

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 350 mg daptomicina.

En mililiter po rekonstituciji s 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje vsebuje 50 mg daptomicina.

Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala vsebuje 500 mg daptomicina.

En mililiter po rekonstituciji z 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje vsebuje 50 mg daptomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

liofilizirana pogača ali prašek svetlo rumene do svetlo rjave barve

Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

liofilizirana pogača ali prašek svetlo rumene do svetlo rjave barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv (cSSTI – *Complicated Skin and Soft Tissue Infections*).
- pri odraslih bolnikih z desnostranskim infekcijskim endokarditisom (RIE – *Right-sided Infective Endocarditis*) zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*. Pri odločitvi o uporabi daptomicina je priporočljivo upoštevati občutljivost organizma za zdravljenje z antibiotiki. Odločitev naj temelji na presoji strokovnjaka (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z bakteriemijo *Staphylococcus aureus* (SAB). Pri odraslih mora biti uporaba pri bakteriemiji povezana z RIE ali cSSTI, pri pediatričnih bolnikih pa mora biti uporaba pri bakteriemiji povezana z cSSTI.

Daptomicin deluje samo proti gram pozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na prisotnost gram negativnih in/ali določenih tipov anaerobnih bakterij, je treba daptomicin dajati skupaj z enim ali več ustreznimi protimikrobnimi zdravili.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

V kliničnih študijah so bolnikom dajali infuzijo daptomicina vsaj 30 minut. Kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki bi prejeli daptomicin v obliki injekcije v trajanju 2 minut, ni. Ta način uporabe zdravila so proučevali samo pri zdravih osebah. Kljub temu v primerjavi z enakimi odmerki, ki so jih dali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih daptomicina in njegovem varnostnem profilu (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Odmerjanje

Odrasli bolniki

- cSSTI brez sočasne SAB: daptomicin dajemo v odmerku 4 mg/kg vsakih 24 ur 7–14 dni oziroma dokler okužba ni odpravljena (glejte poglavje 5.1).
- cSSTI s sočasno SAB: daptomicin dajemo v odmerku 6 mg/kg vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Glede na pričakovano tveganje za zaplete pri posameznem bolniku je lahko trajanje zdravljenja daljše od 14 dni.
- Dokazan RIE zaradi *Staphylococcus aureus* ali sum nanj: daptomicin dajemo v odmerku 6 mg/kg vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Trajanje zdravljenja mora biti v skladu z razpoložljivimi uradnimi priporočili.

Daptomicin dajemo intravensko v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 6.6). Daptomicina ne smemo uporabljati pogosteje kot enkrat na dan.

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

Posebna skupina bolnikov

Okvara ledvic

Daptomicin se izloča primarno preko ledvic.

Zaradi omejenega obsega kliničnih izkušenj (glejte spodnjo preglednico in opombe pod črto) lahko pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic katerekoli stopnje (z očistkom kreatinina [CrCl – *Creatinine Clearance*] < 80 ml/min) daptomicin uporabljamo le, če pričakovana klinična korist odtehta morebitno tveganje. Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic katerekoli stopnje je treba natančno spremljati odziv na zdravljenje, delovanje ledvic in ravni kreatin-fosfokinaze (CPK – *Creatine Phosphokinase*) (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Režim odmerjanja daptomicina pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni bil določen.

Preglednica 1 Prilagajanje odmerkov pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic glede na indikacijo in očistek kreatinina

Indikacija za uporabo	Očistek kreatinina	Priporočeni odmerek	Opombe
cSSTI brez SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg enkrat na dan	glejte poglavje 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
RIE ali cSSTI s sočasno SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg enkrat na dan	glejte poglavje 5.1

Indikacija za uporabo	Očistek kreatinina	Priporočeni odmerek	Opombe
	< 30 ml/min	6 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
<p>cSSTI = zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, SAB = bakteriemija z bakterijo <i>S. aureus</i></p> <p>(1) Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov med odmerki nista bili ovrednoteni v kontroliranih kliničnih študijah in priporočila temeljijo na farmakokinetičnih študijah in rezultatih modeliranja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).</p> <p>(2) Za odrasle bolnike na hemodializi (HD) ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) je priporočeno enako prilagajanje odmerka, ki temelji na farmakokinetičnih podatkih prostovoljcev, vključno z rezultati farmakokinetičnega modeliranja. Če je le mogoče, je treba zdravilo Daptomicin Hospira dati na dializne dni po dokončani dializi (glejte poglavje 5.2).</p>			

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) prilagajanje odmerka daptomicina ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) ni na voljo nobenih podatkov, zato je potrebna previdnost, če daptomicin dajemo takšnim bolnikom.

