania, sa odporúčajú u dospelých pacientov podstupujúcich hemodialýzu (haemodialysis, HD) alebo kontinuálnu ambulantnú peritoneálnu dialýzu (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD). Vždy, keď je to možné, sa má daptomycin v dňoch dialýzy podávať po jej skončení (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní daptomycínu pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa má pri podávaní daptomycínu takýmto pacientom postupovať opatrne.

Starší pacienti

U starších pacientov sa majú používať odporúčané dávky s výnimkou pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri vyššie a časť 4.4).

Pediatrická populácia (vek 1 až 17 rokov)

Odporúčané režimy dávkovania pre pediatrických pacientov na základe veku a indikácie sú uvedené nižšie.

Veková skupina	Indikácia			
	cSSTI bez SAB		cSSTI spojené so SAB	
	Režim dávkovania	Dĺžka trvania liečby	Režim dávkovania	Dĺžka trvania liečby
12 až 17 rokov	5 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 30 minút	Až do 14 dní	7 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 30 minút	(1)
7 až 11 rokov	7 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 30 minút		9 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 30 minút	
2 až 6 rokov	9 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 60 minút		12 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 60 minút	
1 až < 2 roky	10 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 60 minút		12 mg/kg jedenkrát každých 24 hodín vo forme infúzie počas 60 minút	
<p>cSSTI = komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív; SAB = bakteriémia spôsobená <i>S. aureus</i>; (1) Minimálna dĺžka trvania liečby daptomycínom pri pediatrickej SAB má byť v súlade s predpokladaným rizikom komplikácií u individuálneho pacienta. Potrebná dĺžka trvania liečby daptomycínom môže byť v súlade s predpokladaným rizikom komplikácií u individuálneho pacienta dlhšia ako 14 dní. V štúdiu pediatrickej SAB bola priemerná dĺžka trvania i.v. liečby daptomycínom 12 dní, s rozsahom 1 až 44 dní. Dĺžka trvania liečby má byť v súlade s dostupnými všeobecnými odporúčaniami.</p>				

Daptomycin Reddy sa podáva intravenózne v roztoku chloridu sodného 0,9 % (pozri časť 6.6).
 Daptomycin Reddy sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát denne.

Hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) sa musia stanoviť pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch (minimálne týždenne) počas liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrickým pacientom vo veku menej ako 1 rok sa daptomycín nemá podávať pre riziko možných účinkov na svalový, nervovosvalový a/alebo nervový systém (buď periférny a/alebo centrálny), ktoré sa pozorovali u novorodených psov (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Dospelým sa Daptomycin Reddy podáva intravenóznou infúziou (pozri časť 6.6) trvajúcou 30 minút alebo intravenóznou injekciou (pozri časť 6.6) trvajúcou 2 minúty.

Pediatrickým pacientom vo veku 7 až 17 rokov sa Daptomycin Reddy podáva intravenóznou infúziou trvajúcou 30 minút (pozri časť 6.6). Pediatrickým pacientom vo veku 1 až 6 rokov sa Daptomycin Reddy podáva intravenóznou infúziou trvajúcou 60 minút (pozri časť 6.6).

Liek po úplnej rekonštitúcii je číry a môže obsahovať niekoľko malých bubliniek alebo penu pri stene injekčnej liekovky.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Ak sa po začatí liečby daptomycínom identifikuje ohnisko infekcie inej ako cSSTI alebo RIE, má sa zväžiť začatie alternatívnej antibiotickej liečby, ktorá má preukázanú účinnosť v liečbe špecifického typu prítomnej infekcie/prítomných infekcií.

Anafylaxia/reakcie z precitlivenosti

Pri daptomycíne sa hlásili anafylaktické reakcie/reakcie z precitlivenosti. Ak dôjde k vzniku alergickej reakcie na daptomycín, ukončíte jeho podávanie a začnite vhodnú liečbu.

Pneumónia

V klinických štúdiách sa preukázalo, že daptomycín nie je účinný v liečbe pneumónie. Daptomycín preto nie je indikovaný na liečbu pneumónie.

RIE spôsobená *Staphylococcus aureus*

Klinické údaje o použití daptomycínu na liečbu RIE spôsobenej *Staphylococcus aureus* sú obmedzené na 19 dospelých pacientov (pozri „Klinická účinnosť u dospelých“ v časti 5.1). Bezpečnosť a účinnosť daptomycínu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s pravostrannou infekčnou endokarditídou (RIE) spôsobenou *Staphylococcus aureus* neboli stanovené.

Účinnosť daptomycínu u pacientov s infekciami náhrad srdcových chlopní alebo s ľavostrannou infekčnou endokarditídou spôsobenou *Staphylococcus aureus* sa nepreukázala.

Hlboko lokalizované infekcie

U pacientov s hlboko lokalizovanými infekciami sa majú bezodkladne vykonať všetky potrebné chirurgické zákroky (napr. chirurgické vyčistenie rany, odstránenie protetických pomôcok, výmena srdcových chlopní).

Infekcie spôsobené enterokokmi

Nie je dostatok dôkazov na to, aby bolo možné vyvodit' akékoľvek závery týkajúce sa nožnej klinickej účinnosti daptomycínu proti infekciám spôsobeným enterokokmi, vrátane *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*. Navyše sa nestanovili dávkovacie režimy daptomycínu, ktoré by mohli byť vhodné na liečbu enterokokových infekcií, s bakteriémiou alebo bez nej. Zlyhania liečby daptomycínom sa hlásili pri liečbe enterokokových infekcií, ktoré boli väčšinou sprevádzané bakteriémiou. V niektorých prípadoch sa zlyhanie liečby spájalo so selekciou organizmov so zníženou citlivosťou alebo zjavnou rezistenciou voči daptomycínu (pozri časť 5.1).

Necitlivé mikroorganizmy

Používanie antibiotík môže podporovať premnoženie necitlivých mikroorganizmov. Ak sa počas liečby objaví superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*

Pri používaní daptomycínu sa hlásila hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile*- associated diarrhoea, CDAD) (pozri časť 4.8). Pri podozrení na CDAD alebo pri jej potvrdení môže byť potrebné liečbu daptomycínom ukončiť a podľa klinickej situácie začať vhodnú liečbu.

Interakcie s liekmi/laborátornymi testami

Pozorovalo sa falošné predĺženie protrombínového času (prothrombin time, PT) a zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR), keď sa na stanovenie

použili určité rekombinantné tromboplastínové činidlá (pozri časť 4.5).

Kreatínfosfokináza a myopatia

Počas liečby daptomycínom sa hlásili prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy (CPK; izoenzým MM) v plazme spojené s bolesťami a/alebo slabosťou svalov a prípady myozitídy, myoglobínémie a rbdomyolýzy (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.3). V klinických štúdiách sa výrazný nárast CPK v plazme na > 5-násobok hornej hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) bez svalových príznakov vyskytol častejšie u pacientov liečených daptomycínom (1,9 %) ako u pacientov, ktorým boli podávané komparátory (0,5 %). Preto sa odporúča:

- CPK v plazme sa má stanoviť u všetkých pacientov na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch (najmenej jedenkrát týždenne) počas liečby.
- CPK sa má stanovovať častejšie (napr. minimálne každé 2 - 3 dni počas prvých dvoch týždňov liečby) u pacientov, u ktorých je vyššie riziko vzniku myopatie. Napríklad pacienti s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min; pozri časť 4.2), vrátane pacientov podstupujúcich hemodialýzu alebo CAPD, a pacienti užívajúci iné lieky, o ktorých je známe, že sa spájajú s myopatiou (napr. inhibítory HMG CoA-reduktázy, fibráty a cyklosporín).
- Nedá sa vylúčiť, že u pacientov s hladinou CPK na začiatku liečby vyššou než 5-násobok hornej hranice normálu môže byť zvýšené riziko ďalšieho nárastu počas liečby daptomycínom. Má sa to vziať do úvahy pri začatí liečby daptomycínom a v prípade, že sa daptomycín podáva, majú byť títo pacienti sledovaní častejšie ako jedenkrát týždenne.
- Daptomycín sa nemá podávať pacientom, ktorí užívajú iné lieky spájajúce sa s myopatiou, iba ak by sa predpokladalo, že prínos pre pacienta preváži riziko.
- Pacienti majú byť počas liečby pravidelne kontrolovaní s ohľadom na prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli poukazovať na myopatiu.
- U všetkých pacientov, u ktorých sa objaví nevysvetliteľná svalová bolesť, citlivosť, slabosť alebo kŕče, sa majú hodnoty CPK sledovať každé 2 dni. Pri výskyte nevysvetliteľných svalových príznakov sa má liečba daptomycínom ukončiť v prípade, že hladina CPK dosiahne vyššiu hodnotu ako 5-násobok hornej hranice normálu.

