

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daptomycin Hospira, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Daptomycin Hospira, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Daptomycin Hospira, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Każda fiolka zawiera 350 mg daptomycyny.

Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań zawiera 50 mg daptomycyny.

Daptomycin Hospira, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Każda fiolka zawiera 500 mg daptomycyny.

Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań zawiera 50 mg daptomycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Daptomycin Hospira, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Liofilizat w postaci krążka lub proszku o barwie jasnożółtej do jasnobrazowej.

Daptomycin Hospira, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Liofilizat w postaci krążka lub proszku o barwie jasnożółtej do jasnobrazowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daptomycin Hospira jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- U dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft-tissue infections - cSSTI).
- U dorosłych pacjentów z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza (ang. right sided infective endocarditis – RIE) wywołanym przez *Staphylococcus aureus*. Zaleca się, aby decyzję dotyczącą stosowania daptomycyny podejmować uwzględniając wrażliwość bakterii na antybiotyki i na podstawie opinii eksperta. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z bakteriecią wywołaną przez *Staphylococcus aureus* (ang. *Staphylococcus aureus* bacteraemia - SAB). U dorosłych, należy stosować w przypadku bakteriemii z równoczesnym RIE lub cSSTI, natomiast u dzieci i młodzieży w przypadku bakteriemii z równoczesnym cSSTI.

Daptomycyna działa jedynie na bakterie Gram-dodatnie (patrz punkt 5.1). W zakażeniach mieszanych, gdy podejrzewa się zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi i (lub) pewnymi rodzajami bakterii beztlenowych, daptomycyna powinna być podawana w skojarzeniu z odpowiednimi środkami przeciwbakteryjnymi.

Należy stosować się do oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W badaniach klinicznych pacjentom podawano daptomycynę w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 30 min. Brak doświadczenia klinicznego w podawaniu pacjentom daptomycyny w 2-minutowym wstrzyknięciu. Ten sposób podania był badany jedynie u zdrowych osób. Jednak, nie było klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce oraz profilu bezpieczeństwa daptomycyny w porównaniu z tymi samymi dawkami podawanymi w 30-minutowej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.8 i 5.2).

Dawkowanie

Dorośli

- cSSTI bez równocześnie występującej SAB: daptomycyna w dawce 4 mg/kg mc. jest podawana raz na dobę przez 7–14 dni lub do ustąpienia zakażenia (patrz punkt 5.1).
- cSSTI z równocześnie występującą SAB: daptomycyna w dawce 6 mg/kg mc. jest podawana raz na dobę. Odnośnie dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz poniżej. Czas trwania leczenia może być dłuższy niż 14 dni, w zależności od szacowanego ryzyka wystąpienia powikłań u określonego pacjenta.
- Rozpoznane lub podejrzewane RIE wywołane przez *Staphylococcus aureus*: daptomycyna w dawce 6 mg/kg mc. jest podawana raz na dobę. Odnośnie dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz poniżej. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z dostępnymi, oficjalnymi zaleceniami.

Daptomycyna jest podawana dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6). Daptomycyny nie należy podawać częściej niż raz na dobę.

Stężenie fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy należy mierzyć na początku leczenia oraz regularnie (co najmniej raz w tygodniu) w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Daptomycyna jest usuwana przede wszystkim przez nerki.

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne (patrz tabela i przypisy zamieszczone poniżej), daptomycyna powinna być stosowana u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia [klirens kreatyniny (CrCl) < 80 ml/min] wyłącznie, jeśli uważa się, że spodziewana korzyść kliniczna przeważa potencjalne ryzyko. Należy uważnie monitorować odpowiedź na leczenie, czynność nerek oraz aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) u wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia (patrz też punkty 4.4 i 5.2). Nie określono schematu dawkowania daptomycyny u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Tabela 1. Dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w zależności od wskazania i klirensu kreatyniny

Wskazanie do stosowania	Klirens kreatyniny	Zalecana dawka	Uwagi
cSSTI bez SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg mc. raz na dobę	Patrz punkt 5.1.
	< 30 ml/min	mg/kg mc. co 48 godzin	(1, 2)
RIE lub cSSTI związane z SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg mc. raz na dobę	Patrz punkt 5.1.
	< 30 ml/min	6 mg/kg mc. co 48 godzin	(1, 2)

cSSTI = powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich; SAB = bakteremia wywołana przez *S. aureus*
 (1) Bezpieczeństwo i skuteczność zmodyfikowanych odstępów czasu pomiędzy dawkami nie były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia oparte są na danych farmakokinetycznych (ang. *pharmacokinetic* - PK), w tym wynikach z badań i modeli farmakokinetycznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).
 (2) Dorosłym pacjentom, u których stosuje się hemodializę (ang. *haemodialysis* – HD) lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową (ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis* – CAPD) zaleca się takie samo dostosowanie dawki, oparte na danych farmakokinetycznych uzyskanych od ochotników, w tym wynikach z modeli farmakokinetycznych. Gdy tylko jest to możliwe, produkt leczniczy Daptomycin Hospira należy podawać po zakończeniu dializy w tym samym dniu, w którym wykonano dializę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki daptomycyny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby - klasa B w skali Child-Pugh (patrz punkt 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh), dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów daptomycyną.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecane dawki należy stosować również u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz powyżej oraz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Tabela 2. Zalecane schematy dawkowania u dzieci i młodzieży w zależności od wieku oraz wskazania do stosowania

Grupa wiekowa	Wskazanie do stosowania			
	cSSTI bez SAB		cSSTI z równocześnie występującym SAB	
	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
12 do 17 lat	5 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut	(1)
7 do 11 lat	7 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut		9 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut	

2 do 6 lat	9 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut	
1 do < 2 lat	10 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut	
<p>cSSTI = powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich; SAB = bakteriemia wywołana przez <i>S. aureus</i>; (1) Minimalny czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Hospira u dzieci i młodzieży z SAB powinien być zgodny z zauważalnym ryzykiem powikłań u danego pacjenta. Czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Hospira może być dłuższy niż 14 dni, jeśli uzasadnia to ocena ryzyka powikłań u danego pacjenta. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z SAB, średni czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Hospira podawanym dożylnie wynosił 12 dni, w zakresie od 1 do 44 dni. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z dostępnymi oficjalnymi zaleceniami.</p>				

Produkt leczniczy Daptomycin Hospira jest podawany dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6). Produktu leczniczego Daptomycin Hospira nie należy podawać częściej niż raz na dobę.

Stężenie kinazy kreatynowej (CPK) w surowicy należy mierzyć na początku leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (co najmniej raz w tygodniu) w czasie leczenia (patrz punkt 4.4).

Nie należy podawać daptomycyny dzieciom w wieku poniżej 1 roku, ze względu na ryzyko możliwego wpływu na układ mięśniowy, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) układ nerwowy (zarówno obwodowy, jak i ośrodkowy), co było obserwowane u psich noworodków (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

U dorosłych pacjentów daptomycynę podaje się w infuzji dożylniej (patrz punkt 6.6) w ciągu 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym (patrz punkt 6.6) w ciągu 2 minut.

Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat produkt leczniczy Daptomycin Hospira podaje się w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut (patrz punkt 6.6). Dzieciom w wieku od 1 roku do 6 lat produkt leczniczy Daptomycin Hospira podaje się w infuzji dożylniej w ciągu 60 minut (patrz punkt 6.6).

Sporządzony roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrazowej.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed zastosowaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W przypadku zidentyfikowania ogniska zakażenia innego niż cSSTI lub RIE po rozpoczęciu leczenia daptomycyną należy rozważyć wprowadzenie alternatywnego leczenia przeciwbakteryjnego, którego skuteczność w odniesieniu do określonego rodzaju występującego zakażenia(ń) została wykazana.

Reakcje anafilaktyczne/nadwrażliwości

Podczas stosowania daptomycyny donoszono o anafilaksji/reakcjach nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na daptomycynę, należy przerwać jego stosowanie i zastosować odpowiednie leczenie.

Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności daptomycyny w leczeniu zapalenia płuc. Stosowanie daptomycyny nie jest więc wskazane w leczeniu zapalenia płuc.

Leczenie RIE wywołanego przez *Staphylococcus aureus*

Dane kliniczne dotyczące stosowania daptomycyny w leczeniu RIE wywołanego przez *Staphylococcus aureus* są ograniczone – pochodzą od 19 dorosłych pacjentów (patrz „Skuteczność kliniczna u dorosłych” w punkcie 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności daptomycyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza (RIE) wywołanym przez *Staphylococcus aureus*.

Nie wykazano skuteczności daptomycyny u pacjentów z zakażeniami sztucznej zastawki lub u pacjentów z lewostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza wywołanym przez *Staphylococcus aureus*.

Zakażenia głębokie

U pacjentów, u których występują zakażenia głębokie, jest konieczna bezzwłoczna interwencja chirurgiczna (np.: oczyszczenie rany, usunięcie elementów prostetycznych, operacja wymiany zastawki).

Zakażenia enterokokowe

Brak wystarczających dowodów by wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski na temat możliwej skuteczności klinicznej daptomycyny w zakażeniach wywołanych przez enterokoki, w tym *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Oprócz tego, nie została określona dawka daptomycyny, która mogłaby być właściwa do leczenia zakażeń enterokokowych z bakterią lub bez. Zgłaszano przypadki niepowodzenia w leczeniu daptomycyną enterokokowych zakażeń w powiązaniu z bakterią. W niektórych przypadkach niepowodzenia w leczeniu były związane z doбором organizmów ze zmniejszoną wrażliwością lub prawdziwą opornością na daptomycynę (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje odporne

Stosowanie leków przeciwbakteryjnych może sprzyjać nadmiernemu rozwojowi drobnoustrojów opornych. W razie wystąpienia nadkażenia podczas przyjmowania produktu leczniczego, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Biegunka związana z *Clostridioides difficile* (CDAD)

Podczas stosowania daptomycyny zgłaszano występowanie biegunki związanej z CDAD (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono występowanie CDAD, może być konieczne przerwanie stosowania daptomycyny i zastosowanie odpowiedniego leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Interakcje z odczynnikami wykorzystywanymi podczas testów laboratoryjnych

Zaobserwowano pozorne wydłużenie czasu protrombinowego (PT) oraz zwiększoną wartość współczynnika znormalizowanego międzynarodowego (INR) w przypadku, kiedy w testach stosowano pewne odczynniki zawierające rekombinowaną tromboplastynę (patrz punkt 4.5).