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija (stari od 1 do 17 let)

Preglednica 2 Priporočeni režimi odmerjanja za pediatrične bolnike glede na starost in indikacijo

Starostna skupina	Indikacija			
	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) brez SAB		Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) s SAB	
	Režim odmerjanja	Trajanje zdravljenja	Režim odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Od 12 do 17 let	5 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	(1)
Od 7 do 11 let	7 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut		9 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	
Od 2 do 6 let	9 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut		12 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut	
1 do < 2 leti	10 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut		12 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut	
<p>cSSTI = zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, SAB = bakteriemija z bakterijo <i>S. aureus</i></p> <p>(1) Minimalno trajanje zdravljenja z daptomicinom pri pediatričnih bolnikih mora biti v skladu z ocenjenim tveganjem za zaplete pri posameznem bolniku. Glede na oceno zapletov pri posameznem bolniku je trajanje zdravljenja lahko daljše kot 14 dni. V pediatrični SAB študiji je bilo srednje trajanje zdravljenja z daptomicinom <i>i.v.</i> 12 dni, v razponu od 1 do 44 dni. Trajanje zdravljenja naj bo v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami.</p>				

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

Vrednost kreatin-fosfokinaze (CPK) je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih med zdravljenjem (vsaj enkrat tedensko) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki, ki so stari manj kot eno leto, daptomicina ne smejo prejemati zaradi tveganja za morebitne učinke na mišični, živčno-mišični in/ali živčni sistem (periferni in/ali centralni), kar so opazili pri novoskotenih pasjih mladičih (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Pri odraslih daptomicin dajemo v obliki 30-minutne intravenske infuzije (glejte poglavje 6.6) ali v obliki 2-minutne intravenske injekcije (glejte poglavje 6.6).

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 7 do 17 let) se zdravilo Daptomicin Hospira daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 30 minut (glejte poglavje 6.6). Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 6 let) se zdravilo Daptomicin Hospira daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 60 minut (glejte poglavje 6.6).

Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Če po začetku zdravljenja z daptomicinom ugotovimo, da žarišče okužbe ni cSSTI oziroma RIE, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja z drugim antibiotikom, ki je dokazano učinkovit pri zdravljenju specifične okužbe (okužb), ki je prisotna.

Anafilaktične/preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi daptomicina so poročali o anafilaktičnih/preobčutljivostnih reakcijah. Če pride do alergijske reakcije na daptomicin, je treba prekiniti uporabo zdravila in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pljučnica

V kliničnih študijah so dokazali, da daptomicin ni učinkovit pri zdravljenju pljučnice. Daptomicin zato ni indiciran za zdravljenje pljučnice.

RIE zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*

Klinični podatki o uporabi daptomicina za zdravljenje RIE zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* so omejeni na 19 odraslih bolnikov (glejte "Klinična učinkovitost pri odraslih" v poglavju 5.1). Varnost in učinkovitost daptomicina pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti z RIE zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* nista bili dokazani.

Pri bolnikih z okužbo umetne zaklopke ali levostranskim infekcijskim endokarditisom zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* učinkovitosti daptomicina niso dokazali.

Globoke okužbe

Bolnike z globokimi okužbami je treba brez odlašanja ustrezno kirurško oskrbeti (npr. odstraniti odmrlo tkivo, odstraniti protetične pripomočke ali operativno zamenjati zaklopke).