Periférna neuropatia

Pacienti, u ktorých sa počas liečby daptomycínom vyskytnú prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli poukazovať na periférnu neuropatiu, majú byť vyšetrení a má sa zvážiť ukončenie liečby daptomycínom (pozri časti 4.8 a 5.3).

Pediatrická populácia

Pediatrickým pacientom vo veku menej ako jeden rok sa daptomycín nemá podať pre riziko možných účinkov na svalový, nervovosvalový a/alebo nervový systém (buď periférny a/alebo centrálny), ktoré sa pozorovali u novorodených psov (pozri časť 5.3).

Eozinofilová pneumónia

U pacientov, ktorí dostávali daptomycín, sa hlásila eozinofilová pneumónia (pozri časť 4.8). Vo väčšine hlásených prípadov, ktoré sa spájali s daptomycínom, sa u pacientov vyskytla horúčka, dyspnoe s hypoxemickou respiračnou insuficienciou a difúzne pľúcne infiltráty alebo organizujúca pneumónia. Väčšina prípadov sa vyskytla po viac ako 2 týždňoch liečby daptomycínom a upravila sa po ukončení liečby daptomycínom a začatí liečby steroidmi. Po opakovanej expozícii sa hlásil opakovaný výskyt eozinofilovej pneumónie. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto prejavy a príznaky počas podávania daptomycínu, majú byť bezodkladne vyšetrení, pričom vyšetrenie má podľa potreby zahŕňať bronchoalveolárnu laváž, aby sa vylúčili iné príčiny (napr. bakteriálna infekcia, hubová infekcia, parazity, iné lieky). Liečba daptomycínom sa má okamžite ukončiť a podľa potreby sa má začať liečba systémovými steroidmi.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri daptomycíne sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) zahŕňajúce liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) a vezikulobulóznu vyrážku s postihnutím sliznice alebo bez neho (Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN)), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). Pacientov je v čase predpisovania liečby

potrebné poučiť o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, liečba daptomycínom sa má okamžite ukončiť a má sa zväziť alternatívna liečba. Ak sa pri použití daptomycínu u pacienta objaví závažná kožná nežiaduca reakcia, u takéhoto pacienta sa liečba daptomycínom nesmie nikdy opätovne začať.

Tubulointersticiálna nefritída

V rámci skúseností s daptomycínom po jeho uvedení na trh sa hlásila tubulointersticiálna nefritída (TIN). Pacienti, u ktorých sa počas liečby daptomycínom objaví horúčka, vyrážka, eozinofília a/alebo nová alebo zhoršujúca sa porucha funkcie obličiek, majú podstúpiť lekárske vyšetrenie. Pri podozrení na TIN sa má liečba daptomycínom okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou a/alebo prijať vhodné opatrenia.

Porucha funkcie obličiek

Počas liečby daptomycínom sa hlásila porucha funkcie obličiek. Závažná porucha funkcie obličiek môže byť sama osebe tiež predisponujúcim faktorom k zvyšovaniu hladiny daptomycínu, čo môže zvyšovať riziko vzniku myopatie (pozri vyššie).

U dospelých pacientov, ktorých klírens kreatinínu je < 30 ml/min, je potrebná úprava intervalu medzi dávkami daptomycínu (pozri časti 4.2 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť úpravy intervalu medzi dávkami sa nezhodnotili v kontrolovaných klinických skúšaní a odporúčanie je založené najmä na údajoch z farmakokinetického modelovania. Daptomycín sa má u týchto pacientov použiť iba v prípade, keď sa predpokladá, že očakávaný klinický prínos preváži potenciálne riziko.

Pri podávaní daptomycínu pacientom, ktorí už pred začatím liečby daptomycínom trpia určitým stupňom poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min.), sa odporúča opatrnosť. Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pravidelné sledovanie funkcie obličiek sa navyše odporúča aj počas súbežného podávania potenciálne nefrotoxických látok, bez ohľadu na pacientovu súčasnú funkciu obličiek (pozri časť 4.5).

Režim dávkovania daptomycínu u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nestanovil.

Obezita

U obéznych osôb s indexom telesnej hmotnosti (Body Mass Index, BMI) > 40 kg/m², avšak s klírensom kreatinínu > 70 ml/min, bola AUC_{0-∞} daptomycínu významne zvýšená (priemerne o 42 % vyššia) v porovnaní so zodpovedajúcimi neobéznymi kontrolnými osobami. K dispozícii sú len obmedzené informácie o bezpečnosti a účinnosti daptomycínu u veľmi obéznych osôb, a preto sa odporúča opatrnosť. V súčasnosti však neexistujú žiadne dôkazy o tom, že je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Daptomycín podlieha iba nepatrne, prípadne vôbec nepodlieha metabolizmu sprostredkovanému cytochrómom P450 (CYP450). Nie je pravdepodobné, že daptomycín bude inhibovať alebo indukovať metabolizmus liekov metabolizovaných systémom P450.

Interakčné štúdie daptomycínu sa uskutočnili s aztreonamom, tobramycínom, warfarínom a probenecidom. Daptomycín nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku warfarínu alebo probenecidu, ani tieto lieky nemenili farmakokinetiku daptomycínu. Aztreonam nemenil vo významnej miere farmakokinetiku daptomycínu.

Hoci sa pozorovali malé zmeny vo farmakokinetike daptomycínu a tobramycínu počas ich súbežného

podávania intravenóznou infúziou trvajúcou 30 minút pri dávke daptomycínu 2 mg/kg, tieto zmeny neboli štatisticky významné. Interakcia medzi daptomycínom a tobramycínom pri schválenej dávke daptomycínu nie je známa. Keď sa daptomycín podáva súbežne s tobramycínom, je potrebná opatrnosť.

Skúsenosti so súbežným podávaním daptomycínu a warfarínu sú obmedzené. Štúdie daptomycínu s inými antikoagulanciami než warfarínom sa neuskutočnili. Počas prvých niekoľkých dní od začiatku liečby daptomycínom sa má sledovať antikoagulačná aktivita u pacientov, ktorí dostávajú daptomycín a warfarín.

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti týkajúce sa súbežného podávania daptomycínu s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať myopatiu (napr. inhibítory HMG CoA-reduktázy). U dospelých pacientov užívajúcich niektorý z týchto liekov v rovnakom čase ako daptomycín sa však vyskytli určité prípady výrazného nárastu hladín CPK a prípady rabdomyolýzy. Odporúča sa, aby podávanie ostatných liekov spájajúcich sa s myopatiou bolo v priebehu liečby daptomycínom podľa možnosti dočasne prerušené, s výnimkou prípadov, keď prínos súbežného podávania preváži riziko. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, hladiny CPK sa majú stanovovať častejšie ako jedenkrát týždenne a pacienti majú byť pozorne sledovaní s ohľadom na prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli poukazovať na myopatiu. Pozri časti 4.4, 4.8 a 5.3.

Daptomycín je primárne vylučovaný renálnou filtráciou, a preto môžu byť plazmatické hladiny zvýšené pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré znižujú renálnu filtráciu (napr. NSAID a inhibítory COX-2). Navyše existuje potenciál výskytu farmakodynamickej interakcie počas súbežného podávania v dôsledku aditívnych renálnych účinkov. Pri súbežnom podávaní daptomycínu s akýmkoľvek iným liekom, o ktorom je známe, že znižuje renálnu filtráciu, sa preto odporúča opatrnosť.

Počas sledovania lieku po uvedení na trh sa hlásili prípady interferencie medzi daptomycínom a určitými činidlami, ktoré sa používajú pri niektorých testoch protrombínového času/medzinárodného normalizovaného pomeru (PT/INR). Táto interferencia viedla k falošnému predĺženiu PT a zvýšeniu INR. Ak sa u pacientov užívajúcich daptomycín spozorujú nevysvetliteľné abnormality PT/INR, má sa vziať do úvahy možná *in vitro* interakcia s laboratórnym testom. Možnosť chybných výsledkov je možné minimalizovať odberom vzoriek na stanovenie PT alebo INR približne v čase, keď sú koncentrácie daptomycínu v plazme minimálne (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku daptomycínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu (pozri časť 5.3).