Fosfokinaza kreatynowa i miopatia

W przebiegu leczenia daptomycyną odnotowano przypadki zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK; izoenzym mięśniowy MM) w osoczu w powiązaniu z bólami i (lub) osłabieniem mięśni oraz przypadki zapalenia mięśni, mioglobinemii i rhabdomyolizy (patrz punkty 4.5, 4.8 i 5.3). W badaniach klinicznych znaczne zwiększenie aktywności CPK w osoczu (ponad 5 razy przekraczające górną granicę normy) bez objawów mięśniowych, występowało częściej u pacjentów leczonych daptomycyną (1,9%) niż u pacjentów, którym podawano leki porównawcze (0,5%). Zaleca się zatem, co następuje:

- Aktywność CPK w osoczu należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia i w regularnych odstępach czasu (przynajmniej raz w tygodniu) u wszystkich pacjentów w trakcie leczenia.
- Aktywność CPK należy oznaczać częściej (np. co 2–3 dni podczas co najmniej pierwszych dwóch tygodni leczenia) u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia miopatii. Na przykład, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia (klirens kreatyniny < 80 ml/min; patrz również punkt 4.2), w tym pacjenci, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową oraz pacjenci leczeni innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wystąpienie miopatii (np. inhibitorami reduktazy HMG-CoA, fibratami i cyklosporyną).
- U pacjentów, u których aktywność CPK przed rozpoczęciem leczenia ponad 5-krotnie przekracza wartość górnej granicy normy, nie można wykluczyć ryzyka dalszego zwiększenia aktywności CPK w trakcie leczenia daptomycyną. Należy to wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia daptomycyną i podczas podawania daptomycyny oraz monitorować tych pacjentów częściej niż raz na tydzień.
- Nie należy podawać daptomycyny pacjentom leczonym innymi produktami leczniczymi, mogącymi spowodować wystąpienie miopatii, chyba, że spodziewana korzyść z terapii przewyższa ryzyko.
- Podczas leczenia pacjenci powinni być regularnie badani, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe, mogące świadczyć o wystąpieniu miopatii.
- U każdego pacjenta, u którego wystąpiły niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość, osłabienie lub skurcze, należy oznaczać aktywność CPK w osoczu co drugi dzień. Należy przerwać podawanie daptomycyny w razie wystąpienia niewyjaśnionych objawów mięśniowych, jeżeli aktywność CPK ponad 5 razy przekroczy wartość górnej granicy normy.

Neuropatia obwodowa

Należy przebadać pacjentów, u których występują objawy (przedmiotowe lub podmiotowe) mogące wskazywać na obwodową neuropatię w trakcie leczenia daptomycyną, i rozważyć możliwość przerwania leczenia daptomycyną (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej jednego roku życia nie należy stosować daptomycyny, ze względu na ryzyko możliwego wpływu na układ mięśniowy, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) układ nerwowy (zarówno obwodowy jak i ośrodkowy), obserwowanego u noworodków psów (patrz punkt 5.3).

Eozynofilowe zapalenie płuc

W trakcie leczenia daptomycyną odnotowano przypadki wystąpienia eozynofilowego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). W większości odnotowanych przypadków eozynofilowego zapalenia płuc związanego ze stosowaniem daptomycyny, u pacjentów wystąpiła gorączka, duszności z hipoksyjną niewydolnością oddechową i rozproszone nacieki w płucach lub rozwijające się zapalenie płuc. W większości przypadków eozynofilowe zapalenie płuc wystąpiło po ponad 2 tygodniach stosowania daptomycyny i ustąpiło po zaprzestaniu stosowania daptomycyny oraz wdrożeniu leczenia steroidami. Zanotowano nawrót eozynofilowego zapalenia płuc po ponownym zastosowaniu produktu. Pacjentów, u których podczas stosowania daptomycyny wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy

eozyfilowego zapalenia płuc, należy poddać szybkiej ocenie medycznej, w tym o ile jest to wskazane, w celu wyeliminowania innych przyczyn tej choroby (np. zakażenia bakteryjnego, zakażenia grzybicznego, pasożytów, innych produktów leczniczych) badaniu opłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Należy natychmiast przerwać stosowanie daptomycyny i, jeśli stosowne, rozpocząć leczenie sterydami o działaniu ogólnoustrojowym.

Ciężkie skórne działania niepożądane

Podczas stosowania daptomycyny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. Severe cutaneous adverse reactions – SCARs), w tym osutkę polekową z eozyfilią oraz objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) i wysypkę pęcherzykowo-pęcherzową z zajęciem lub bez zajęcia błony śluzowej (zespół Stevensa-Johnsona (SJS)) lub toksyczno martwicze oddzielanie się naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis – TEN), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). W momencie przypisywania produktu leczniczego pacjentowi powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz powinni być ściśle monitorowani. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie daptomycyny i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Jeżeli w związku ze stosowaniem daptomycyny u pacjenta wystąpiły ciężkie skórne działania niepożądane, u pacjenta nie należy rozpoczynać ponownie leczenia daptomycyną.

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Po wprowadzeniu do obrotu daptomycyny zgłaszano cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephritis – TIN). Pacjentów, u których podczas przyjmowania daptomycyny wystąpi gorączka, wysypka skórna, eozyfilia obwodowa i (lub) nowe lub nasilające się zaburzenia czynności nerek, należy poddać ocenie medycznej. W przypadku podejrzenia wystąpienia cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek (TIN) należy natychmiast przerwać stosowanie daptomycyny i (lub) zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

W trakcie leczenia daptomycyną odnotowano przypadki wystąpienia zaburzenia czynności nerek. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą predysponować do zwiększenia stężenia daptomycyny, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii (patrz powyżej).

Dostosowanie przerw między dawkami daptomycyny jest konieczne u dorosłych pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Bezpieczeństwo i skuteczność zalecanych zmodyfikowanych odstępów czasu pomiędzy podaniem dawek leku nie było oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia oparte są głównie na danych z modeli farmakokinetycznych. U tych pacjentów daptomycynę należy stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaleca się ostrożność w podawaniu daptomycyny pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia produktem DaptomycinHospira występują już pewnego stopnia zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). Zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaleca się również regularne kontrolowanie czynności nerek w przypadku jednoczesnego stosowania potencjalnie nefrotoksycznych produktów leczniczych, niezależnie od wyjściowego stanu czynności nerek pacjenta (patrz punkt 4.5).

Nie określono schematu dawkowania daptomycyny u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Otyłość

U osób otyłych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 40 kg/m², ale z klirensiem kreatyniny > 70 ml/min, wartość AUC_{0-∞} daptomycyny była znacząco zwiększona (średnio o 42%) w porównaniu z nieotyłymi osobami z grupy kontrolnej. Brak jest wystarczających danych o bezpieczeństwie i skuteczności daptomycyny u osób bardzo otyłych, zaleca się zatem ostrożność podczas jej stosowania u tych pacjentów. Nie ma jednak danych świadczących o konieczności zmniejszenia dawki (patrz punkt 5.2).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Daptomycyna nie podlega przemianom zależnym od cytochromu P450 (CYP450) lub podlega im w niewielkim stopniu. Jest mało prawdopodobne, aby daptomycyna hamowała lub indukowała metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez układ cytochromu P450.

Badania interakcji daptomycyny przeprowadzono z aztreonamem, tobramycyną, warfaryną i probenecydem. Daptomycyna nie miała wpływu na farmakokinetykę warfaryny lub probenecydu i leki te nie zmieniały farmakokinetyki daptomycyny. Aztreonam nie zmieniał w sposób znaczący farmakokinetyki daptomycyny.

Pomimo, że stwierdzano niewielkie zmiany farmakokinetyki daptomycyny i tobramycyny podczas jednoczesnego stosowania daptomycyny w dawce 2 mg/kg podawanego w 30-minutowej infuzji dożylniej, zmiany te nie były znamienne statystycznie. Nie są znane interakcje między daptomycyną i tobramycyną, jeśli stosuje się zatwierdzone dawki daptomycyny. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania daptomycyny z tobramycyną.

Doświadczenie związane z jednoczesnym stosowaniem daptomycyny z warfaryną jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań stosowania daptomycyny z lekami przeciwzakrzepowymi innymi niż warfaryna. U pacjentów przyjmujących daptomycynę i warfarynę należy kontrolować aktywność przeciwzakrzepową przez kilka pierwszych dni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Daptomycin Hospira.

Dane dotyczące jednoczesnego podawania daptomycyny i innych produktów leczniczych, które mogą wywołać miopatię (np. inhibitory reduktazy HMG-CoA) są ograniczone. Zdarzały się jednak przypadki znacznego zwiększenia aktywności CPK i rabdomiolizy u dorosłych pacjentów leczonych jednym z takich produktów leczniczych i jednocześnie daptomycyną. Zaleca się zatem, aby podczas leczenia daptomycyną w miarę możliwości, czasowo przerwać stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać miopatię, chyba że korzyści z jednoczesnego leczenia tymi lekami przewyższają ryzyko. Jeżeli nie da się uniknąć równoczesnego leczenia tymi produktami, należy oznaczać aktywność CPK częściej niż raz w tygodniu, a pacjenci powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych, które mogą świadczyć o wystąpieniu miopatii (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.3).

Daptomycyna jest usuwana z ustroju głównie przez nerki, dlatego podczas skojarzonego leczenia z produktami leczniczymi zmniejszającymi filtrację nerkową (np. NLPZ i inhibitory COX-2) stężenia daptomycyny w osoczu mogą być zwiększone. Ponadto, w skojarzonym leczeniu możliwe jest wzajemne nasilenie oddziaływania leków na nerki. Zaleca się zatem ostrożność w podawaniu daptomycyny w skojarzeniu z produktami leczniczymi zmniejszającymi filtrację nerkową.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pojawiały się doniesienia o wpływie daptomycyny na niektóre oznaczenia czasu protrombinowego (PT) lub wartości INR (współczynnik znormalizowany międzynarodowy – ang. international normalised ratio). Objawiało się to pozornym

wydłużeniem PT i wzrostem INR. Jeżeli u pacjentów otrzymujących daptomycynę wystąpiły nieprawidłowości PT/INR, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji leku z laboratoryjnym testem *in vitro*. Prawdopodobieństwo błędnego wyniku można zminimalizować pobierając krew do oznaczenia PT lub INR wówczas, gdy stężenie daptomycyny w osoczu jest najmniejsze (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania daptomycyny w okresie ciąży. Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Daptomycyny nie stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne, tzn. gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

W opisie pojedynczego przypadku u człowieka daptomycynę podawano dożylnie raz na dobę w dawce 500 mg/dobę matce karmiącej piersią przez 28 dni, w 27. dniu pobrano w ciągu 24 godzin próbki mleka. Największe zmierzone stężenie daptomycyny w mleku matki wynosiło 0,045 µg/ml, co oznacza, że stężenie to jest małe. W związku z tym, do czasu zgromadzenia większej ilości danych, należy przerwać karmienie piersią u kobiet karmiących piersią, które przyjmują daptomycynę.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu daptomycyny na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Tym niemniej, na podstawie odnotowanych działań niepożądanych można wnosić, że daptomycyna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły 2011 osób dorosłych otrzymujących daptomycynę. W badaniach tych dawkę dobową wynoszącą 4 mg/kg mc. otrzymywało 1221 osób, z czego 1108 stanowili pacjenci a 113 zdrowi ochotnicy; dawkę dobową wynoszącą 6 mg/kg mc. otrzymywało 460 osób, z czego 304 stanowili pacjenci a 156 zdrowi ochotnicy. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, spośród 372 pacjentów, którzy otrzymali daptomycynę, 61 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę, a 311 pacjentów otrzymało dawki zgodnie z schematem dawkowania dla cSSTI lub SAB (dawki dobowe w zakresie od 4 mg/kg mc. do 12 mg/kg mc.). Częstość zgłaszania działań niepożądanych (które zdaniem prowadzących badania mogły być związane, prawdopodobnie były związane lub na pewno były związane z zastosowanym produktem leczniczym) w przypadku stosowania daptomycyny i produktów porównawczych była podobna.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych [występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)] należą: zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, kandydozy, niedokrwistość, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie, niedociśnienie, ból żołądkowo-jelitowy i ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wiatry, wzdęcia i rozdęcie, nieprawidłowe wyniki badań

czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub fosfatazy zasadowej (ALP)), wysypka, świąd, ból kończyn, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy, odczyn w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie.