Enterokokne okužbe

Za sklepanje o morebitni klinični učinkovitosti daptomicina pri zdravljenju okužb z enterokoki, vključno z bakterijama *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*, ni dovolj dokazov. Poleg tega niso določili shem odmerjanja daptomicina, ki bi lahko bile primerne za zdravljenje enterokoknih okužb z bakteriemijo ali brez nje. Pri enterokoknih okužbah, ki jih je večinoma spremljala bakteriemija, so poročali o neuspehu zdravljenja z daptomicinom. V nekaterih primerih je bil neuspeh zdravljenja povezan z organizmi, ki so postali manj občutljivi za daptomicin ali odkrito odporni proti njemu (glejte poglavje 5.1).

Neobčutljivi mikroorganizmi

Uporaba antibiotikov lahko spodbuja prekomerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba ustrezno ukrepati.

Diareja, ki jo povzroča bakterija *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides Difficile-Associated Diarrhoea*)

Pri uporabi daptomicina so poročali o CDAD (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na CDAD ali so njeno diagnozo potrdili, je v skladu s klinično indikacijo morda treba prekiniti uporabo daptomicina in uvesti ustrezno zdravljenje.

Vpliv zdravila na rezultate laboratorijskih preiskav

Pri uporabi določenih rekombinantnih tromboplastinskih reagentov za določanje protrombinskega časa so opažali lažno podaljšanje protrombinskega časa (PČ) in zvišanje vrednosti mednarodno umerjenega razmerja (INR – *International Normalised Ratio*) (glejte poglavje 4.5).

Kreatin-fosfokinaza in miopatija

Med zdravljenjem z daptomicinom so poročali o zvišanju ravni kreatin-fosfokinaze v plazmi (CPK, izoenzim MM), povezanem z bolečinami v mišicah in/ali mišično oslabelostjo, in primerih miozitisa, mioglobinemije in rabdomiolize (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.3). V kliničnih študijah je pri bolnikih, ki so jih zdravili z daptomicinom, prišlo do izrazitega zvišanja ravni CPK v plazmi na > 5-kratno zgornjo mejo normale (ZMN) brez mišičnih simptomov bolj pogosto (1,9 %) kot pri tistih bolnikih, ki so prejeli primerjalna zdravila (0,5 %). Zato je priporočljivo naslednje:

- Pri vseh bolnikih je treba raven CPK v plazmi izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih (vsaj enkrat tedensko) med zdravljenjem.
- Pri bolnikih, pri katerih obstaja večje tveganje za nastanek miopatij, je treba CPK meriti pogosteje (na primer vsaka 2–3 dni, vsaj v prvih dveh tednih zdravljenja). V to skupino sodijo na primer bolniki s kakršnokoli stopnjo okvare ledvic (z očistkom kreatinina < 80 ml/min; glejte tudi poglavje 4.2), vključno s tistimi na hemodializi ali CAPD, ter bolniki, ki jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da so povezana z nastankom miopatij (npr. zaviralci reduktaze HMG-CoA, fibrati in ciklosporin).
- Ne moremo izključiti možnosti, da pri tistih bolnikih, ki imajo raven CPK ob izhodišču več kot 5-krat višjo od zgornje meje normale, obstaja večje tveganje za dodatno zvišanje med zdravljenjem z daptomicinom. To je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja z daptomicinom in v primeru uporabe daptomicina te bolnike spremljati pogosteje kot enkrat tedensko.
- Daptomicina ne smemo dajati bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, povezana z nastankom miopatij, razen če menimo, da korist za bolnika odtehta tveganje.
- Bolnike je treba med zdravljenjem redno pregledovati glede kakršnihkoli znakov ali simptomov, ki bi lahko predstavljali miopatijo.
- Pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost, oslabelost ali krči, je treba ravni CPK spremljati na vsaka 2 dni. Zdravljenje z daptomicinom je treba v prisotnosti nepojasnenih mišičnih simptomov prekiniti, če raven CPK doseže več kot 5-kratno zgornjo mejo normale.

Periferna nevropatija

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z daptomicinom pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko predstavljali periferno nevropatijo, je treba pregledati in razmisliti o prekinitvi uporabe daptomicina (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, ki so stari manj kot eno leto, daptomicina ne smejo prejemati zaradi tveganja za morebitne učinke na mišični, živčno-mišični in/ali živčni sistem (periferni in/ali centralni), kar so opazili pri novoskotenih pasjih mladičih (glejte poglavje 5.3).