Daptomycín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, t. j. iba vtedy, ak očakávaný prínos preváži možné riziko.

Dojčenie

V štúdií s jedným prípadom u ľudí sa daptomycín podával intravenózne denne počas 28 dní dojčiacej matke v dávke 500 mg/deň a vzorky materského mlieka pacientky sa na 27. deň zbierali počas 24 hodín. Najvyššia nameraná koncentrácia daptomycínu v materskom mlieku bola 0,045 µg/ml, čo je nízka koncentrácia. Dojčenie sa má preto ukončiť, keď sa daptomycín podáva dojčiacim ženám, až kým nebude k dispozícii viac skúseností.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku daptomycínu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na základe hlásených nežiaducich liekových reakcií sa predpokladá, že daptomycín pravdepodobne nevyovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách sa daptomycín podával 2 011 dospelým osobám. V rámci týchto skúšaní 1 221 osôb dostávalo dennú dávku 4 mg/kg, z toho 1 108 bolo pacientov a 113 bolo zdravých dobrovoľníkov; 460 osôb dostávalo dennú dávku 6 mg/kg, z toho 304 bolo pacientov a 156 bolo zdravých dobrovoľníkov. V pediatrických štúdiách dostávalo daptomycín 372 pacientov, z ktorých 61 dostalo jednorazovú dávku a 311 dostávalo liečebný režim pre cSSTI alebo SAB (denné dávky boli v rozsahu od 4 mg/kg do 12 mg/kg). Nežiaduce reakcie (t. j. považované skúšajúcim za možno, pravdepodobne alebo určite súvisiace s liekom) sa hlásili s podobnou frekvenciou pri režimoch daptomycínu a komparátora.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (frekvencia časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)) sú: hubové infekcie, infekcia močových ciest, kandidová infekcia, anémia, úzkosť, nespavosť, závraty, bolesť hlavy, hypertenzia, hypotenzia, bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha, nauzea, vracanie, zápcha, hnačka, flatulencia, nadúvanie a distenzia, abnormálne výsledky testov funkcie pečene (zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST) alebo alkalická fosfatáza (ALP)), vyrážka, pruritus, bolesť v končatine, zvýšená kreatínfosfokináza (CPK) v sére, reakcie v mieste podania infúzie, pyrexia, asténia.

Menej často hlásené, ale závažnejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie z precitlivenosti, eozinofilovú pneumóniu (niekedy sa prejavujúca ako organizujúca pneumónia), liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), angioedém a rabdomyolýzu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky sa hlásili počas liečby a počas sledovania s frekvenciou zodpovedajúcou kategóriám veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov):

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a z hlásení po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté: Menej časté Neznáme*:	hubové infekcie, infekcia močových ciest, kandidová infekcia fungémia hnačka súvisiaca s <i>Clostridioides difficile</i> **
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté Menej časté Zriedkavé Neznáme*	anémia trombocytémia, eozinofília, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (international normalised ratio, INR), leukocytóza predĺžený protrombínový čas (prothrombin time, PT) trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Neznáme*:	precitlivenosť*** objavujúca sa v ojedinelých spontánných hláseniach

		a zahŕňajúca, ale neobmedzujúca sa len na angioedém, pľúcnu eozinofiliu, pocit orofaryngálneho opuchu, anafylaxia**, reakcie na infúziu vrátane nasledujúcich príznakov: tachykardia, sipot, pyrexia, stuhnutosť, systémové sčervenanie, vertigo, synkopa a kovová pachuť
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Menej časté</i>	znižená chuť do jedla, hyperglykémia, nerovnováha elektrolytov
Psychické poruchy	<i>Časté:</i>	úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	parestézia, porucha vnímania chuti, tremor, podráždenie oka
	<i>Neznáme*:</i>	periférna neuropatia**
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Menej časté</i>	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté</i>	supraventrikulárna tachykardia, extrasystola
Poruchy ciev	<i>Časté:</i>	hypertenzia, hypotenzia
	<i>Menej časté</i>	návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	<i>Neznáme*:</i>	eozinofilová pneumónia ^{1**} , kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i>	bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha, nauzea, vracanie, zápcha, hnačka, flatulencia, nadúvanie a distenzia
	<i>Menej časté:</i>	dyspepsia, glositída
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>Časté:</i>	abnormálne výsledky testov funkcie pečene ² (zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST) alebo alkalická fosfatáza (ALP))
	<i>Zriedkavé:</i>	žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté:</i>	vyrážka, pruritus
	<i>Menej časté:</i>	urtikária
	<i>Neznáme*:</i>	akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)**, vezikulobulózna vyrážka s postihnutím sliznice alebo bez neho (SJS alebo TEN)**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Časté:</i>	bolesť v končatine, zvýšená kreatínfosfokináza (CPK) v sére ²
	<i>Menej časté:</i>	myozitída, zvýšenie myoglobínu, svalová slabosť, bolesť svalov, artralgia, zvýšená laktátdehydrogenáza (LDH) v sére, svalové kŕče
	<i>Neznáme*:</i>	rabdomyolýza ^{3**}
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté:</i>	porucha funkcie obličiek, vrátane zlyhania obličiek a insuficiencie obličiek, zvýšený kreatinín v sére
	<i>Neznáme*:</i>	tubulointerstiálna nefritída (TIN)**
Poruchy reprodukčného	<i>Menej časté:</i>	vaginitída

systemu a prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté:	reakcie v mieste podania infúzie, pyrexia, asténia
	Menej časté:	únavu, bolesť

* Na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Keďže tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie neurčitej veľkosti, nie je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu, ktorá je preto zatriedená ako neznáma.

** Pozri časť 4.4.

- ¹ Zatiaľ čo presná incidencia eozinofilovej pneumónie spojenej s daptomycínom nie je známa, doterajšia miera výskytu spontánnych hlásení je veľmi nízka (< 1/10 000).
- ² V niektorých prípadoch myopatie zahŕňajúcej zvýšenú CPK a svalové príznaky sa u pacientov vyskytlo aj zvýšenie aminotransferáz. Tieto zvýšenia aminotransferáz pravdepodobne súviseli s účinkami na kostrové svalstvo. Väčšina prípadov zvýšenia aminotransferáz predstavovala toxicitu stupňa 1 - 3 a upravila sa po ukončení liečby.
- ³ Keď boli k dispozícii klinické informácie o pacientoch a bolo možné vyvodiť závery, približne 50 % prípadov sa vyskytlo u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávali lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú rhabdomyolýzu.

Údaje o bezpečnosti podávania daptomycínu 2-minútovou intravenóznou injekciou pochádzajú z dvoch farmakokinetických štúdií so zdravými dospelými dobrovoľníkmi. Na základe výsledkov týchto štúdií mali oba spôsoby podávania daptomycínu, 2-minútová intravenózna injekcia a 30-minútová intravenózna infúzia, podobný profil bezpečnosti a znášanlivosti. Lokálna znášanlivosť, ani povaha a frekvencia nežiaducich reakcií sa nijakým významným spôsobom nelíšili.

Hlásenie podozrenia na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrenia na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečebná starostlivosť. Daptomycín sa z tela pomaly vylučuje hemodialýzou (približne 15 % podanej dávky je odstránených v priebehu 4 hodín) alebo peritoneálnou dialýzou (približne 11 % podanej dávky je odstránených v priebehu 48 hodín).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne liečivá, ATC kód: J01XX09

Mechanizmus účinku

Daptomycín je cyklická prírodná lipopeptidová látka, ktorá je aktívna iba proti grampozitívnym baktériám.

Mechanizmus účinku zahŕňa väzbu (v prítomnosti iónov vápnika) na membrány bakteriálnych buniek v rastovej aj stacionárnej fáze, čo spôsobuje depolarizáciu a vedie k rýchlej inhibícii syntézy proteínov, DNA a RNA. Výsledkom je smrť bakteriálnej bunky s nepatrnou lýzou bunky.

FK/FD vzťah

Daptomycín vykazuje na zvieracích modeloch *in vitro* a *in vivo* rýchlu, od koncentrácie závislú baktericídnu aktivitu proti grampozitívnym organizmom. V zvieracích modeloch hodnoty AUC/MIC a c_{max}/MIC korelujú s účinnosťou a predikovaným usmrtením baktérií *in vivo* pri jednorazových dávkach zodpovedajúcich dávkam u dospelých ľudí 4 mg/kg a 6 mg/kg jedenkrát denne.