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe, działania niepożądane to nadwrażliwość, eozynofilowe zapalenie płuc (sporadycznie objawiające się jako rozwijające się zapalenie płuc), osutka polekowa z eozynofilią oraz objawami układowymi (DRESS, z ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), obrzęk naczynioruchowy i rabdomioliza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zgłaszano w okresie obejmującym leczenie i po zakończeniu leczenia. Częstość ich występowania ich określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Często:</i>	Zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, kandydoza
	<i>Niezbyt często:</i>	Fungemia
	<i>Częstość nieznana*:</i>	Biegunka związana z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> **
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Często:</i>	Niedokrwistość
	<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytemia, eozynofilia, zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), leukocytoza
	<i>Rzadko:</i>	Wydłużony czas protrombinowy (PT)
	<i>Częstość nieznana*:</i>	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Częstość nieznana*:</i>	Nadwrażliwość** na podstawie sporadycznych doniesień spontanicznych, w tym między innymi obrzęk naczynioruchowy, eozynofilia płucna, uczucie obrzęku jamy ustnej i gardła, anafilaksja**, reakcje na infuzje, w tym następujące objawy: tachykardia, świszczący oddech, gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca, zawroty głowy, omdlenia i metaliczny smak w ustach
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Niezbyt często:</i>	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej
Zaburzenia psychiczne	<i>Często:</i>	Niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i>	Zawroty głowy, bóle głowy
	<i>Niezbyt często:</i>	Parestezje, zaburzenia smaku, drżenie, podrażnienie oka
	<i>Częstość nieznana*:</i>	Neuropatia obwodowa**
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy o podłożu błędnikowym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i>	Nadkomorowa tachykardia, skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i>	Nadciśnienie, niedociśnienie
	<i>Niezbyt często:</i>	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Częstość nieznana*:</i>	Eozynofilowe zapalenie płuc ^{1**} , kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i>	Ból żołądkowo-jelitowy i ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wiatry, wzdęcia i rozdęcie
	<i>Niezbyt często:</i>	Niestrawność, zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Często:</i>	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ² [zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub fosfatazy zasadowej (ALP)]
	<i>Rzadko:</i>	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i>	Wysypka, świąd
	<i>Niezbyt często:</i>	Pokrzywka
	<i>Częstość nieznana*:</i>	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), osutka polekowa z eozynofilią oraz objawami układowymi (DRESS)**, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa z zajęciem lub bez zajęcia błony śluzowej (SJS polekowa reakcja lub TEN)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często:</i>	Ból kończyn, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) ² w surowicy
	<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie mięśni, zwiększone stężenie mioglobiny, osłabienie mięśniowe, bóle mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, skurcze mięśni
	<i>Częstość nieznana*:</i>	Rabdomioliza ^{3**}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia czynności nerek, w tym częściowa i całkowita niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
	<i>Częstość nieznana*:</i>	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN)**
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i>	Odczyn w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie
	<i>Niezbyt często:</i>	Zmęczenie, ból

* na podstawie doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieznannej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości występowania, a zatem określona jest jako częstość nieznana.

** Patrz punkt 4.4.

¹ Dokładna częstość występowania eozynofilowego zapalenia płuc związanego ze stosowaniem daptomycyny jest nieznana, jak dotąd wskaźnik spontanicznego zgłaszania jest bardzo mały (< 1/10 000).

² W niektórych przypadkach miopatii obejmującej zwiększoną aktywność CPK i objawy ze strony mięśni, u pacjentów występowała także zwiększona aktywność aminotransferaz, prawdopodobnie związana z wpływem na mięśnie szkieletowe. Większość przypadków zwiększonej aktywności aminotransferaz miała toksyczność stopnia 1–3 i ustępowała po odstawieniu leku.

³ Jeśli dane kliniczne pacjentów były dostępne i można było dokonać oceny, około 50% przypadków występowało u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące powodować rabdomiolizę.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania daptomycyny podawanej w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym pochodzą z dwóch badań farmakokinetycznych z udziałem zdrowych, dorosłych ochotników. Z powyższych badań wynika, że obydwa sposoby podania daptomycyny, 2-minutowe wstrzyknięcie dożylne i 30-minutowa infuzja dożylna, miały podobny profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.

Nie stwierdzono istotnych różnic w miejscowej tolerancji lub w rodzaju i częstotliwości występowania działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące. Daptomycyna jest powoli eliminowana z organizmu na drodze hemodializy (w ciągu 4 godzin jest usuwane ok. 15% podanej dawki) lub dializy otrzewnowej (ok. 11% podanej dawki jest usuwane w ciągu 48 godzin).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, inne leki antybakteryjne, kod ATC: J01XX09

Mechanizm działania

Daptomycyna jest pierścieniowym lipopeptydem, naturalnym produktem, działającym wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie.

Mechanizm działania daptomycyny polega na wiązaniu się (w obecności jonów wapnia) z błonami bakteryjnymi zarówno w fazie wzrostu komórek, jak i stacjonarnej, co wywołuje depolaryzację i prowadzi do zahamowania syntezy białek, DNA i RNA. Prowadzi to do śmierci komórki bakteryjnej z nieznacznym udziałem cytolizy.

Zależność farmakokinetyczna/farmakodynamiczna

Daptomycyna wykazuje *in vitro* szybkie, zależne od dawki działanie bakteriobójcze na organizmy Gram-dodatnie oraz *in vivo* w modelach zwierzęcych. W badaniach na zwierzętach, AUC/MIC i C_{max}/MIC korelują ze skutecznością i przewidywanym działaniem bakteriobójczym *in vivo* w pojedynczych dawkach, u dorosłych ludzi odpowiadających dawce 4 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. podawanej raz na dobę.

Mechanizmy oporności

Odnotowano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości na daptomycynę, zwłaszcza w czasie leczenia pacjentów z opornymi na leczenie zakażeniami i (lub) po długotrwałym stosowaniu leku. W szczególności zgłaszano przypadki niepowodzeń w leczeniu pacjentów zakażonych *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, w tym pacjentów z bakteriami, związane z doбором organizmów ze zmniejszoną wrażliwością lub prawdziwą opornością na daptomycynę.

Mechanizm oporności na daptomycynę nie został całkowicie poznany.

Stężenie graniczne (ang. breakpoints)

Minimalne stężenie hamujące (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczenia Lekowrażliwości (EUCAST) dla gronkowców i paciorkowców (z wyjątkiem *S. pneumoniae*) wynosi dla szczepów wrażliwych ≤ 1 mg/l, dla szczepów opornych > 1 mg/l.

Wrażliwość

Występowanie oporności może być zmienne u różnych gatunków, w zależności od czasu i położenia geograficznego; pożądana jest lokalna informacja o oporności, zwłaszcza gdy leczy się ciężkie zakażenia. W razie potrzeby, gdy lokalne występowanie oporności jest takie, że przydatność leku jest wątpliwa co najmniej w odniesieniu do niektórych rodzajów zakażeń, należy zasięgać porady specjalistów.

Tabela 4. Gatunki ogólnie wrażliwe i drobnoustroje naturalnie odporne na daptomycynę

Gatunki ogólnie wrażliwe
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Gronkowce koagulazoujemne
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Paciorkowce grupy G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gatunki naturalnie odporne
bakterie Gram-ujemne

* gatunek, którego wrażliwość na lek została dostatecznie potwierdzona w badaniu klinicznym

Skuteczność kliniczna u dorosłych

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich 36% pacjentów leczonych daptomycyną spełniało kryteria rozpoznania zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Najczęstszym typem leczonych zakażeń były zakażenia ran (38% pacjentów), a 21% miało ropnie znacznych rozmiarów. Ograniczenia dotyczące populacji leczonych pacjentów należy brać pod uwagę podejmując decyzję o leczeniu daptomycyną.

W randomizowanym, kontrolowanym, badaniu otwartym, w którym uczestniczyło 235 dorosłych pacjentów z bakteriami wywołaną przez *Staphylococcus aureus* (czyli co najmniej jeden pozytywny wynik posiewu krwi w kierunku *Staphylococcus aureus* przed otrzymaniem pierwszej dawki) 19 spośród 120 pacjentów leczonych daptomycyną spełniło kryteria rozpoznania RIE. Spośród tych 19 pacjentów, 11 było zakażonych wrażliwymi na metycylinę, a 8 opornymi na metycylinę szczepami *Staphylococcus aureus*. Wskaźniki skuteczności terapeutycznej u pacjentów z RIE zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wskaźniki skuteczności terapeutycznej u pacjentów z RIE

Populacja	Daptomycyna	Lek porównawczy	Różnice we wskaźnikach skuteczności terapeutycznej
	n/N (%)	n/N (%)	Wskaźniki (95%)
Populacja ITT (pacjenci zaplanowani do leczenia- ang. intention to treat)			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Populacja PP (pacjenci leczeni zgodnie z protokołem badania- ang. per protocol)			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

Niepowodzenie terapii spowodowane utrzymującym się lub nawracającym zakażeniem *Staphylococcus aureus* obserwowano u 19/120 (15,8%) pacjentów leczonych daptomycyną, 9/53 (16,7%) pacjentów leczonych wankomycyną oraz u 2/62 (3,2%) pacjentów leczonych półsyntetyczną penicyliną przeciwwgronkowcową. Spośród pacjentów, u których leczenie się nie powiodło, sześciu leczono daptomycyną, a jednego pacjenta leczono wankomycyną. Pacjenci ci byli zakażeni szczepami *Staphylococcus aureus*, dla których wartości MIC daptomycyny zwiększyły się w trakcie leczenia lub po leczeniu (patrz „Mechanizmy oporności” powyżej). U większości pacjentów, u których z powodu utrzymującego się lub nawracającego zakażenia *Staphylococcus aureus* leczenie nie powiodło się, występowały zakażenia głębokie, a interwencja chirurgiczna nie została przeprowadzona.