Eozinofilna pljučnica

Pri bolnikih, ki so prejeli daptomicin, so poročali o eozinofilni pljučnici (glejte poglavje 4.8). V večini primerov, o katerih so poročali in ki so bili povezani z daptomicinom, se je pri bolnikih pojavila zvišana telesna temperatura, dispneja s hipoksično respiratorno insuficienco in difuzni pljučni infiltrati ali organizirajoča pljučnica. Večina primerov se je pojavila po več kot 2 tednih zdravljenja z daptomicinom, stanje pa se je izboljšalo po prekinitvi zdravljenja z daptomicinom in uvedbi zdravljenja s steroidi. Po ponovni izpostavljenosti zdravilu so poročali o ponovitvi eozinofilne pljučnice. Pri bolnikih, pri katerih se v času jemanja daptomicina pojavijo ti znaki in simptomi, je treba takoj opraviti zdravniški pregled in po potrebi bronhoalveolarno lavažo, da lahko izključimo druge vzroke bolezni (na primer bakterijsko okužbo, glivično okužbo, parazite, druga zdravila). Zdravljenje z daptomicinom je treba takoj prekiniti in uvesti zdravljenje s sistemskimi steroidi, kadar je to primerno.

Hudi neželeni učinki na koži

V povezavi z daptomicinom so poročali o hudih neželenih učinkih na koži (SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) in vezikulobuloznimi izpuščaji s prizadetostjo sluznic ali brez (Stevens Johnsonovim sindromom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN)), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z daptomicinom takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja. Če se je pri bolniku zaradi uporabe daptomicina pojavil hud neželeni učinek na koži, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z daptomicinom.

Tubulointersticijski nefritis

V obdobju trženja daptomicina so poročali o tubulointersticijskem nefritisu (TIN – *tubulointerstitial nephritis*). Bolnike, pri katerih se v času zdravljenja z daptomicinom pojavijo zvišana telesna temperatura, izpuščaj, eozinofilija in/ali pojav ali poslabšanje okvare ledvic, mora pregledati in oceniti zdravnik. Če obstaja sum na TIN, je treba daptomicin takoj ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Okvara ledvic

Med zdravljenjem z daptomicinom so poročali o okvari ledvic. Huda okvara ledvic lahko sama po sebi povzroči povišanja ravni daptomicina, kar lahko poveča tveganje za nastanek miopacij (glejte zgoraj).

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min je treba prilagoditi interval odmerjanja daptomicina (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnosti in učinkovitosti prilagajanja odmernega intervala niso ovrednotili v nadzorovanih kliničnih študijah, priporočila pa temeljijo na farmakokinetičnih študijah in rezultatih modeliranja. Daptomicin lahko dajemo takim bolnikom le, če pričakovana klinična korist odtehta morebitno tveganje.

Pri dajanju daptomicina bolnikom, ki že imajo določeno stopnjo okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) pred začetkom zdravljenja z zdravilom Daptomicin Hospira, je potrebna previdnost. Priporočljivo je redno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

Poleg tega je redno spremljanje delovanja ledvic priporočljivo tudi pri sočasnem dajanju potencialno nefrotoksičnih zdravil, ne glede na bolnikovo predhodno delovanje ledvic (glejte tudi poglavje 4.5).

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

Debelost

Pri debelih preskušancih z indeksom telesne mase (ITM) > 40 kg/m² in očistkom kreatinina > 70 ml/min je bila vrednost AUC_{0-∞} daptomicina znatno višja (v povprečju za 42 % višja) v primerjavi s primerljivimi kontrolnimi preskušanci z normalno telesno maso. Podatki o varnosti in učinkovitosti daptomicina pri zelo debelih bolnikih so omejeni, zato priporočamo previdnost. Vendar pa trenutno ni nobenih dokazov, da je potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Preko citokroma P450 (CYP450) se daptomicin presnavlja le malo ali nič. Malo verjetno je, da bi daptomicin zaviral ali induciral presnovo zdravil, ki se presnavljajo preko sistema citokroma P450.