Mechanizmy rezistencie

Kmene so zníženou citlivosťou na daptomycín boli hlásené najmä počas liečby pacientov s ťažko liečiteľnými infekciami a/alebo po dlhodobom podávaní. Predovšetkým u pacientov infikovaných *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* alebo *Enterococcus faecium*, vrátane pacientov s bakteriémiou, sa vyskytli hlásenia o zlyhaniach liečby, ktoré sa spájali so selekciou organizmov so zníženou citlivosťou alebo zjavnou rezistenciou voči daptomycínu počas liečby.

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie voči daptomycínu nie je (nie sú) úplne objasnený (objasnené).

Hraničné hodnoty

Hraničná hodnota minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC), ktorú stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre stafylokoky a streptokoky (s výnimkou *S. pneumoniae*) sú citlivé ≤ 1 mg/l a rezistentné > 1 mg/l.

Citlivosť

Prevalencia rezistencie sa môže u vybraných druhov líšiť geograficky a v čase, a preto je žiaduce získať miestne informácie o rezistencii, obzvlášť pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyhľadať odporúčanie odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že prínos lieku je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporný.

Bežne citlivé druhy
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koaguláza-negatívne stafylokoky
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> poddruh <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoky skupiny G
<i>Clostridium perfringens</i>
Druh <i>Peptostreptococcus</i>
Inherentne rezistentné organizmy
Gramnegatívne organizmy

* označuje druhy, u ktorých sa predpokladá, že aktivita proti nim bola uspokojivo preukázaná v klinických štúdiách.

Klinická účinnosť u dospelých

V dvoch klinických štúdiách u dospelých týkajúcich sa komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív spĺňalo 36 % pacientov liečených daptomycínom kritériá syndrómu systémovej zápalovej odpovede (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Najčastejším typom liečenej infekcie bola infekcia rany (38 % pacientov), zatiaľ čo 21 % malo väčšie abscesy. Tieto obmedzenia skupín liečených pacientov sa majú vziať do úvahy pri rozhodovaní o použití daptomycínu.

V randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdii s 235 dospelými pacientmi s bakteriémiou spôsobenou *Staphylococcus aureus* (t.j. s minimálne jednou pozitívnou kultiváciou *Staphylococcus aureus* z krvi pred podaním prvej dávky) spĺňalo 19 zo 120 pacientov liečených daptomycínom kritériá pre RIE. Z týchto 19 pacientov bolo 11 infikovaných *Staphylococcus aureus* citlivým na meticilín (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) a 8 *Staphylococcus aureus* rezistentným voči meticilínu (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). Miera úspešnosti u pacientov s RIE je uvedená v tabuľke nižšie.

Populácia	Daptomycín	Komparátor	Rozdiely v miere úspešnosti (95% IS)
	n/N (%)	n/N (%)	
Populácia podľa liečebného zámeru			

(intention to treat, ITT)			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
Populácia podľa protokolu (per protocol, PP)			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Zlyhanie liečby pre pretrvávajúce alebo opätovne sa objavujúce infekcie spôsobené *Staphylococcus aureus* sa pozorovalo u 19/120 (15,8 %) pacientov liečených daptomycínom, 9/53 (16,7 %) pacientov liečených vankomycínom a 2/62 (3,2 %) pacientov liečených protistafylokokovým polosyntetickým penicilínom. Medzi týmito pacientmi so zlyhaním liečby boli šiesti pacienti liečení daptomycínom a jeden pacient liečený vankomycínom, ktorí boli infikovaní *Staphylococcus aureus*, u ktorého došlo k zvyšovaniu MIC daptomycínu počas alebo po liečbe (pozri vyššie „Mechanizmy rezistencie“). Väčšina pacientov, u ktorých liečba zlyhala pre pretrvávajúcu alebo opätovne sa objavujúcu infekciu spôsobenú *Staphylococcus aureus*, mala hlboko lokalizovanú infekciu a nevykonala sa u nich potrebná chirurgická zákrok.

Klinická účinnosť u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť daptomycínu sa hodnotila u pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov (štúdia DAP-PEDS-07-03) s cSSTI spôsobenými grampozitívnymi patogénmi. Pacienti boli zaradení stupňovito do presne ohraničených vekových skupín a dostávali jedenkrát denne až do 14 dní dávky v závislosti od veku, nasledovne:

- Veková skupina 1 (n = 113): 12 až 17 rokov, liečená daptomycínom v dávke 5 mg/kg alebo komparátorom štandardnej liečby (standard-of-care comparator, SOC);
- Veková skupina 2 (n = 113): 7 až 11 rokov, liečená daptomycínom v dávke 7 mg/kg alebo SOC;
- Veková skupina 3 (n = 125): 2 až 6 rokov, liečená daptomycínom v dávke 9 mg/kg alebo SOC;
- Veková skupina 4 (n = 45): 1 až < 2 roky, liečená daptomycínom v dávke 10 mg/kg alebo SOC.

Primárnym cieľom štúdie DAP-PEDS-07-03 bolo hodnotenie bezpečnosti liečby. Sekundárne ciele zahŕňali hodnotenie účinnosti intravenózne podávaného daptomycínu v dávkach závislých od veku v porovnaní so štandardnou liečbou. Kľúčovým cieľovým ukazovateľom účinnosti bol sponzorom definovaný klinický výsledok pri teste vyličenia (test-of-cure, TOC), ktorý stanovil zaslepený vedúci medicínsky pracovník. V štúdiu bolo liečených celkovo 389 osôb, z ktorých 256 osôb dostávalo daptomycín a 133 osôb dostávalo štandardnú liečbu. Vo všetkých populáciách boli miery klinického úspechu porovnateľné medzi liečebnými skupinami s daptomycínom a SOC, čo podporuje primárnu analýzu účinnosti v ITT populácii.

Súhrn sponzorom definovaného klinického výsledku pri TOC:

Klinický úspech pri pediatrických cSSTI			
	Daptomycín n/N (%)	Komparátor n/N (%)	rozdiel %
Populácia podľa liečebného zámeru	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klinicky hodnotiteľné	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologicky hodnotiteľné (microbiologically evaluable, ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Celková miera odpovede na liečbu bola tiež podobná v liečebných skupinách s daptomycínom a SOC pri infekciách spôsobených MRSA, MSSA a *Streptococcus pyogenes* (pozri tabuľku nižšie; populácia ME); miery odpovede v oboch liečebných skupinách pri týchto bežných patogénoch boli > 94 %.

Súhrn celkovej odpovede na liečbu podľa typu východiskového patogénu (populácia ME):

Patogén	Celková miera úspechu^a pri pediatrických cSSTI
----------------	--

	n/N (%)	
	Daptomycín	Komparátor
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na meticilín (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentný voči meticilínu (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Osoby, ktoré dosiahli klinický úspech (klinická odpoveď „vyliečenie“ alebo „zlepšenie stavu“) a mikrobiologický úspech (stupeň odpovede patogénu „eradikovaný“ alebo „pravdepodobne eradikovaný“) sú hodnotené ako celkový úspech liečby.

Bezpečnosť a účinnosť daptomycínu sa hodnotila u pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov (štúdia DAP-PEDBAC-11-02) s bakteriémiou spôsobenou *Staphylococcus aureus*. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do nasledujúcich vekových skupín a jedenkrát denne dostávali až počas 42 dní dávky v závislosti od veku nasledovne:

- Veková skupina 1 (n = 21): 12 až 17 rokov, liečená daptomycínom v dávke 7 mg/kg alebo komparátorom SOC;
- Veková skupina 2 (n = 28): 7 až 11 rokov, liečená daptomycínom v dávke 9 mg/kg alebo SOC;
- Veková skupina 3 (n = 32): 1 až 6 rokov, liečená daptomycínom v dávke 12 mg/kg alebo SOC;

Primárnym cieľom štúdie DAP-PEDBAC-11-02 bolo hodnotenie bezpečnosti intravenózneho liečby daptomycínom oproti antibiotikám SOC. Sekundárne ciele zahŕňali: klinický výsledok na základe zaslepeného hodnotenia klinickej odpovede hodnotiteľom (úspech [vyliečenie, zlepšený stav], zlyhanie alebo nehodnotiteľná) počas návštevy kvôli TOC; a mikrobiologická odpoveď (úspech, zlyhanie alebo nehodnotiteľná) na základe hodnotenia východiskového infikujúceho patogénu pri TOC.