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność daptomycyny oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat (badanie DAP-PEDS-07-03) z cSSTI wywołanym przez Gram-dodatnie drobnoustroje chorobotwórcze. Pacjenci byli stopniowo włączani do ściśle zdefiniowanych grup wiekowych i przez okres do 14 dni, raz na dobę otrzymywali zależne od wieku dawki leku, według następującego schematu:

- Grupa wiekowa 1 (n=113): od 12 do 17 lat była leczona daptomycyną w dawce 5 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie; (SOC, ang. *standard-of-care*), jako lek porównawczy;
- Grupa wiekowa 2 (n=113): od 7 do 11 lat była leczona daptomycyną w dawce 7 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie;
- Grupa wiekowa 3 (n=125): od 2 do 6 lat była leczona daptomycyną w dawce 9 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie;
- Grupa wiekowa 4 (n=45): od 1 do < 2 lat była leczona daptomycyną w dawce 10 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie.

Pierwszorzędowym celem badania DAP-PEDS-07-03 była ocena bezpieczeństwa leczenia. Do drugorzędnych celów badania należała ocena skuteczności zależnych od wieku dawek daptomycyny podawanej dożylnie w porównaniu z leczeniem standardowym. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności klinicznej był określony przez sponsora wynik testu potwierdzającego wyleczenie (TOC, ang. *test-of-cure*), zdefiniowany przez dyrektora medycznego poddanego ślepej próbie. W badaniu leczeniem objęto łącznie 389 pacjentów, z których 256 otrzymywało daptomycynę, a 133 otrzymywało standardowe leczenie. We wszystkich grupach wskaźniki powodzenia klinicznego były porównywalne pomiędzy grupami otrzymującymi daptomycynę a standardowe leczenie, potwierdzając wyniki głównej analizy skuteczności w populacji ITT.

Tabela 6. Zestawienie wyników klinicznych TOC definiowanych przez sponsora

	Powodzenie kliniczne u dzieci i młodzieży z cSSTI		
	Daptomycyna n/N (%)	Lek porównawczy n/N (%)	% różnica
Populacja ITT	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Zmodyfikowana populacja ITT	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Populacja z oceną kliniczną	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Populacja z oceną mikrobiologiczną (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej był również podobny w grupach otrzymujących daptomycynę i w grupach standardowego leczenia, w przypadku zakażeń wywołanych przez MRSA, MSSA i *Staphylococcus pyogenes* (patrz tabela niżej; populacja ME); wskaźniki odpowiedzi wyniosły > 94% w obu grupach leczenia z zakażeniami tymi częstymi drobnoustrojami chorobotwórczymi.

Tabela 7. Podsumowanie ogólnych odpowiedzi terapeutycznych, w zależności od drobnoustroju chorobotwórczego (populacja ME)

Drobnoustrój chorobotwórczy	Całkowity wskaźnik powodzenia ^a u dzieci i młodzieży z cSSTI n/N (%)	
	Daptomycyna	Lek porównawczy
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Pacjenci z powodzeniem klinicznym (odpowiedź kliniczna: „wyleczenie” lub „poprawa”) i powodzeniem mikrobiologicznym (odpowiedź w zakresie stężenia drobnoustroju: „Eradykacja” lub „Prawdopodobna eradykacja”) zostali sklasyfikowani jako osoby z ogólnym powodzeniem terapeutycznym.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność daptomycyny oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat (badanie DAP-PEDBAC-11-02) z bakterią wywołaną przez *Staphylococcus aureus*. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do następujących grup wiekowych i przez okres do 42 dni, raz na dobę otrzymywali zależne od wieku dawki leku, według następującego schematu:

- Grupa wiekowa 1 (n=21): od 12 do 17 lat była leczona daptomycyną w dawce 7 mg/kg mc. lub otrzymywała SOC, jako lek porównawczy;
- Grupa wiekowa 2 (n=28): od 7 do 11 lat była leczona daptomycyną w dawce 9 mg/kg mc. lub otrzymywała SOC;
- Grupa wiekowa 3 (n=32): od 1 do 6 lat była leczona daptomycyną w dawce 12 mg/kg mc. lub SOC.

Pierwszorzędowym celem badania DAP-PEDBAC-11-02 była ocena bezpieczeństwa podawanej dożylnie daptomycyny w porównaniu ze standardowym leczeniem antybiotykami. Drugorzędowe cele obejmowały odpowiedź kliniczną określaną przez osobę oceniającą poddaną ślepej próbie (powodzenie [wyleczenie, poprawa], niepowodzenie lub nie do oceny) w czasie wizyty TOC oraz odpowiedź mikrobiologiczną (powodzenie, niepowodzenie lub nie do oceny), określaną na podstawie oceny wyjściowego drobnoustroju chorobotwórczego podczas określania wyniku testu wyleczenia TOC.

W badaniu leczeniem objęto łącznie 81 pacjentów, z których 55 pacjentów otrzymywało daptomycynę, a 26 pacjentów otrzymywało standardowe leczenie. Do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku od 1 do < 2 lat. We wszystkich grupach wskaźniki powodzenia klinicznego były porównywalne pomiędzy grupami otrzymującymi daptomycynę, a grupami otrzymującymi standardowe leczenie.

Tabela 8. Zestawienie wyników klinicznych TOC definiowanych przez zaślepionego ewaluatora

	Powodzenie kliniczne u dzieci i młodzieży z SAB		
	Daptomycyna n/N (%)	Lek porównawczy n/N (%)	% różnica
Zmodyfikowana populacja ITT (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Zmodyfikowana populacja ITT z oceną mikrobiologiczną (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Populacja z oceną kliniczną (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Tabela 9. Odpowiedź mikrobiologiczna podczas testu potwierdzającego wyleczenie (TOC) w grupie otrzymującej daptomycynę oraz w grupie otrzymującej standardowe leczenie w przypadku zakażeń wywołanych przez MRSA oraz MSSA (populacja mMITT)

Drobnoustrój chorobotwórczy	Mikrobiologiczny wskaźnik powodzenia u dzieci i młodzieży z SAB n/N (%)	
	Daptomycyna	Lek porównawczy
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka daptomycyny jest w zasadzie liniowa i niezależna od czasu w przypadku stosowania dawek od 4 do 12 mg/kg mc. podawanych zdrowym, dorosłym ochotnikom w pojedynczej dawce w 30-minutowej infuzji dożylniej przez okres do 14 dni. Stan równowagi stężeń występuje po trzeciej dawce.

Daptomycyna podawana w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym również wykazała proporcjonalną farmakokinetykę dawki w zatwierdzonym zakresie dawek od 4 do 6 mg/kg mc. U zdrowych, dorosłych osób badanych, którym podano daptomycynę w 30-minutowej infuzji dożylniej lub 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym, wykazano porównywalną ekspozycję (AUC i C_{max}).

Badania na zwierzętach wykazały, że wchłanianie daptomycyny z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest nieznaczne.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji daptomycyny w stanie równowagi wynosiła ok. 0,1 l/kg mc. u zdrowych, dorosłych pacjentów i była niezależna od wielkości dawki. Badania nad rozmieszczeniem

daptomycyny w tkankach szczurów wykazały, że daptomycyna po podaniu pojedynczym lub wielokrotnym jedynie w minimalnym stopniu przenika przez barierę krew-mózg i łożyskową.

Daptomycyna wiąże się odwracalnie z białkami ludzkiego osocza w stopniu niezależnym od stężenia. U zdrowych, dorosłych ochotników i u dorosłych pacjentów leczonych daptomycyną, w tym również u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, daptomycyna wiązała się z białkami średnio w 90%.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* daptomycyna nie była metabolizowana przez mikrosomy wątroby człowieka. Badania *in vitro* na hepatocytach ludzkich wskazują, że daptomycyna nie hamuje i nie indukuje aktywności następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Jest mało prawdopodobne, aby daptomycyna hamowała lub indukowała metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez układ cytochromu P450.

Po infuzji daptomycyny znakowanej ^{14}C u zdrowych osób dorosłych, radioaktywność osocza była podobna do stężenia wyznaczonego w badaniach mikrobiologicznych. W moczu wykryto nieaktywne metabolity na podstawie różnicy całkowitego stężenia substancji radioaktywnych i stężenia substancji czynnych mikrobiologicznie. W odrębnym badaniu nie stwierdzono metabolitów w osoczu, a w moczu wykryto niewielkie ilości trzech metabolitów powstałych w wyniku utleniania i jeden związek niezidentyfikowany. Nie określono miejsca, w którym przebiega metabolizm.

Eliminacja

Daptomycyna wydalana jest głównie przez nerki. Jednoczesne podawanie probenecydu i daptomycyny nie ma wpływu na farmakokinetykę daptomycyny u ludzi, co sugeruje znikomą kanalikową sekrecję daptomycyny lub jej brak.

Po podaniu dożylnym, klirens daptomycyny z osocza wynosi 7 do 9 ml/h/kg mc., a klirens nerkowy 4 do 7 ml/h/kg mc.

W badaniach bilansowych z zastosowaniem daptomycyny znakowanej promieniotwórczo 78% podanej dawki (w odniesieniu do całkowitej radioaktywności) wykryto w moczu, podczas gdy wykryta w moczu niezmieniona daptomycyna stanowiła około 50% całkowitej dawki. Około 5% znacznika było wydalane z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. daptomycyny w ciągu 30 minut, średni całkowity klirens daptomycyny zmniejszył się o około 35%, a średni $\text{AUC}_{0-\infty}$ zwiększył się o około 58% u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do wyników uzyskanych u zdrowych młodych pacjentów (wiek 18 do 30 lat). Nie stwierdzono różnic C_{max} . Stwierdzone różnice wynikają najprawdopodobniej ze zmniejszenia czynności nerek typowej u osób w podeszłym wieku.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki wyłącznie na podstawie wieku pacjenta, należy natomiast ocenić czynność nerek i zmniejszyć dawkę w razie ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 do 17 lat)

Farmakokinetykę daptomycyny u dzieci i młodzieży oceniano w trzech badaniach farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego. Po podaniu pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. daptomycyny, całkowity klirens znormalizowany względem masy ciała oraz okres półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi były podobne jak w grupie pacjentów dorosłych. Po podaniu pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. daptomycyny, całkowity klirens daptomycyny u dzieci w wieku od 7 do 11 lat z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi był większy niż w grupie młodzieży, natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji był krótszy. Po podaniu pojedynczej dawki 4, 8 lub 10 mg/kg mc.

daptomycyny, całkowity klirens oraz okres półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u dzieci w wieku od 2 do 6 lat były podobne po podaniu różnych dawek; klirens całkowity był większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji był mniejszy niż w grupie młodzieży. Po podaniu pojedynczej dawki 6 mg/kg mc. daptomycyny, wartości klirensu oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u dzieci w wieku od 13 do 24 miesięcy były podobne do wartości u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, które otrzymały pojedynczą dawkę 4-10 mg/kg mc. Wyniki tych badań wskazują, że ekspozycja na lek (AUC) u dzieci i młodzieży we wszystkich przedziałach dawkowania jest ogólnie mniejsza niż u dorosłych otrzymujących porównywalne dawki.