Študije medsebojnega delovanja za daptomicin so izvedli z aztreonamom, tobramicinom, varfarinom in probenecidom. Daptomicin ni vplival na farmakokinetične lastnosti varfarina in probenecida, navedeni zdravili pa nista vplivali na farmakokinetične lastnosti daptomicina. Aztreonam ni bistveno spremenil farmakokinetičnih lastnosti daptomicina.

Pri sočasnem dajanju daptomicina in tobramicina s 30-minutno intravensko infuzijo, kjer je bil odmerek daptomicina 2 mg/kg so opazili manjše spremembe v farmakokinetiki obeh zdravil, vendar spremembe niso bile statistično značilne. Medsebojno delovanje daptomicina in tobramicina pri odobrenem odmerku daptomicina ni znano. Pri sočasni uporabi daptomicin s tobramicinom je potrebna previdnost.

Izkušnje s sočasno uporabo daptomicina in varfarina je malo. Študij z daptomicinom in drugimi antikoagulantni, razen varfarinom, niso opravili. Pri bolnikih, ki prejemajo daptomicin in varfarin, je treba prvih nekaj dni po uvedbi zdravila Daptomicin Hospira spremljati njihovo antikoagulantno aktivnost.

Izkušnje glede sočasne uporabe daptomicina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo (na primer z zaviralci reduktaze HMG-CoA), so omejene. Vendar pa je pri odraslih bolnikih, ki so jemali eno od teh zdravil sočasno z daptomicinom, v nekaj primerih prišlo do izrazitega zvišanja ravni CPK in primerov rhabdomiolize. Priporočamo, da med zdravljenjem z daptomicinom po možnosti začasno prekinete zdravljenje z drugimi zdravili, povezanimi z nastankom miopatij, razen v primeru, da koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganja. Če se sočasnemu dajanju zdravil ni moč izogniti, je treba ravni CPK meriti pogosteje kot enkrat tedensko, bolnike pa je treba skrbno spremljati glede kakršnihkoli znakov ali simptomov, ki bi lahko predstavljali miopatijo (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.3).

Daptomicin se primarno izloča z ledvično filtracijo, torej lahko sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo ledvično filtracijo (npr. nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2), povzroči zvišanje njegovih ravni v plazmi. Poleg tega obstaja možnost, da pri sočasni uporabi zaradi dodatnega delovanja na ledvice pride do farmakodinamične interakcije. Zaradi tega je priporočljiva previdnost pri sočasni uporabi daptomicina in kateregakoli drugega zdravila, za katerega je znano, da zmanjšuje ledvično filtracijo.

Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih interference med daptomicinom in določenimi reagenti, ki jih uporabljamo v nekaterih preskusih za določanje protrombinskega časa/mednarodno umerjenega razmerja (PČ/INR). Ta interferenca je povzročila lažno podaljšanje PČ in povečanje INR. Če pri bolnikih, ki jih zdravimo z daptomicinom, opazimo nepojasnjene nepravilnosti v PČ/INR, moramo pomisliti na možnost interakcije *in vitro* z laboratorijsko preiskavo. Možnost napačnih rezultatov lahko zmanjšamo tako, da vzorce za določitev PČ ali INR odvezamemo približno v času, ko so koncentracije daptomicina v plazmi najnižje (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za daptomicin ni na voljo nobenih kliničnih podatkov o nosečnostih. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Daptomicina ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če je to očitno potrebno, tj. samo, če pričakovana korist odtehta možno tveganje.

Dojenje

V študiji enega samega primera pri ljudeh je doječa mati 28 dni enkrat na dan prejela daptomicin v intravenskem odmerku 500 mg/dan. Bolnici so na 27. dan zdravljenja vzorce mleka jemali v 24-urnem obdobju. Najvišja koncentracija daptomicina, ki so jo izmerili v mleku, je bila 0,045 µg/ml, kar je nizka koncentracija. Dokler ne bo na voljo več izkušenj zato velja, da je treba prenehati z dojenjem, če doječa mati prejema daptomicin.