V štúdiu bolo liečených celkovo 81 osôb, zahŕňajúcich 55 osôb, ktoré dostávali daptomycín a 26 osôb, ktoré dostávali štandardnú liečbu. V tejto štúdiu neboli zahrnutí žiadni pacienti vo veku 1 až < 2 roky. Vo všetkých populáciách boli miery klinického úspechu porovnateľné medzi liečebnou skupinou s daptomycínom a liečebnou skupinou so SOC.

Súhrn zaslepeným hodnotiteľom definovaného klinického výsledku pri TOC:

	Klinický úspech pri pediatrickej SAB		
	Daptomycín n/N (%)	Komparátor n/N (%)	rozdiel %
Modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru (modified intent-to-treat, MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologicky modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru (microbiologically modified intent-to-treat, mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinicky hodnotiteľné (clinically evaluable, CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiologický výsledok pri TOC pre liečebné skupiny s daptomycínom a SOC pri infekciách spôsobených MRSA a MSSA sú uvedené v tabuľke nižšie (populácia mMITT).

Patogén	Miera mikrobiologického úspechu pri pediatrickej SAB n/N (%)	
	Daptomycín	Komparátor
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na meticilín (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentný voči meticilínu (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daptomycínu je vo všeobecnosti lineárna a nezávislá od času pri dávkach 4 až 12 mg/kg podávaných ako jednorazové denné dávky 30-minútovou intravenóznou infúziou počas až 14 dní zdravým dospelým dobrovoľníkom. Koncentrácie zodpovedajúce rovnovážnemu stavu sa dosiahnu pri tretej dennej dávke.

Daptomycín podávaný ako 2-minútová intravenózna injekcia tiež vykazoval farmakokinetiku úmernú dávke v rozmedzí schválených terapeutických dávok 4 až 6 mg/kg. U zdravých dospelých osôb sa po podaní daptomycínu ako 30-minútovej intravenózne infúzie alebo 2-minútovej intravenózne injekcie preukázala porovnateľná expozícia (AUC a c_{max}).

Štúdie na zvieratách preukázali, že po perorálnom podaní nie je daptomycín v žiadnom významnejšom rozsahu absorbovaný.

Distribúcia

Distribučný objem daptomycínu v rovnovážnom stave u zdravých dospelých osôb bol približne 0,1 l/kg a nebol závislý od dávky. Štúdie tkanivovej distribúcie u potkanov preukázali, že daptomycín po jednorazových aj viacnásobných dávkach zrejme len minimálne prestupuje hematoencefalickou bariérou a placentárnou bariérou.

Daptomycín sa reverzibilne viaže na proteíny ľudskej plazmy spôsobom nezávislým od koncentrácie. U zdravých dospelých dobrovoľníkov a dospelých pacientov liečených daptomycínom predstavovala väzba na proteíny v priemere asi 90 %, vrátane osôb s poruchou funkcie obličiek.

Biotransformácia

V štúdiách *in vitro* sa daptomycín nemetabolizoval prostredníctvom ľudských pečenevých mikrozómov. Štúdie *in vitro* s ľudskými hepatocytmi naznačujú, že daptomycín neinhibuje ani neindukuje aktivitu nasledujúcich izoformiem ľudského cytochrómu P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Nie je pravdepodobné, že daptomycín bude inhibovať alebo indukovať metabolizmus liekov metabolizovaných systémom P450.

Po infúzii ¹⁴C-daptomycínu u zdravých dospelých bola rádioaktivita plazmy podobná ako koncentrácia stanovená mikrobiologickým testom. V moči sa zistili neaktívne metabolity, stanovené na základe rozdielu celkových rádioaktívnych koncentrácií a mikrobiologicky aktívnych koncentrácií. V osobitnej štúdii sa v plazme nepozorovali žiadne metabolity, zatiaľ čo v moči sa zistili malé množstvá troch oxidačných metabolitov a jedna neidentifikovaná zlúčenina. Miesto, kde metabolizmus prebieha, sa nezistilo.

Eliminácia

Daptomycín je vylučovaný primárne obličkami. Súbežné podávanie probenecidu a daptomycínu nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku daptomycínu u ľudí, čo svedčí o minimálnej až žiadnej aktívnej tubulárnej sekrécii daptomycínu.

Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens daptomycínu približne 7 až 9 ml/h/kg a renálny klírens daptomycínu je 4 až 7 ml/h/kg.

V štúdiu bilancie hmoty s použitím rádioaktívne značeného materiálu sa 78 % podanej dávky zachytilo v moči na základe celkovej rádioaktivity, zatiaľ čo množstvo nezmeneného daptomycínu v moči bolo

približne 50 % dávky. Približne 5 % podaného rádioaktívne značeného materiálu sa vylúčilo stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky daptomycínu 4 mg/kg počas 30 minút bol priemerný celkový klírens daptomycínu približne o 35 % nižší a priemerná $AUC_{0-\infty}$ bola približne o 58 % vyššia u starších osôb (vo veku ≥ 75 rokov) v porovnaní s hodnotami u zdravých mladých osôb (vo veku 18 až 30 rokov). Nezistili sa žiadne rozdiely v c_{max} . Zaznamenané rozdiely sú spôsobené s najväčšou pravdepodobnosťou normálnym znížením funkcie obličiek, ktoré sa pozoruje u geriatrickej populácie.

Na základe samotného veku nie je potrebná žiadna úprava dávky. Má sa však posúdiť funkcia obličiek a v prípade, že existuje dôkaz závažnej poruchy funkcie obličiek, sa má dávka znížiť.

Deti a dospievajúci (vo veku 1 až 17 rokov)

Farmakokinetika daptomycínu u pediatrických osôb sa hodnotila v 3 farmakokinetických štúdiách s jednorazovou dávkou. Po podaní jednorazovej dávky daptomycínu 4 mg/kg bol celkový klírens daptomycínu normalizovaný podľa hmotnosti a eliminačného polčasu daptomycínu u dospievajúcich (vo veku 12 – 17 rokov) s grampozitívnou infekciou podobný ako u dospelých. Po podaní jednorazovej dávky daptomycínu 4 mg/kg bol celkový klírens daptomycínu u detí vo veku 7 – 11 rokov s grampozitívnou infekciou vyšší ako u dospievajúcich, zatiaľ čo eliminačný polčas bol kratší. Po podaní jednorazových dávok daptomycínu 4, 8 alebo 10 mg/kg bol celkový klírens a eliminačný polčas daptomycínu u detí vo veku 2 – 6 rokov podobný pri rozdielnych dávkach; celkový klírens bol vyšší a eliminačný polčas bol kratší ako u dospievajúcich. Po podaní jednorazovej dávky daptomycínu 6 mg/kg bol klírens a eliminačný polčas daptomycínu u detí vo veku 13 – 24 mesiacov podobný ako u detí vo veku 2 – 6 rokov, ktoré dostali jednorazovú dávku 4 – 10 mg/kg. Výsledky týchto štúdií preukazujú, že expozície (AUC) u pediatrických pacientov sú pri všetkých dávkach vo všeobecnosti nižšie ako expozície u dospelých pri porovnateľných dávkach.

Pediatrickí pacienti s cSSTI

Na hodnotenie bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky daptomycínu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až vrátane 17 rokov) s cSSTI spôsobenými grampozitívnymi patogénmi sa vykonala štúdia fázy 4 (DAP-PEDS-07-03). Farmakokinetika daptomycínu u pacientov v tejto štúdii je zhrnutá v tabuľke 2. Po podaní viacnásobných dávok bola expozícia daptomycínu po úprave dávky na základe telesnej hmotnosti a veku podobná v rôznych vekových skupinách. Plazmatické expozície, ktoré sa dosiahli pri týchto dávkach boli v súlade s expozíciami, ktoré sa dosiahli v štúdii cSSTI u dospelých (po podaní dávky 4 mg/kg jedenkrát denne u dospelých).