Dzieci i młodzież z cSSTI

Badanie 4. fazy (DAP-PEDS-07-03) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat włącznie) z cSSTI spowodowanymi przez drobnoustroje chorobotwórcze Gram-dodatnie. Farmakokinetykę daptomycyny u pacjentów w tym badaniu podsumowano w Tabeli 10. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja na daptomycynę była podobna w różnych grupach wiekowych po dostosowaniu dawki na podstawie masy ciała i wieku. Stężenia w osoczu po podaniu tych dawek były zgodne ze stężeniami uzyskanymi w badaniu u dorosłych z cSSTI (po podawaniu dawki 4 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom dorosłym).

Tabela 10. Średnie wartości (odchylenie standardowe) farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży z cSSTI (w wieku od 1 do 17 lat) w badaniu DAP-PEDS-07-03

Grupa wiekowa	12 do 17 lat (N=6)	7 do 11 lat (N=2) ^a	2 do 6 lat (N=7)	1 do < 2 lat (N=30) ^b
Dawka	5 mg/kg mc.	7 mg/kg mc.	9 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Czas trwania infuzji	30 minut	30 minut	60 minut	60 minut
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Pozorny okres półtrwania t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/mc. (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Wartości parametrow farmakokinetycznych oszacowano na podstawie analizy niekompartmentowej

^aDostępne pojedyncze wartości, ponieważ zaledwie od dwóch pacjentów w tej grupie wiekowej pobrano próbki do badań farmakokinetycznych umożliwiającą analizę farmakokinetyczną; wartości AUC, pozornego okresu półtrwania t_{1/2} oraz CL/mc. można było określić tylko u jednego z tych dwóch pacjentów

^bAnaliza właściwości farmakokinetycznych została przeprowadzona na podstawie zbiorczego profilu farmakokinetycznego ze średnimi stężeniami dla wszystkich pacjentów w danym punkcie czasowym

Dzieci i młodzież z SAB

Badanie 4. fazy (DAP-PEDBAC-11-02) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat włącznie) z SAB. Farmakokinetykę daptomycyny u pacjentów w tym badaniu podsumowano w Tabeli 11. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja na daptomycynę była podobna w różnych grupach wiekowych po dostosowaniu dawki na podstawie masy ciała i wieku. Stężenia w osoczu po podaniu tych dawek były zgodne ze stężeniami uzyskanymi w badaniu u dorosłych z SAB (po podawaniu dawki 6 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom dorosłym).

Tabela 11. Średnie wartości (odchylenie standardowe) farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży z SAB (w wieku od 1 do 17 lat) w badaniu DAP-PEDBAC-11-02

Grupa wiekowa	12 do 17 lat (N=13)	7 do 11 lat (N=19)	1 do 6 lat (N=19)*
Dawka	7 mg/kg mc.	9 mg/kg mc.	12 mg/kg mc.
Czas trwania infuzji	30 minut	30 minut	60 minut
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)
Pozorny okres półtrwania t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/mc. (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Wartości parametrów farmakokinetycznych oszacowano na podstawie podejścia modelowego z niewielkiej liczby próbek do badań farmakokinetycznych pobieranych od poszczególnych pacjentów podczas badania

*Średnią wartość (odchylenie standardowe) obliczono dla pacjentów w wieku od 2 do 6 lat, ponieważ do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku od 1 do < 2 lat. Symulacja z wykorzystaniem modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wartości AUC (pole pod krzywą zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym) dla daptomycyny u dzieci w wieku od 1 do < 2 lat otrzymujących 12 mg/kg mc. raz na dobę byłyby porównywalne do wartości obserwowanych dla dorosłych pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. raz na dobę.

Otyłość

Ogólnoustrojowa ekspozycja na daptomycynę (AUC) u osób z nadwagą (Wskaźnik masy ciała – BMI 25-40 kg/m²) w stosunku do osób bez nadwagi, jest zwiększona o około 28%, a u osób ze znaczną otyłością (BMI > 40 kg/m²) o 42%. Nie ma jednak konieczności dostosowywania dawki tylko ze względu na stopień otyłości.

Płeć

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce daptomycyny w zależności od płci.

Rasa

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce daptomycyny u osób rasy czarnej lub żółtej w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej.

Zaburzenia czynności nerek

Po pojedynczym podaniu dożylnym daptomycyny w dawce 4 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w ciągu 30 minut osobom dorosłym z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, całkowity klirens (Cl) daptomycyny był zmniejszony, a ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) zwiększona, z powodu pogorszenia czynności nerek (zmniejszenia klirensu kreatyniny).

W oparciu o dane i modele farmakokinetyczne, wartość AUC daptomycyny w pierwszym dniu po podaniu dawki 6 mg/kg u dorosłych pacjentów, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, była 2 razy większa niż wartość zaobserwowana u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących tę samą dawkę. W drugim dniu po podaniu dawki 6 mg/kg u dorosłych pacjentów, u których stosuje się hemodializę i ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, wartość AUC daptomycyny była w przybliżeniu 1,3 razy większa niż wartość zaobserwowana po drugiej dawce 6 mg/kg u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na tej podstawie zalecane jest, aby dorośli pacjenci, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, otrzymywali daptomycynę raz na 48 godzin w dawce zalecanej dla danego rodzaju leczonego zakażenia (patrz punkt 4.2).

Nie określono schematu dawkowania daptomycyny u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka daptomycyny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B zaburzeń czynności wątroby wg Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami dobranymi pod względem płci, wieku i masy ciała, którym podano jednorazową dawkę 4 mg/kg mc. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki daptomycyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie daptomycyny powodowało znikome do łagodnych zmiany degeneracyjno-regeneracyjne w mięśniach szkieletowych u szczurów i psów. Mikroskopowe zmiany w mięśniach szkieletowych były minimalne (dotyczyły około 0,05% włókienek mięśniowych) i w przypadku stosowania większych dawek towarzyszyło im zwiększenie aktywności CPK. Nie obserwowano zwłóknień ani rabdomiolizy. W zależności od czasu trwania badania, wszystkie zmiany w mięśniach, w tym zmiany mikroskopowe, były całkowicie odwracalne w ciągu 1 do 3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku. Nie obserwowano zmian czynnościowych ani patologicznych w mięśniach gładkich i w mięśniu sercowym.

Najmniejsze stężenie, przy którym obserwowano miopatię (ang. lowest observable effect level, LOEL) u szczurów i psów było od 0,8 do 2,3 razy większe od stężenia terapeutycznego u ludzi, wynoszącego 6 mg/kg mc. (w 30-minutowej infuzji dożylniej) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ farmakokinetyka (patrz punkt 5.2) jest podobna, margines bezpieczeństwa stosowania obydwu metod podawania jest bardzo podobny.

W badaniach na psach wykazano, że miopatia mięśni szkieletowych była mniejsza w przypadku podawania leku raz na dobę, niż w przypadku podawania takiej samej dawki dobowej w dawkach podzielonych. Wskazywałoby to na zależność występowania objawów miopatii u zwierząt od odstępów czasu między podaniem dawek.

U dorosłych psów i szczurów, działanie na nerwy obwodowe obserwowano podczas stosowania dawek większych niż dawki powodujące zmiany w mięśniach szkieletowych. Działanie to zależało głównie od wartości C_{max} w osoczu krwi. Zmiany w nerwach obwodowych polegały na znikomej do lekkiej degeneracji aksonów i często towarzyszyły im zmiany czynnościowe. Zmiany te, zarówno mikroskopowe jak i czynnościowe, przemijały w ciągu 6 miesięcy po leczeniu. Margines bezpieczeństwa działania na nerwy obwodowe szczurów i psów na podstawie porównania stężenia maksymalnego (C_{max}), przy którym nie obserwowano tego działania (ang. No Observed Effect Level - NOEL), z C_{max} występującym po podaniu w 30-minutowej infuzji dożylniej dawki 6 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom z prawidłową czynnością nerek jest odpowiednio 8 i 6 razy większy.

Wyniki badań *in vitro* oraz niektórych badań *in vivo*, mających na celu objaśnienie mechanizmu toksycznego działania daptomycyny na mięśnie wskazują, że błona komórkowa różnorodnych komórek mięśni spontanicznie kurczących się jest obiektem toksycznego działania daptomycyny. Nie zidentyfikowano konkretnego składnika powierzchni komórek, na który bezpośrednio oddziałuje daptomycyna. Obserwowano utratę i (lub) uszkodzenia mitochondriów, jednak rola i znaczenie tej obserwacji w całkowitej patologii nie jest znana. Zjawisko to nie było powiązane z wpływem leku na kurczliwość mięśni.

W przeciwieństwie do dorosłych psów, młode psy były bardziej podatne na uszkodzenia nerwów obwodowych niż na miopatię mięśni szkieletowych. U młodych psów uszkodzenia nerwów obwodowych i kręgowych występowały po zastosowaniu dawek mniejszych niż dawki działające toksycznie na mięśnie szkieletowe.

U noworodków psów, daptomycyna była przyczyną istotnych klinicznie objawów takich jak drgawki, sztywność mięśni kończyn oraz zaburzenia czynności kończyn, co przy dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dobę wpływało na zmniejszenie masy ciała i ogólną kondycję organizmu oraz wymagało wcześniejszego

przerwania leczenia w grupach, u których stosowano takie dawkowanie. Przy mniejszych dawkach (25 mg/kg mc./dobę) obserwowano łagodne i przemijające objawy kliniczne, takie jak drgawki oraz jeden przypadek sztywności mięśni, bez wpływu na masę ciała. W przypadku stosowania wszystkich dawek nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem zmian histopatologicznych w tkankach układu nerwowego zarówno obwodowego jak i ośrodkowego czy w mięśniach szkieletowych, w związku z czym mechanizm i znaczenie kliniczne działań niepożądanych jest nieznane.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazano wpływu ani na płodność ani na rozwój embrionalno-płodowy lub pourodzeniowy. Daptomycyna może jednak przenikać przez barierę łożyskową ciężarnych samic szczura (patrz punkt 5.2). Nie badano przenikania daptomycyny do mleka karmiących samic.