Plodnost

Za daptomicin ni na voljo nobenih kliničnih podatkov o vplivu na plodnost. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Glede na neželene učinke, o katerih so poročali, je malo verjetno, da bi daptomicin vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je daptomicin prejelo 2.011 odraslih preskušancev. V okviru teh študij je 1.221 preskušancev, med katerimi je bilo 1.108 bolnikov in 113 zdravih prostovoljcev, prejelo dnevni odmerek 4 mg/kg; 460 preskušancev, med katerimi je bilo 304 bolnikov in 156 zdravih prostovoljcev, pa je prejelo dnevni odmerek 6 mg/kg. V pediatričnih študijah je daptomicin prejelo 372 bolnikov; 61 od teh jih je prejelo en sam odmerek, 311 pa jih je prejelo terapevtsko shemo za cSSTI ali SAB (dnevni odmerki so segali od 4 mg/kg do 12 mg/kg). O neželenih učinkih (tj. tistih učinkih, za katere raziskovalec meni, da so mogoče, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom) daptomicina in primerjalnih shem zdravljenja so poročali s podobno pogostnostjo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (s pogostnostjo "pogosti" ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)), so: glivične okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido, anemija, tesnoba, nespečnost, omotica, glavobol, hipertenzija, hipotenzija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, zaprtje, diareja, flatulenca, napihnjenost trebuha, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP)), izpuščaj, pruritis, bolečine v okončinah, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) v serumu, reakcije na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura, astenija.

Neželeni učinki, o katerih so poročali manj pogosto, a so resnejši, vključujejo preobčutljivostne reakcije, eozinofilno pljučnico (ki se občasno kaže kot organizirajoča pljučnica), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), angioedem in rabdomiolizo.

Preglednica neželenih učinkov

Med zdravljenjem ali spremljanjem bolnikov so o naslednjih neželenih učinkih poročali z navedbo pogostnosti, ki je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki iz kliničnih študij in poročil v obdobju trženja zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti:</i>	glivične okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido
	<i>občasni:</i>	fungemija
	<i>neznana*:</i>	diareja, ki jo povzroča bakterija <i>Clostridioides difficile</i> **
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>pogosti:</i>	anemija
	<i>občasni:</i>	trombocitemija, eozinofilija, povečanje mednarodno umerjenega razmerja (INR), levkocitoza
	<i>redki:</i>	podaljšanje protrombinskega časa (PČ)
	<i>neznana pogostnost*:</i>	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	<i>neznana pogostnost*:</i>	preobčutljivost**, razvidna iz posameznih spontanih poročil, vključno z, a ne omejeno na angioedem, pljučna eozinofilija, občutek otekanja ust in žrela, anafilaksija**, infuzijske reakcije, ki vključujejo naslednje simptome: tahikardijo, piskajoče dihanje, pireksijo, okorelost, pordevanje po celem telesu, vrtoglavico, sinkopo in kovinski okus v ustih
Presnovne in prehranske motnje	<i>občasni:</i>	zmanjšan apetit, hiperglikemija, neravnovesje elektrolitov
Psihiatrične motnje	<i>pogosti:</i>	tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	<i>pogosti:</i>	omotica, glavobol
	<i>občasni:</i>	parestezija, motnje okušanja, tremor, draženje očesa
	<i>neznana pogostnost*:</i>	periferna nevropatija**
	<i>občasni:</i>	vrtoglavica
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni:</i>	vrtoglavica
Srčne bolezni	<i>občasni:</i>	supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Žilne bolezni	<i>pogosti:</i>	hipertenzija, hipotenzija
	<i>občasni:</i>	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>neznana pogostnost*:</i>	eozinofilna pljučnica ¹ **, kašelj
Bolezni prebavil	<i>pogosti:</i>	bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, zaprtje, diareja, flatulenca, napihnjenost trebuha