Tabuľka 2 Priemer (štandardná odchýlka) farmakokinetiky daptomycínu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 17 rokov) s cSSTI v štúdii DAP-PEDS-07-03

Vekové rozmedzie	12 – 17 rokov (N = 6)	7 – 11 rokov (N = 2) ^a	2 – 6 rokov (N = 7)	1 až < 2 roky (N = 30) ^b
Dávka	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Čas infúzie	30 minút	30 minút	60 minút	60 minút
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$)	387 (81)	438	439 (102)	466
c_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Zdanlivý $t_{1/2}$ (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

Hodnoty farmakokinetických parametrov odhadnuté podľa nekompartmentovej analýzy

- Individuálne nahlásené hodnoty, keďže v tejto vekovej skupine poskytli farmakokinetické vzorky umožňujúce farmakokinetickú analýzu iba dvaja pacienti; AUC, zdanlivý $t_{1/2}$ a CL/wt mohli byť stanovené iba u jedného z dvoch pacientov
- Farmakokinetická analýza vykonaná so súhrnným farmakokinetickým profilom s priemernými koncentraciami u osôb v každom časovom bode

Pediatrickí pacienti so SAB

Na hodnotenie bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky daptomycínu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až vrátane 17 rokov) so SAB sa vykonala štúdia fázy 4 (DAP-PEDBAC-11-02).

Farmakokinetika daptomycínu u pacientov v tejto štúdii je zhrnutá v tabuľke 3. Po podaní viacnásobných dávok bola expozícia daptomycínu po úprave dávky na základe telesnej hmotnosti a veku podobná v rôznych vekových skupinách. Plazmatické expozície, ktoré sa dosiahli pri týchto dávkach boli v súlade s expozíciami, ktoré sa dosiahli v štúdii SAB u dospelých (po podaní dávky 6 mg/kg jedenkrát denne u dospelých).

Tabuľka 3 Priemer (štandardná odchýlka) farmakokinetiky daptomycínu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 17 rokov) so SAB v štúdii DAP-PEDBAC-11-02

Vekové rozmedzie	12 – 17 rokov (N = 13)	7 – 11 rokov (N = 19)	1 až 6 rokov (N = 19)*
Dávka	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Čas infúzie	30 minút	30 minút	60 minút
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
c _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Zdanlivý 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)

Hodnoty farmakokinetických parametrov odhadnuté s použitím prístupu založeného na modele s malým množstvom odobratých farmakokinetických vzoriek od individuálnych pacientov v štúdii.

* Priemer (štandardná odchýlka) vypočítaný pre pacientov vo veku 2 až 6 rokov, keďže v tejto štúdii neboli zahrnutí žiadni pacienti vo veku 1 až < 2 roky. Simulácia s použitím populačného farmakokinetického modelu preukázala, že plocha pod krivkou časovej závislosti koncentrácie daptomycínu v rovnovážnom stave (area under the concentration-time curve at steady state, AUC_{ss}) u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 2 roky dostávajúcich 12 mg/kg jedenkrát denne by bola porovnateľná s AUC_{ss} u dospelých pacientov dostávajúcich 6 mg/kg jedenkrát denne.

Obezita

V porovnaní s neobéznymi osobami bola systémová expozícia daptomycínu meraná pomocou AUC vyššia približne o 28 % u osôb s miernou obezitou (index telesnej hmotnosti 25 - 40 kg/m²) a o 42 % vyššia u osôb s ťažkou obezitou (index telesnej hmotnosti > 40 kg/m²). Žiadna úprava dávky na základe samotnej obezity však nie je považovaná za potrebnú.

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike daptomycínu súvisiace s pohlavím.

Rasa

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike daptomycínu u osôb čiernej alebo japonskej rasy v porovnaní s osobami bielej rasy.

Porucha funkcie obličiek

Po intravenóznom podaní jednorazovej dávky daptomycínu 4 mg/kg alebo 6 mg/kg počas 30 minút dospelým osobám s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek sa celkový klírens (CL) daptomycínu znížil a systémová expozícia (AUC) sa zvýšila, ako sa znižovala funkcia obličiek (klírens kreatinínu).

Na základe farmakokinetických údajov a modelovania bola AUC daptomycínu počas prvého dňa po podaní dávky 6 mg/kg dospelým pacientom podstupujúcim HD alebo CAPD 2-krát vyššia, ako AUC pozorovaná u dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek, ktorí dostali rovnakú dávku. Na druhý deň po podaní dávky 6 mg/kg dospelým pacientom na HD alebo CAPD bola AUC daptomycínu približne 1,3-krát vyššia, ako AUC pozorovaná po druhej dávke 6 mg/kg u dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek. Na základe toho sa odporúča, aby dospelí pacienti podstupujúci HD alebo CAPD dostávali daptomycín jedenkrát každých 48 hodín v dávke, ktorá sa odporúča pre liečený typ infekcie (pozri časť 4.2).

Režim dávkovania daptomycínu u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nestanovil.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika daptomycínu sa u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako porucha funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha) po podaní jednorazovej dávky 4 mg/kg nemení v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi zodpovedajúceho pohlavia, veku a hmotnosti. Pri podávaní daptomycínu pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Farmakokinetika daptomycínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikácia C podľa Childa-Pugha) sa nehodnotila.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie daptomycínu u potkanov a psov sa spájalo s minimálnymi až miernymi degeneratívnymi/regeneratívnymi zmenami kostrových svalov. Mikroskopické zmeny v kostrovom svalstve boli minimálne (postihli približne 0,05 % svalových vlákien) a pri vyšších dávkach ich sprevádzalo zvýšenie CPK. Nepozorovala sa žiadna fibróza ani rabdomyolýza. Všetky účinky na svaly, vrátane mikroskopických zmien, boli v závislosti od dĺžky trvania štúdie plne reverzibilné do 1 - 3 mesiacov od ukončenia podávania. Nepozorovali sa žiadne funkčné alebo patologické zmeny v hladkom svalstve alebo srdcovom svale.

Najnižšia hladina s pozorovateľnými účinkami (lowest observable effect level, LOEL) pre myopatiu u potkanov a psov bola pri hladinách expozície, ktoré boli 0,8- až 2,3-násobkom terapeutických hladín u ľudí pri dávke 6 mg/kg (30-minútová intravenózna infúzia) u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Keďže farmakokinetika (pozri časť 5.2) je porovnateľná, hranice bezpečnosti pri oboch spôsoboch podania sú veľmi podobné.

Štúdia u psov preukázala, že myopatia kostrového svalstva sa znížila pri podávaní jedenkrát denne v porovnaní s podávaním čiastkových dávok pri rovnakej celkovej dennej dávke, čo naznačuje, že myopatické účinky u zvierat primárne súviseli s intervalom medzi dávkami.

Účinky na periférne nervy boli u dospelých potkanov a psov pozorované pri vyšších dávkach, ako boli dávky spojené s účinkami na kostrové svalstvo, a vzťahovali sa primárne k plazmatickej c_{max} . Zmeny periférnych nervov boli charakterizované minimálnou až miernou axonálnou degeneráciou a boli často sprevádzané funkčnými zmenami. Reverzia mikroskopických aj funkčných zmien nastala do 6 mesiacov po podávaní. Hranica bezpečnosti pre účinky na periférne nervy predstavuje u potkanov 8- a u psov 6-násobok, keď sa porovnajú hodnoty c_{max} pri hladine bez pozorovaných účinkov (no observed effect level, NOEL) s c_{max} , ktoré sa dosiahnu podávaním dávky 6 mg/kg jedenkrát denne 30-minútovou intravenóznou infúziou u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Nálezy v štúdiách *in vitro* a niektorých štúdiách *in vivo*, určených na zistenie mechanizmu myotoxicity daptomycínu, naznačujú, že cieľom toxicity je plazmatická membrána diferencovaných, spontánne sa kontrahujúcich svalových buniek. Špecifická súčasť bunkového povrchu, ktorá je bezprostredným cieľom, nebola identifikovaná. Pozoroval sa aj úbytok/poškodenie mitochondrií; úloha a významnosť tohto nálezu v celkovej patológii však nie sú známe. Tento nález sa nespájal s účinkom na kontrakciu svalov.

Na rozdiel od dospelých psov sa nedospelé psy javili ako citlivejšie voči léziám periférnych nervov v porovnaní s myopatiou kostrového svalstva. U nedospelých psov vznikli lézie periférnych a miechových nervov pri dávkach nižších, ako boli dávky spojené s toxicitou kostrového svalstva.