Nie prowadzono długotrwałych badań nad karcynogennością u gryzoni. Daptomycyna nie była mutagenna ani klastogenna w zestawie testów genotoksyczności zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Kwas cytrynowy (solubilizator/stabilizator)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Daptomycin Hospira jest fizycznie i chemicznie niezgodny z roztworami zawierającymi glukozę. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rekonstytucji: chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstruowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Chemiczna i fizyczna trwałość rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w 25°C oraz 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

W przypadku 30-minutowej infuzji dożylniej, łączny czas przechowywania (zrekonstruowanego roztworu w fiolce i rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym; patrz punkt 6.6) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C (lub 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C).

W przypadku 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego czas przechowywania zrekonstruowanego roztworu w fiolce (patrz punkt 6.6) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C (lub 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C).

Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt należy zużyć natychmiast. Ten produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za czas jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanych i sprawdzonych aseptycznie warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowe fiolki z przezroczystego szkła typu I o pojemności 15 ml z gumowym szarym korkiem i aluminiowym kapslem

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Doroślým pacjentom produkt leczniczy Daptomycin może być podawany dożylnie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzyknięciu przez 2 minuty. Dzieciom i młodzieży nie należy podawać daptomycyny w 2 minutowym wstrzyknięciu. Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać dożylnie w infuzji przez 30 minut. Dzieciom w wieku poniżej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc. daptomycynę należy podawać przez 60 minut (patrz punkty 4.2 i 5.2). Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozcieńczenia, jak opisano poniżej.

Daptomycin Hospira 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Produkt leczniczy Daptomycin Hospira podawany w 30 lub 60- minutowej infuzji dożylniej
Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Hospira w roztworze do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się poprzez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 7 ml roztworu chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Hospira do infuzji dożylniej, należy postępować według poniższej instrukcji:

Podczas rekonstytucji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstytucji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki, aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności wykonuje się w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstytucji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrażowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do

strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.

7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do infuzji dożylniej.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór przelać do worka infuzyjnego (o typowej pojemności 50 ml) zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml).
10. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylniej, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Następujące leki wykazały zgodność po dodaniu do roztworu (do wlewu dożylnego) produktu leczniczego Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazydym, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Produkt Daptomycin Hospira podawany w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym (wyłącznie pacjentom dorosłym)

Nie należy używać wody w celu rekonstrukcji produktu leczniczego Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Daptomycin Hospira należy rekonstruować wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Stężenie roztworu do wstrzykiwań Daptomycin Hospira wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt staje się przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstrukcji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki, aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności wykonuje się w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstrukcji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrazowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.

8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Daptomycin Hospira są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Daptomycin Hospira 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Produkt leczniczy Daptomycin Hospira podawany w 30 lub 60-minutowej infuzji dożylniej
Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Hospira w roztworze do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się poprzez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 10 ml roztworu chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Hospira do infuzji dożylniej, należy postępować według poniższej instrukcji:

Podczas rekonstytucji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstytucji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności wykonuje się w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstytucji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrazowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do infuzji dożylniej.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór przelać do worka infuzyjnego (o typowej pojemności 50 ml) zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml).

10. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylniej, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Następujące leki wykazały zgodność po dodaniu do roztworu (do wlewu dożylnego) produktu leczniczego Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazydym, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Produkt Daptomycin Hospira podawany w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym (wyłącznie pacjentom dorosłym)

Nie należy używać wody w celu rekonstrukcji produktu leczniczego Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Daptomycin Hospira należy rekonstruować wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Stężenie roztworu do wstrzykiwań Daptomycin Hospira wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt staje się przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstrukcji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności wykonuje się w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstrukcji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrażowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Daptomycin Hospira są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002
EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA 1 FIOŁKI****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA 5 FIOLEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Daptomycyn Hospira 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
daptomycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 350 mg daptomycyny.
Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml)
do wstrzykiwań zawiera 50 mg daptomycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu wodorotlenek
Kwas cytrynowy

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

1 fiolka

5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy przeczytać dołączoną ulotkę z informacją dotyczącą okresu trwałości zrekonstruowanego produktu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Daptomycyn Hospira 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
daptomycyna
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

350 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA 1 FIOŁKI****PUDEŁKO TEKTUROWE DLA 5 FIOLEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Daptomycyn Hospira 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
daptomycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg daptomycyny.
Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml)
do wstrzykiwań zawiera 50 mg daptomycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu wodorotlenek
Kwas cytrynowy

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

1 fiolka

5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy przeczytać dołączoną ulotkę z informacją dotyczącą okresu trwałości zrekonstruowanego produktu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Daptomycyn Hospira 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
daptomycyna
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daptomycyn Hospira, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji daptomycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daptomycyn Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Daptomycyn Hospira
3. Jak stosować lek Daptomycyn Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daptomycyn Hospira
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daptomycyn Hospira i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Daptomycyn Hospira w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji jest daptomycyna. Daptomycyna jest lekiem przeciwbakteryjnym, który może zatrzymywać namnażanie się określonych bakterii. Lek Daptomycyn Hospira jest stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) w leczeniu zakażeń skóry i tkanek podskórnych. Lek Daptomycyn Hospira jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi związanych z zakażeniem skóry.

Lek Daptomycyn Hospira jest również stosowany u dorosłych w leczeniu zakażeń tkanek wyścielających jamę serca od wewnątrz (w tym zastawek serca), wywołanych przez bakterię nazywaną *Staphylococcus aureus*. Lek Daptomycyn Hospira jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi wywołanych przez tę samą bakterię, która wywołuje zakażenia serca.

W zależności od typu zakażenia (zakażeń) w trakcie terapii lekiem Daptomycyn Hospira lekarz może przepisać również inne leki przeciwbakteryjne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Daptomycyn Hospira

Kiedy nie stosować leku Daptomycyn Hospira

Jeśli pacjent ma uczulenie na daptomycynę, wodorotlenek sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o występowaniu uczulenia lub nadwrażliwości. W przypadku, gdy pacjent podejrzewa, że może być uczulony na wymienione substancje powinien zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po poradę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Daptomycyn Hospira należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości problemy z nerkami. Lekarz może być zmuszony do zmiany dawki leku Daptomycyn Hospira (patrz poniżej punkt 3 w tej ulotce).

- U pacjentów otrzymujących daptomycynę mogą niekiedy wystąpić bóle lub wrażliwość mięśni, lub osłabienie mięśni (więcej informacji na ten temat w punkcie 4 tej ulotki). W takim przypadku należy powiadomić lekarza. Lekarz zadba o wykonanie badania krwi i zdecyduje, czy można kontynuować stosowanie leku Daptomycin Hospira. Wspomniane objawy zwykle ustępują w ciągu paru dni po przerwaniu stosowania leku Daptomycin Hospira.
- Jeśli po przyjęciu daptomycyny u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzeń jamy ustnej lub poważne problemy z nerkami.
- W przypadku dużej nadwagi. Stężenia daptomycyny we krwi mogą być podwyższone w porównaniu z osobami o przeciętnej masie ciała, i w takim przypadku, w razie wystąpienia działań niepożądanych, konieczna jest uważna obserwacja pacjenta.
- Jeśli którykolwiek z wymienionych wyżej punktów dotyczy pacjenta, powinien on o tym powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku Daptomycin Hospira.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregokolwiek z następujących objawów:

- Ciężkie, ostre reakcje alergiczne zaobserwowano u pacjentów leczonych niemal wszystkimi lekami przeciwbakteryjnymi, w tym daptomycyną. Objawy mogą obejmować świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, szyi i gardła, wysypkę i pokrzywkę lub gorączkę.
- Podczas stosowania leku Daptomycin Hospira zgłaszano ciężkie zaburzenia skóry. Objawy występujące w tym przypadku mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Podczas stosowania leku Daptomycin Hospira zgłaszano poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.
- Mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, utrata czucia lub trudności z poruszaniem. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy poinformować o nich lekarza, który podejmie decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu leczenia.
- Biegunka, szczególnie jeśli pojawi się w niej krew lub śluz, lub gdy biegunka stanie się ostra lub uporczywa.
- Wystąpienie lub nasilenie gorączki, kaszlu lub trudności w oddychaniu. Mogą to być objawy rzadkiego ale poważnego zaburzenia czynności płuc zwanego eozynofilowym zapaleniem płuc. Lekarz zbada stan płuc i zdecyduje o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia lekiem Daptomycin Hospira.

Daptomycyna może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych, określające krzepliwość krwi. Wyniki badań laboratoryjnych mogą wskazywać na słabą krzepliwość w przypadku, gdy w rzeczywistości krzepliwość krwi jest prawidłowa. Ważne jest zatem, by lekarz wziął pod uwagę przyjmowanie przez pacjenta daptomycyny. Należy poinformować lekarza o stosowaniu leku Daptomycin Hospira.

Aby kontrolować stan mięśni lekarz może zlecić badania krwi, przed rozpoczęciem leczenia, jak również wielokrotnie w trakcie leczenia lekiem Daptomycin Hospira.

Dzieci i młodzież

Daptomycyny nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej jednego roku, ponieważ badania na zwierzętach wykazały, że w tej grupie wiekowej mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Pacjentom w wieku powyżej 65 lat można podawać taką samą dawkę jak dawka zalecana dorosłym, jeśli czynności nerek jest u nich prawidłowa.

Lek Daptomycin Hospira a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest by poinformować lekarza o:

- Lekach zmniejszających stężenie cholesterolu (zwanym statynami lub fibratami) lub o cyklosporynie (leku stosowanym w transplantologii w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry). Stosowanie któregośkolwiek z tych (lub innych działających na mięśnie) leków w czasie leczenia daptomycyną może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów mięśniowych. Lekarz zdecyduje, czy zaprzestać podawania leku Daptomycin Hospira czy czasowo wstrzymać stosowanie innych leków.
- Lekach przeciwbólowych, zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub inhibitorach COX-2 (np. celekoksyb). Mogą one wpływać na działanie daptomycyny na nerki.
- Doustnych lekach przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), zapobiegających krzepnięciu krwi. Być może lekarz będzie musiał kontrolować czas krzepnięcia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Zazwyczaj nie podaje się daptomycyny kobietom w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią, ponieważ daptomycyna może przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie są znane przypadki wpływu daptomycyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Lek Daptomycin Hospira zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Daptomycin Hospira

Lek Daptomycin Hospira podawany jest zwykle przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dorośli (w wieku 18 lat i powyżej)

Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta i rodzaju leczonego zakażenia. Zazwyczaj stosowana dawka leku dla dorosłych wynosi 4 mg na kilogram (kg) masy ciała raz na dobę w zakażeniach skóry lub 6 mg na kilogram masy ciała raz na dobę w zakażeniu serca lub w zakażeniu krwi związanym z zakażeniem skóry lub serca. U dorosłych pacjentów dawka ta podawana jest bezpośrednio do krwi (przez żyłę) w postaci infuzji trwającej około 30 minut lub we wstrzyknięciu, które trwa około 2 minut. Taka sama dawka jest zalecana u osób w wieku powyżej 65 lat, jeśli nie stwierdzono u nich chorób nerek.