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	<i>občasni:</i>	dispepsija, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>pogosti:</i>	nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ² (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspart-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP))
	<i>redki:</i>	zlatenica
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti:</i>	izpuščaj, pruritus
	<i>občasni:</i>	urtikarija
	<i>neznana pogostnost *:</i>	akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP – <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**, vezikulobulozni izpuščaj s prizadetostjo sluznic ali brez (SJS ali TEN)**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti:</i>	bolečine v okončinah, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) v serumu ²
	<i>občasni:</i>	miozitis, zvišane vrednosti mioglobina, mišična oslabelost, bolečine v mišicah, artralgijska, zvišane vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH) v serumu, mišični krči
	<i>neznana pogostnost *:</i>	rabdomioliza ^{3**}
Bolezni sečil	<i>občasni:</i>	okvara ledvic, vključno z odpovedjo in insuficienco ledvic, zvišane vrednosti kreatinina v serumu
	<i>neznana pogostnost*:</i>	tubulointersticijski nefritis (TIN)**
Motnje reprodukcije in dojk	<i>občasni:</i>	vaginitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti:</i>	reakcije na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura,
	<i>občasni:</i>	utrujenost, bolečine

* Na osnovi poročil v obdobju trženja zdravila. Ker o teh učinkih spontano poroča populacija neznane velikosti, ni mogoče zanesljivo določiti njihove pogostnosti, zato je ta opredeljena kot "neznana".

** glejte poglavje 4.4

¹ Natančna pojavnost eozinofilne pljučnice zaradi daptomicina sicer ni znana, vendar je stopnja spontanega poročanja zaenkrat zelo nizka (< 1/10.000).

² V nekaterih primerih miopatije z zvečano vrednostjo CPK in mišičnimi simptomi so imeli bolniki tudi zvečane vrednosti aminotransferaz. Ta zvečanja vrednosti aminotransferaz so verjetno povezana z učinki na skeletne mišice. Večina zvečanij vrednosti aminotransferaz je bila toksičnosti stopnje 1–3 in je izzvenela po prekinitvi zdravljenja.

³ Kjer so bile za presojo na voljo klinične informacije o bolnikih, je bilo moč ugotoviti, da se je približno 50 % primerov pojavilo pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic ali pri tistih, ki so sočasno prejeli zdravila, za katera je znano, da povzročajo rabdomiolizo.

Podatki o varnosti dajanja daptomicina z 2-minutno intravensko injekcijo izhajajo iz dveh farmakokinetičnih študij pri zdravih odraslih prostovoljcih. Glede na rezultate teh študij imata oba načina dajanja daptomicina, tako 2-minutna intravenska injekcija kot 30-minutna intravenska infuzija, podoben profil varnosti in prenašanja. Pomembnih razlik v lokalnem prenašanju ali naravi in pogostnosti neželenih učinkov ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja svetujemo podporno oskrbo. Daptomicin se počasi izloči iz telesa s hemodializo (približno 15 % danega odmerka se odstrani v 4 urah) ali s peritonealno dializo (približno 11 % danega odmerka se odstrani v 48 urah).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druga zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij, oznaka ATC: J01XX09

Mehanizem delovanja

Daptomicin je ciklični lipopeptid naravnega izvora, ki deluje samo proti po Gramu pozitivnim bakterijam.

Mehanizem delovanja vključuje vezavo (ob prisotnosti kalcijevih ionov) na bakterijske membrane celic v fazi rasti in celic v fazi mirovanja, kar povzroča depolarizacijo in vodi do hitrega zaviranja sinteze beljakovin, DNA in RNA. Rezultat tega je smrt bakterijskih celic z zanemarljivo citolizo.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Daptomicin ima hiter, od koncentracije odvisen baktericiden učinek proti po Gramu pozitivnim organizmom *in vitro* in na živalskih modelih *in vivo*. Na živalskih modelih razmerji vrednosti AUC/MIK in C_{max} /MIK korelirata z učinkovitostjo in pričakovanim uničenjem bakterij *in vivo* pri enkratnih odmerkih, ki ustrezajo odmerkoma pri odraslem človeku 4 mg/kg in 6 mg/kg enkrat dnevno.

Mehanizmi odpornosti

Poročali o sevih z zmanjšano občutljivostjo za daptomicin, posebno med zdravljenjem bolnikov z okužbami, ki jih je težko zdraviti, in/ali po dolgotrajnejšem dajanju zdravila. O neuspehu zdravljenja so poročali predvsem pri bolnikih, ki so bili okuženi z bakterijo *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ali *Enterococcus faecium*, med drugim tudi pri bolnikih z bakteriemijo, neuspeh pa je bil povezan z organizmi, ki so med zdravljenjem postali manj občutljivi za daptomicin ali očitno odporni proti njemu.