U novonarodených psov daptomycín vyvolal výrazné klinické prejavy záškľbov, stuhnutosti svalov v končatinách a narušeného používania končatín, čo malo za následok pokles telesnej hmotnosti a zhoršenie celkového telesného stavu pri dávkach ≥ 50 mg/kg/deň a vyžadovalo si včasné ukončenie podávania v týchto dávkovacích skupinách. Pri nižších hladinách dávky (25 mg/kg/deň) sa pozorovali mierne a reverzibilné klinické prejavy záškľbov a jeden prípad stuhnutosti svalov bez akýchkoľvek účinkov na telesnú hmotnosť. V tkanive periférnej a centrálnej nervovej sústavy alebo v kostrovom svalstve neboli žiadne histopatologické súvislosti pri žiadnej hladine dávky, a preto nie je známy mechanizmus a klinický význam týchto nežiaducich klinických prejavov.

Testovanie reprodukčnej toxicity nepreukázalo žiadny dôkaz účinkov na fertilitu, embryonálno-fetálny alebo postnatálny vývin. Daptomycín však môže prechádzať placentou u breživých samíc potkanov (pozri časť 5.2). Vylučovanie daptomycínu do materského mlieka u zvierat sa neskúmalo.

Dlhodobé štúdie karcinogenicity u hlodavcov sa nevykonali. V súbore testov genotoxicity *in vivo* aj *in vitro* nebol daptomycín mutagénny ani klastogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Daptomycín Reddy nie je fyzikálne ani chemicky kompatibilný s roztokmi obsahujúcimi glukózu. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke bola preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C a až do 48 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku v infúzných vakoch je stanovená na 12 hodín pri teplote 25 °C alebo 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Pri 30-minútovej intravenóznei infúzii celkový čas uchovávanía (rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke a zriedený roztok v infúznom vaku; pozri časť 6.6) pri teplote 25 °C nesmie prekročiť 12 hodín (alebo 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C).

Pri 2-minútovej intravenóznei injekcii čas uchovávanía rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke (pozri časť 6.6) pri teplote 25 °C nesmie prekročiť 12 hodín (alebo 48 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa však má liek použiť okamžite. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné alebo bakteriostatické látky. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávanía pred použitím zodpovedá užívateľ a normálne by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové 15 ml injekčné liekovky zo skla typu I s brómbutylovou gumovou zátkou (typ I) a uzavreté 20 mm vyklápacím hliníkovým tesnením s polypropylénovým krytom žltej farby (350 mg).

Jednorazové 15 ml injekčné liekovky zo skla typu I s brómbutylovými gumovými zátkami (typ I) a uzavreté 20 mm vyklápacím hliníkovým tesnením s polypropylénovým krytom modrej farby (500 mg).

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Daptomycín sa môže dospelým podávať intravenózne vo forme infúzie počas 30 minút alebo vo forme injekcie počas 2 minút. Daptomycín sa nesmie pediatrickým pacientom podávať vo forme injekcie počas 2 minút. Pediatrickí pacienti vo veku 7 až 17 rokov majú dostávať daptomycín vo forme infúzie počas 30 minút. Pediatrickým pacientom mladším ako 7 rokov, dostávajúcim dávku 9 – 12 mg/kg, sa má daptomycín podávať počas 60 minút (pozri časti 4.2 a 5.2). Príprava infúzneho roztoku vyžaduje ďalšie zriedenie, ktoré je podrobne opísané nižšie.

Daptomycin Reddy podávaný ako 30- alebo 60-minútová intravenózna infúzia

Koncentrácia 50 mg/ml Daptomycínu Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok sa získa rekonštitúciou lyofilizátu s použitím 7 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Koncentrácia 50 mg/ml Daptomycínu Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok sa získa rekonštitúciou lyofilizátu s použitím 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Rozpustenie lyofilizátu trvá približne 15 minút. Liek po úplnej rekonštitúcii je číry a môže obsahovať niekoľko malých bubliniek alebo penu pri stene injekčnej liekovky.

Daptomycin Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Pri príprave intravenózne infúzie Daptomycínu Reddy dodržujte, prosím, nasledujúce pokyny:

Počas celej rekonštitúcie alebo riedení lyofilizovaného Daptomycínu Reddy sa má používať aseptický postup.

Rekonštitúcia:

1. Polypropylénové vyklápacie viečko sa má odstrániť, aby sa odkryla stredná časť gumenej zátky. Utrite vrch gumenej zátky tampónom napusteným alkoholom alebo iným dezinfekčným roztokom a nechajte ho uschnúť. Po očistení sa nedotknite gumenej zátky, ani ju nenechajte prísť do styku s iným povrchom. Do injekčnej striekačky natiahnite pomocou sterilnej prenosovej ihly s priemerom 21G alebo menším alebo pomôckou bez injekčnej ihly 7 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), ktoré potom pomaly injikujte cez stred gumenej zátky do injekčnej liekovky, pričom ihla smeruje k stene injekčnej liekovky.
2. Injekčnou liekovkou je potrebné pomaly otáčať, aby bolo zaistené dokonalé zmáčanie lieku, a potom sa nechá 10 minút stáť.
3. Nakoniec sa injekčnou liekovkou niekoľko minút zľahka otáča/krúži, čo je potrebné na získanie číreho rekonštituovaného roztoku. Je potrebné sa vyhnúť prudkému pretrepávaniu, aby sa zamedzilo speneniu lieku.
4. Rekonštituovaný roztok je potrebné pozorne skontrolovať a uistiť sa, že liek je rozpustený, a pred použitím je potrebné ho vizuálne skontrolovať na neprítomnosť pevných častíc. Farba rekonštituovaného roztoku Daptomycínu Reddy býva bledožltá až svetlohnedá.
5. Rekonštituovaný roztok je potom potrebné zriediť s použitím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (obvyklý objem 50 ml).

Riedenie:

1. Pomaly odoberte príslušnú rekonštituovanú tekutinu (50 mg daptomycínu/ml) z injekčnej liekovky pomocou novej sterilnej ihly s priemerom 21G alebo menším tak, že injekčnú liekovku obrátite, aby roztok mohol stiecť k zátke. Použitím injekčnej striekačky zavedte ihlu do obrátenej injekčnej liekovky. Injekčnú liekovku držte stále obrátenú a hrot ihly pri odoberaní roztoku do injekčnej striekačky posuňte celkom ku dnu roztoku v injekčnej liekovke. Pred vytiahnutím ihly z injekčnej liekovky potiahnite piest nadol až ku koncu valca injekčnej striekačky, aby ste z obrátenej injekčnej liekovky odobrali požadovaný roztok.
2. Vytlačte vzduch, veľké bubliny a všetok nadbytočný roztok, aby ste získali požadovanú dávku.
3. Požadovanú rekonštituovanú dávku preneste do 50 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
4. Rekonštituovaný a zriedený roztok sa má potom podať intravenóznou infúziou trvajúcou

30 alebo 60 minút, podľa pokynov v časti 4.2.

Daptomycin Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Pri príprave intravenózneho infúzie Daptomycinu Reddy dodržujte, prosím, nasledujúce pokyny: Počas celej rekonštitúcie alebo riedenia lyofilizovaného Daptomycinu Reddy sa má používať aseptický postup.

Rekonštitúcia:

1. Polypropylénové vyklápacie viečko sa má odstrániť, aby sa odkryla stredná časť gumenej zátky. Utrite vrch gumenej zátky tampónom napusteným alkoholom alebo iným dezinfekčným roztokom a nechajte ho uschnúť. Po očistení sa nedotknite gumenej zátky, ani ju nenechajte prísť do styku s iným povrchom. Do injekčnej striekačky natiahnite pomocou sterilnej prenosovej ihly s priemerom 21G alebo menším alebo pomocou bez injekčnej ihly 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), ktoré potom pomaly injikujte cez stred gumenej zátky do injekčnej liekovky, pričom ihla smeruje k stene injekčnej liekovky.
2. Injekčnou liekovkou je potrebné pomaly otáčať, aby bolo zaistené dokonalé zmáčanie lieku, a potom sa nechá 10 minút stáť.
3. Nakoniec sa injekčnou liekovkou niekoľko minút zľahka otáča/krúži, čo je potrebné na získanie číreho rekonštituovaného roztoku. Je potrebné sa vyhnúť sa prudkému pretrepávaniu, aby sa zamedzilo speneniu lieku.
4. Rekonštituovaný roztok je potrebné pozorne skontrolovať a uistiť sa, že liek je rozpustený, a pred použitím je potrebné ho vizuálne skontrolovať na neprítomnosť pevných častíc. Farba rekonštituovaného roztoku Daptomycinu Reddy býva bledožltá až svetlohnedá.
5. Rekonštituovaný roztok je potom potrebné zriediť s použitím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (obvyklý objem 50 ml).