Jeżeli czynność nerek jest zaburzona, daptomycynę można podawać rzadziej, np. co drugi dzień. U pacjentów dializowanych, o ile kolejna dawka daptomycyny przypada na dzień dializy, daptomycynę podaje się zazwyczaj po zakończeniu dializy.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Dawka dla dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) będzie zależała od wieku pacjenta oraz rodzaju leczonego zakażenia. Dawka jest podawana bezpośrednio do krwioobiegu (dożylnie), w infuzji trwającej około 30-60 minut.

W zakażeniach skóry leczenie trwa zwykle od 1 do 2 tygodni. W zakażeniach krwi i serca, jak również w zakażeniach skóry o czasie trwania leczenia zadecyduje lekarz.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania i przygotowania leku zamieszczono na końcu tej ulotki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane są opisane poniżej:

Ciężkie działania niepożądane z nieznaną częstością występowania: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości (ciężka reakcja alergiczna, m.in. anafilaksja oraz obrzęk naczynioruchowy) w czasie podawania daptomycyny. Wystąpienie tej ciężkiej reakcji alergicznej wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu następujących objawów:
 - Bólu w klatce piersiowej lub ucisku w klatce piersiowej
 - Wysypki lub pokrzywki
 - Obrzęku gardła
 - Przyspieszonego lub osłabionego tętna
 - Świszczącego oddechu
 - Gorączki
 - Dreszczy lub drżenia
 - Uderzeń gorąca
 - Zawrotów głowy
 - Omdlenia
 - Metalicznego posmaku w ustach
- Jeżeli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, wrażliwość lub osłabienie, należy o tym natychmiast powiadomić lekarza. Może dojść do rozpadu komórek mięśniowych (tzw. rabdomiolizy), co może prowadzić do uszkodzenia nerek.

Inne ciężkie działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Daptomycin Hospira:

- Najczęściej w przypadku leczenia trwającego ponad 2 tygodnie odnotowano rzadkie, ale potencjalnie ciężkie zaburzenie czynności płuc, zwane eozynofilowym zapaleniem płuc. Jego objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, wystąpienie lub nasilenie się kaszlu lub wystąpienie lub nasilenie się gorączki.
- Ciężkie zaburzenia skóry. Objawy mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.

W przypadku wystąpienia tych objawów, należy natychmiast powiadomić o nich lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz przeprowadzi dodatkowe badania w celu postawienia diagnozy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane są opisane poniżej:

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Zakażenia grzybicze, takie jak pleśniawki
- Zakażenie dróg moczowych
- Zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zawroty głowy, niepokój, trudności ze snem,
- Ból głowy
- Gorączka, osłabienie (astenia)
- Podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi
- Zaparcia, ból brzucha
- Biegunka, nudności lub wymioty

- Wiatry
- Rozdęcie brzucha lub wzdęcie
- Wysypka skórna lub świąd
- Ból, swędzenie lub zaczerwienienie wokół miejsca wlewu
- Ból rąk lub nóg
- Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu daptomycyny są opisane poniżej:

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Zaburzenia krwi (np.: zwiększona liczba małych komórek krwi zwanych płytkami, co może zwiększać krzepliwość krwi, lub zwiększona liczba niektórych rodzajów białych krwinek)
- Zmniejszony apetyt
- Mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, zaburzenia smaku
- Drżenie
- Zmiany rytmu serca, nagłe zaczerwienienie twarzy
- Niestrawność (dyspepsja), zapalenie języka
- Wysypka na skórze wywołująca swędzenie
- Ból, skurcze lub osłabienie mięśni, zapalenie mięśni, bóle stawów
- Problemy z nerkami
- Zapalenie lub podrażnienie pochwy
- Ogólne uczucie bólu lub osłabienie, zmęczenie (znużenie)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi, kreatyniny w osoczu, mioglobiny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wydłużony czas krzepnięcia krwi lub zaburzenia równowagi stężeń elektrolitów
- Swędzenie oczu

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- Zażółcenie skóry i oczu
- Wydłużony czas protrombinowy

Częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zapalenie jelita grubego związane z działaniem przeciwbakteryjnym, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego [ciężka lub uporczywa biegunka z krwią i (lub) śluzem, powiązana z bólem brzucha lub gorączką], łatwe pojawianie się siniaków, krwawienie z dziąseł lub krwawienie z nosa.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daptomycin Hospira

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daptomycin Hospira

- Substancją czynną leku jest daptomycyna. Jedna fiołka z proszkiem zawiera 350 mg daptomycyny.
- Pozostałe składniki to sodu wodorotlenek i kwas cytrynowy.

Jak wygląda lek Daptomycin Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Daptomycin Hospira, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji jest dostępny w postaci jasnożółtego do jasnobrażowego liofilizowanego krążka lub proszku w szklanych fiolkach. Przed podaniem leku proszek należy wymieszać z rozpuszczalnikiem tak, aby powstał płyn.

Lek Daptomycin Hospira jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 5 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: + 30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: + 357 24656165

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Uwaga: przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Instrukcja użycia i postępowania

350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji:

Doroślým pacjentom daptomycyna może być podawana dożylńie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzykńięciu przez 2 minuty. W przeciwięństwie do doroślých pacjentów, dzieciom i młodzięży nie należy podawać daptomycyny w 2-minutowym wstrzykńięciu. Dzieciom i młodzięży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać we wlewie trwającym 30 minut. Dzieciom w wieku poniężej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc., daptomycynę należy podawać przez 60 minut. Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozcieńczenia, jak opisano poniężej.

Produkt leczniczy Daptomycin Hospira podawany w 30 lub 60-minutowej infuzji dożylńej

Stęzenie produktu leczniczego Daptomycin Hospira w roztworze do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się poprzez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 7 ml roztworu chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstrytuwany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Hospira do infuzji dożylńej, należy postępować według ponięszej instrukcji:

Podczas rekonstytucji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstytucji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności wykonuje się w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstytucji produktu.
4. Zrekonstrytuowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrazowej.
5. Powoli usunąć zrekonstrytuwany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do infuzji dożylńej.

8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żądaną dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór przelać do worka infuzyjnego (o typowej pojemności 50 ml) zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml).
10. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylniej.

Produkt Daptomycin Hospira jest fizycznie i chemicznie niezgodny z roztworami zawierającymi glukozę.

Następujące leki wykazały zgodność po dodaniu do roztworu (do wlewu dożylnego) produktu leczniczego Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazydim, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Łączny czas przechowywania (zrekonstruowanego roztworu w fiolce i rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C (lub 24 godzin jeśli produkt jest przechowywany w lodówce).

Trwałość rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godziny, jeśli produkt jest przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Produkt Daptomycin Hospira podawany w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym (tylko pacjenci dorośli)

Nie należy używać wody w celu rekonstrukcji produktu leczniczego Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Daptomycin Hospira należy odtwarzać wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Stężenie roztworu do wstrzykiwań Daptomycin Hospira wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt staje się przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstrukcji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności można wykonać w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstrukcji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.

5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty.

Chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstruowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C).

Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za czas jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych powyżej.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Daptomycin Hospira są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu w fiolce należy wyrzucić.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daptomycyn Hospira, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji daptomycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daptomycyn Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Daptomycyn Hospira
3. Jak stosować lek Daptomycyn Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daptomycyn Hospira
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daptomycyn Hospira i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Daptomycyn Hospira w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest daptomycyna. Daptomycyna jest lekiem przeciwbakteryjnym, który może zatrzymywać namnażanie się określonych bakterii. Lek Daptomycyn Hospira jest stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) w leczeniu zakażeń skóry i tkanek podskórnych. Lek Daptomycyn Hospira jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi związanych z zakażeniem skóry.

Lek Daptomycyn Hospira jest również stosowany u dorosłych w leczeniu zakażeń tkanek wyścielających jamę serca od wewnątrz (w tym zastawek serca), wywołanych przez bakterię nazywaną *Staphylococcus aureus*. Lek Daptomycyn Hospira jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi wywołanych przez tę samą bakterię, która wywołuje zakażenia serca.

W zależności od typu zakażenia (zakażeń) w trakcie terapii lekiem Daptomycyn Hospira lekarz może przepisać również inne leki przeciwbakteryjne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Daptomycyn Hospira

Kiedy nie stosować leku Daptomycyn Hospira

Jeśli pacjent ma uczulenie na daptomycynę, wodorotlenek sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o występowaniu uczulenia lub nadwrażliwości. W przypadku, gdy pacjent podejrzewa, że może być uczulony na wymienione substancje powinien zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po poradę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Daptomycyn Hospira należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości problemy z nerkami. Lekarz może być zmuszony do zmiany dawki leku Daptomycyn Hospira (patrz poniżej punkt 3 w tej ulotce).

- U pacjentów otrzymujących daptomycynę mogą niekiedy wystąpić bóle lub wrażliwość mięśni, lub osłabienie mięśni (więcej informacji na ten temat w punkcie 4 tej ulotki). W takim przypadku należy powiadomić lekarza. Lekarz zadba o wykonanie badania krwi i zdecyduje, czy można kontynuować stosowanie leku Daptomycin Hospira. Wspomniane objawy zwykle ustępują w ciągu paru dni po przerwaniu stosowania leku Daptomycin Hospira.
- Jeśli po przyjęciu daptomycyny u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzeń jamy ustnej lub poważne problemy z nerkami.
- W przypadku dużej nadwagi. Stężenia daptomycyny we krwi mogą być podwyższone w porównaniu z osobami o przeciętnej masie ciała, i w takim przypadku, w razie wystąpienia działań niepożądanych, konieczna jest uważna obserwacja pacjenta.
- Jeśli którykolwiek z wymienionych wyżej punktów dotyczy pacjenta, powinien on o tym powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku Daptomycin Hospira.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregokolwiek z następujących objawów:

- Ciężkie, ostre reakcje alergiczne zaobserwowano u pacjentów leczonych niemal wszystkimi lekami przeciwbakteryjnymi, w tym daptomycyną. Objawy mogą obejmować świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, szyi i gardła, wysypkę i pokrzywkę lub gorączkę.
- Podczas stosowania leku Daptomycin Hospira zgłaszano ciężkie zaburzenia skóry. Objawy występujące w tym przypadku mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Podczas stosowania leku Daptomycin Hospira zgłaszano poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.
- Mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, utrata czucia lub trudności z poruszaniem. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy poinformować o nich lekarza, który podejmie decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu leczenia.
- Biegunka, szczególnie jeśli pojawi się krew lub śluz, lub gdy biegunka stanie się ostra lub uporczywa.
- Wystąpienie lub nasilenie gorączki, kaszlu lub trudności w oddychaniu. Mogą to być objawy rzadkiego ale poważnego zaburzenia czynności płuc zwanego eozynofilowym zapaleniem płuc. Lekarz zbada stan płuc i zdecyduje o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia lekiem Daptomycin Hospira.

Daptomycyna może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych, określające krzepliwość krwi. Wyniki badań laboratoryjnych mogą wskazywać na słabą krzepliwość w przypadku, gdy w rzeczywistości krzepliwość krwi jest prawidłowa. Dlatego też, ważne jest, by lekarz wziął pod uwagę przyjmowanie przez pacjenta daptomycyny. Należy poinformować lekarza o stosowaniu leku Daptomycin Hospira.

Aby kontrolować stan mięśni lekarz może zlecić badania krwi, zarówno przed, jak również wielokrotnie w trakcie leczenia lekiem Daptomycin Hospira.

Dzieci i młodzież

Daptomycyny nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej jednego roku, ponieważ badania na zwierzętach wykazały, że w tej grupie wiekowej mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Pacjentom w wieku powyżej 65 lat można podawać taką samą dawkę, jak dawka zalecana dorosłym, jeśli czynności nerek jest u nich prawidłowa.

Lek Daptomycin Hospira a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest by poinformować lekarza o:

- Lekach zmniejszających stężenie cholesterolu (zwanymi statynami lub fibratami) lub o cyklosporynie (leku stosowanym w transplantologii w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry). Stosowanie któregośkolwiek z tych (lub innych działających na mięśnie) leków w czasie leczenia daptomycyną może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów mięśniowych. Lekarz zdecyduje, czy zaprzestać podawania leku Daptomycin Hospira czy czasowo wstrzymać stosowanie innych leków.
- Lekach przeciwbólowych, zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub inhibitorach COX-2 (np. celekoksyb). Mogą one wpływać na działanie daptomycyny na nerki.
- Doustnych lekach przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), zapobiegających krzepnięciu krwi. Być może lekarz będzie musiał kontrolować czas krzepnięcia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Zazwyczaj nie podaje się daptomycyny kobietom w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią, ponieważ daptomycyna może przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie są znane przypadki wpływu daptomycyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Lek Daptomycin Hospira zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Daptomycin Hospira

Lek Daptomycin Hospira podawany jest zwykle przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dorośli (w wieku 18 lat i powyżej)

Dawka zależna jest od masy ciała pacjenta i rodzaju leczonego zakażenia. Zazwyczaj stosowana dawka leku dla dorosłych wynosi 4 mg na kilogram (kg) masy ciała raz na dobę w zakażeniach skóry lub 6 mg na kilogram masy ciała raz na dobę w zakażeniu serca lub w zakażeniu krwi związanym z zakażeniem skóry lub serca. U dorosłych pacjentów dawka ta podawana jest bezpośrednio do krwi (przez żyłę) w postaci infuzji trwającej około 30 minut lub we wstrzyknięciu, które trwa około 2 minut. Taka sama dawka jest zalecana u osób w wieku powyżej 65 lat, jeśli nie stwierdzono u nich chorób nerek.

Jeżeli czynność nerek jest zaburzona, daptomycynę można podawać rzadziej, np. co drugi dzień. U pacjentów dializowanych, o ile kolejna dawka daptomycyny przypada na dzień dializy, daptomycynę podaje się zazwyczaj po zakończeniu dializy.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Dawka dla dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) będzie zależała od wieku pacjenta oraz rodzaju leczonego zakażenia. Dawka jest podawana bezpośrednio do krwioobiegu (dożylnie), w infuzji trwającej około 30-60 minut.

Leczenie trwa zwykle od 1 do 2 tygodni w zakażeniach skóry. W zakażeniach krwi i serca, jak również w zakażeniach skóry o czasie trwania leczenia zadecyduje lekarz.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podania leku zamieszczono na końcu tej ulotki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane są opisane poniżej:

Ciężkie działania niepożądane z nieznaną częstością występowania: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości (ciężka reakcja alergiczna, w tym anafilaksja oraz obrzęk naczynioruchowy) w czasie podawania daptomycyny. Wystąpienie tej ciężkiej reakcji alergicznej wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu następujących objawów:
 - Bólu lub ucisku w klatce piersiowej
 - Wysypki lub pokrzywki
 - Obrzęku gardła
 - Przyspieszonego lub osłabionego tętna
 - Świszczącego oddechu
 - Gorączki
 - Dreszczy lub drżenia
 - Uderzeń gorąca
 - Zawrotów głowy
 - Omdlenia
 - Metalicznego posmaku w ustach
- Jeżeli wystąpią niewyjaśnione bóle, wrażliwość lub osłabienie mięśni, należy o tym natychmiast powiadomić lekarza. Może dojść do rozpadu komórek mięśniowych (tzw. rabdomiolizy), co może prowadzić do uszkodzenia nerek.

Inne ciężkie działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Daptomycin Hospira:

- Najczęściej w przypadku leczenia trwającego ponad 2 tygodnie odnotowano rzadkie, ale potencjalnie ciężkie zaburzenie czynności płuc, zwane eozynofilowym zapaleniem płuc. Jego objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, wystąpienie lub nasilenie się kaszlu lub wystąpienie lub nasilenie się gorączki.
- Ciężkie zaburzenia skóry. Objawy mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.

W przypadku wystąpienia tych objawów, należy natychmiast powiadomić o nich lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz przeprowadzi dodatkowe badania w celu postawienia diagnozy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane są opisane poniżej:

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Zakażenia grzybicze, takie jak pleśniawki
- Zakażenie dróg moczowych
- Zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zawroty głowy, niepokój, trudności ze snem
- Ból głowy
- Gorączka, osłabienie (astenia)
- Podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi
- Zaparcia, ból brzucha
- Biegunka, nudności lub wymioty

- Gazy
- Rozdęcie brzucha lub wzdęcie
- Wysypka skórna lub świąd
- Ból, swędzenie lub zaczerwienienie wokół miejsca wlewu
- Ból rąk lub nóg
- Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu daptomycyny zostały opisane poniżej:

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Choroby krwi (np.: zwiększona liczba małych komórek krwi zwanych płytkami, co może zwiększać krzepliwość krwi, lub zwiększona liczba niektórych rodzajów białych krwinek)
- Zmniejszony apetyt
- Mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, zaburzenia smaku
- Drżenie
- Zmiany rytmu serca, nagłe zaczerwienienie twarzy
- Niestrawność (dyspepsja), zapalenie języka
- Wysypka na skórze wywołująca swędzenie
- Ból, skurcze lub osłabienie mięśni, zapalenie mięśni, bóle stawów
- Problemy z nerkami
- Zapalenie lub podrażnienie pochwy
- Ogólne uczucie bólu lub osłabienie, zmęczenie (znużenie)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi, kreatyniny w osoczu, mioglobiny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wydłużony czas krzepnięcia krwi lub zaburzenia równowagi stężeń elektrolitów
- Swędzenie oczu

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- Zażółcenie skóry i oczu
- Wydłużony czas protrombinowy

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zapalenie jelita grubego związane z działaniem przeciwbakteryjnym, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego [ciężka lub uporczywa biegunka z krwią i (lub) śluzem, powiązana z bólem brzucha lub gorączką], łatwe pojawianie się siniaków, krwawienie z dziąseł lub krwawienie z nosa.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daptomycin Hospira

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daptomycin Hospira

- Substancją czynną leku jest daptomycyna. Jedna fiolka z proszkiem zawiera 500 mg daptomycyny.

- Pozostałe składniki to sodu wodorotlenek i kwas cytrynowy.

Jak wygląda lek Daptomycin Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Daptomycin Hospira, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji jest dostępny w postaci jasnożółtego do jasnobrażowego liofilizowanego krążka lub proszku w szklanych fiolkach. Przed podaniem leku proszek należy wymieszać z rozpuszczalnikiem tak, aby powstał płyn.

Lek Daptomycin Hospira jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 5 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel:+ 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: + 30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: + 357 24656165

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Uwaga: przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Instrukcja użycia i postępowania

500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji:

Doroślým pacjentom daptomycyna może być podawana dożylnie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzyknięciu przez 2 minuty. W przeciwieństwie do dorosłych pacjentów, dzieciom i młodzieży nie należy podawać daptomycyny w 2-minutowym wstrzyknięciu. Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać we wlewie trwającym 30 minut. Dzieciom w wieku poniżej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc., daptomycynę należy podawać przez 60 minut. Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozcieńczenia, jak opisano poniżej.

Produkt leczniczy Daptomycin Hospira podawany w 30 lub 60-minutowej infuzji dożylniej

Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Hospira w roztworze do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się poprzez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 10 ml roztworu chlorku sodu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Hospira do infuzji dożylniej, należy postępować według poniższej instrukcji:

Podczas rekonstytucji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstytucji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności można wykonać w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstytucji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobraźowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do infuzji dożylniej.

8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żądaną dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór przelać do worka infuzyjnego (o typowej pojemności 50 ml) zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml).
10. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylniej.

Produkt Daptomycin Hospira jest fizycznie i chemicznie niezgodny z roztworami zawierającymi glukozę.

Następujące leki wykazały zgodność po dodaniu do roztworu (do wlewu dożylnego) produktu leczniczego Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazydym, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Łączny czas przechowywania (zrekonstruowanego roztworu w fiolce i rozcieńzonego roztworu w worku infuzyjnym) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C (lub 24 godzin jeśli produkt jest przechowywany w lodówce).

Trwałość rozcieńzonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godziny, jeśli produkt jest przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Produkt Daptomycin Hospira podawany w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym (tylko pacjenci dorośli)

Nie należy używać wody w celu rekonstrukcji produktu leczniczego Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Daptomycin Hospira należy odtwarzać wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Stężenie roztworu do wstrzykiwań Daptomycin Hospira wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Całkowicie zrekonstruowany produkt staje się przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować Daptomycin Hospira do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Hospira należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Aby zminimalizować spienianie, NIE wstrząsać energicznie fiolką podczas lub po rekonstrukcji.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia (jeśli zachodzi taka potrzeba, te same czynności wykonuje się w przypadku fiolki z roztworem chlorku sodu). Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie POWOLI przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki bezpośrednio przez zatyczkę do fiolki.
2. Zwolnić tłok strzykawki i przed jej wyciągnięciem z fiolki odczekać, aż w strzykawce zostanie wyrównane ciśnienie.
3. Przytrzymać fiolkę za szyjkę, a następnie przechylić ją i obracać aż do całkowitej rekonstrukcji produktu.
4. Zrekonstruowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Hospira ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.

5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty.

Chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstruowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C).

Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, za czas jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych powyżej.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Daptomycin Hospira są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu w fiolce należy wyrzucić.