Riedenie:

1. Pomaly odoberte príslušnú rekonštituovanú tekutinu (50 mg daptomycínu/ml) z injekčnej liekovky pomocou novej sterilnej ihly s priemerom 21G alebo menším tak, že injekčnú liekovku obrátite, aby roztok mohol stiecť k zátku. Použitím injekčnej striekačky zaveďte ihlu do obrátenej injekčnej liekovky. Injekčnú liekovku držte stále obrátenú a hrot ihly pri odoberaní roztoku do injekčnej striekačky posuňte celkom ku dnu roztoku v injekčnej liekovke. Pred vytiahnutím ihly z injekčnej liekovky potiahnite piest nadol až ku koncu valca injekčnej striekačky, aby ste z obrátenej injekčnej liekovky odobrali požadovaný roztok.
2. Vytlačte vzduch, veľké bubliny a všetok nadbytočný roztok, aby ste získali požadovanú dávku.
3. Požadovanú rekonštituovanú dávku preneste do 50 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
4. Rekonštituovaný a zriedený roztok sa má potom podať intravenóznou infúziou trvajúcou 30 alebo 60 minút, podľa pokynov v časti 4.2.

Nasledujúce liečivá sa preukázali ako kompatibilné v prípade ich pridávania do infúzných roztokov obsahujúcich daptomycín: aztreonam, ceftazidím, ceftriaxón, gentamicín, flukonazol, levofloxacin, dopamín, heparín a lidokaín.

Daptomycin Reddy podávaný ako 2-minútová intravenózna injekcia (iba dospelí pacienti)

Na rekonštitúciu Daptomycinu Reddy na intravenóznou injekciu sa nemá použiť voda.

Daptomycin Reddy sa má rekonštituovať len roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Koncentrácia 50 mg/ml Daptomycinu Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok sa získa rekonštitúciou lyofilizátu s použitím 7 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Koncentrácia 50 mg/ml Daptomycinu Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok sa získa rekonštitúciou lyofilizátu s použitím 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Rozpustenie lyofilizátu trvá približne 15 minút. Liek po úplnej rekonštitúcii je číry a môže obsahovať niekoľko malých bubliniek alebo penu pri stene injekčnej liekovky.

Daptomycin Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Pri príprave intravenózneho injekcie Daptomycinu Reddy dodržujte, prosím, nasledujúce pokyny: Počas celej rekonštitúcie lyofilizovaného Daptomycinu Reddy sa má používať aseptický postup.

1. Polypropylénové vyklápacie viečko sa má odstrániť, aby sa odkryla stredná časť gumenej zátky. Utrite vrch gumenej zátky tampónom napusteným alkoholom alebo iným dezinfekčným roztokom a nechajte ho uschnúť. Po očistení sa nedotknite gumenej zátky, ani ju nenechajte prísť do styku s iným povrchom. Do injekčnej striekačky natiahnite pomocou sterilnej prenosovej ihly s priemerom 21G alebo menším alebo pomôckou bez injekčnej ihly 7 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), ktoré potom pomaly injikujte cez stred gumenej zátky do injekčnej liekovky, pričom ihla smeruje k stene injekčnej liekovky.
2. Injekčnou liekovkou je potrebné pomaly otáčať, aby bolo zaistené dokonalé zmáčanie lieku, a potom sa nechá 10 minút stáť.
3. Nakoniec sa injekčnou liekovkou niekoľko minút zľahka otáča/krúži, čo je potrebné na získanie číreho rekonštituovaného roztoku. Je potrebné sa vyhnúť sa prudkému pretrepávaniu, aby sa zamedzilo speneniu lieku.
4. Rekonštituovaný roztok je potrebné pozorne skontrolovať a uistiť sa, že liek je rozpustený, a pred použitím je potrebné ho vizuálne skontrolovať na neprítomnosť pevných častíc. Farba rekonštituovaného roztoku Daptomycinu Reddy býva bledožltá až svetlohnedá.
5. Pomaly odoberte rekonštituovanú tekutinu (50 mg daptomycínu/ml) z injekčnej liekovky pomocou sterilnej ihly s priemerom 21G alebo menším.
6. Injekčnú liekovku obráťte, aby roztok mohol stiecť k zátku. Použitím novej injekčnej striekačky zaveďte ihlu do obrátenej injekčnej liekovky. Injekčnú liekovku držte stále obrátenú a hrot ihly pri odoberaní roztoku do injekčnej striekačky posuňte celkom ku dnu roztoku v injekčnej liekovke. Pred vytiahnutím ihly z injekčnej liekovky potiahnite piest nadol až ku koncu valca injekčnej striekačky, aby ste z obrátenej injekčnej liekovky odobrali všetok roztok.
7. Vymeňte ihlu za novú ihlu na intravenóznou injekciu.
8. Vytlačte vzduch, veľké bubliny a všetok nadbytočný roztok, aby ste získali požadovanú dávku.
9. Rekonštituovaný roztok sa má potom podať intravenóznou injekciou, pomaly počas 2 minút, podľa pokynov v časti 4.2.

Daptomycin Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

Pri príprave intravenózneho injekcie Daptomycinu Reddy dodržujte, prosím, nasledujúce pokyny: Počas celej rekonštitúcie lyofilizovaného Daptomycinu Reddy sa má používať aseptický postup.

1. Polypropylénové vyklápacie viečko sa má odstrániť, aby sa odkryla stredná časť gumenej zátky. Utrite vrch gumenej zátky tampónom napusteným alkoholom alebo iným dezinfekčným roztokom a nechajte ho uschnúť. Po očistení sa nedotknite gumenej zátky, ani ju nenechajte prísť do styku s iným povrchom. Do injekčnej striekačky natiahnite pomocou sterilnej prenosovej ihly s priemerom 21G alebo menším alebo pomôckou bez injekčnej ihly 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), ktoré potom pomaly injikujte cez stred gumenej zátky do injekčnej liekovky, pričom ihla smeruje k stene injekčnej liekovky.
2. Injekčnou liekovkou je potrebné pomaly otáčať, aby bolo zaistené dokonalé zmáčanie lieku, a potom sa nechá 10 minút stáť.
3. Nakoniec sa injekčnou liekovkou niekoľko minút zľahka otáča/krúži, čo je potrebné na získanie číreho rekonštituovaného roztoku. Je potrebné sa vyhnúť prudkému pretrepávaniu, aby sa zamedzilo speneniu lieku.
4. Rekonštituovaný roztok je potrebné pozorne skontrolovať a uistiť sa, že liek je rozpustený, a pred použitím je potrebné ho vizuálne skontrolovať na neprítomnosť pevných častíc. Farba rekonštituovaného roztoku Daptomycinu Reddy býva bledožltá až svetlohnedá.
5. Pomaly odoberte rekonštituovanú tekutinu (50 mg daptomycínu/ml) z injekčnej liekovky pomocou sterilnej ihly s priemerom 21G alebo menším.
6. Injekčnú liekovku obráťte, aby roztok mohol stiecť k zátku. Použitím novej injekčnej striekačky zaveďte ihlu do obrátenej injekčnej liekovky. Injekčnú liekovku držte stále obrátenú a hrot ihly pri odoberaní roztoku do injekčnej striekačky posuňte celkom ku dnu roztoku v injekčnej liekovke. Pred vytiahnutím ihly z injekčnej liekovky potiahnite piest nadol až ku koncu valca injekčnej striekačky, aby ste z obrátenej injekčnej liekovky odobrali všetok roztok.
7. Vymeňte ihlu za novú ihlu na intravenóznou injekciu.
8. Vytlačte vzduch, veľké bubliny a všetok nadbytočný roztok, aby ste získali požadovanú dávku.

9. Rekonštituovaný roztok sa má potom podať intravenóznou injekciou, pomaly počas 2 minút, podľa pokynov v časti 4.2.

Injekčné liekovky Daptomycinu Reddy sú iba na jednorazové použitie.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po rekonštitúcii (pozri časť 6.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Daptomycin Reddy 350 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0235/24-S
Daptomycin Reddy 500 mg prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0236/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024