Mehanizem (mehanizmi) odpornosti proti daptomicinu ni(so) v celoti pojasnen(i).

Mejne vrednosti

Mejni vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK), ki jih je ugotovil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) za stafilokoke in streptokoke (razen za bakterijo *S. pneumoniae*), sta ≤ 1 mg/l za občutljive in > 1 mg/l za odporne bakterije.

Občutljivost

Razširjenost odpornosti lahko pri izbranih vrstah geografsko in časovno variira in lokalne informacije o odpornosti so zaželeno, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Kadar je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da je koristnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba po potrebi pridobiti mnenje strokovnjaka.

Preglednica 4 Vrste, ki so običajno občutljive za daptomicin, in organizmi, ki so naravno odporni proti daptomicinu

Vrste, ki so običajno občutljive
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
koagulazno negativni stafilokoki
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> , subsp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
streptokoki skupine G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Naravno odporni organizmi
po Gramu negativni organizmi

* označuje vrsto, za katero velja, da so aktivnost proti njej zadovoljivo dokazali v kliničnih študijah.

Klinična učinkovitost pri odraslih

V dveh kliničnih študijah pri odraslih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv je 36 % bolnikov, ki so jih zdravili z daptomicinom, izpolnjevalo merila za sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Najpogostejša vrsta zdravljene okužbe je bila okužba rane (38 % bolnikov), medtem ko je imelo 21 % bolnikov večje abscese. Pri odločanju o uporabi daptomicina je treba upoštevati navedene omejitve pri zdravljeni skupini bolnikov.

V randomizirani nadzorovani odprti študiji z 235 odraslimi bolniki, ki so imeli bakteriemijo s *Staphylococcus aureus* (tj. vsaj eno hemokulturo, pozitivno na *Staphylococcus aureus* pred prvim odmerkom), je 19 od 120 bolnikov, ki so jih zdravili z daptomicinom, izpolnjevalo merila za RIE. Izmed teh 19 bolnikov jih je bilo 11 okuženih z za meticilin občutljivim sevom *Staphylococcus aureus*, 8 pa z na meticilin odpornim sevom *Staphylococcus aureus*. Spodnja preglednica prikazuje stopnje uspešnosti pri bolnikih z RIE.

Preglednica 5 Stopnje uspešnosti pri bolnikih z RIE

Skupina bolnikov	Daptomicin n/N (%)	Primerjalno zdravilo n/N (%)	Razlike v uspešnosti stopnje (95 % IZ)
ITT-populacija (populacija, ki so jo nameravali zdraviti)			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP-populacija (populacija, ki so jo zdravili skladno s protokolom)			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Neuspeh zdravljenja zaradi trdovratne ali ponovne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* so opažali pri 19 od 120 bolnikov (15,8 %), ki so jih zdravili z daptomicinom, 9 od 53 bolnikov (16,7 %), ki so jih zdravili z vankomicinom, ter 2 od 62 bolnikov (3,2 %), ki so jih zdravili z antistafilokoknim polsintetičnim penicilinom. Med temi neuspešno zdravljenimi bolniki je bilo šest bolnikov, ki so jih zdravili z daptomicinom, in en bolnik, ki so ga zdravili z vankomicinom, okuženih z bakterijo *Staphylococcus aureus*, kjer je prišlo do povečevanja MIK daptomicina v času zdravljenja ali po njem (glejte "Mehanizmi odpornosti" zgoraj). Večina bolnikov, pri katerih zdravljenje ni bilo uspešno zaradi trdovratne ali ponovne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus*, je imela globoko okužbo, potrebnega kirurškega posega pa pri njih niso opravili.

Klinična učinkovitost pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost daptomicina so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 1 do 17 let in so imeli zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv s katerim od grampozitivnih patogenov (študija DAP-PEDS-07-03). Bolnike so stopenjsko vključevali v natančno opredeljene starostne skupine in jim zdravilo odmerjali glede na starost največ 14 dni kot sledi:

- starostna skupina 1 (n = 113): bolniki v starosti od 12 do 17 let so prejeli daptomicin v odmerkih 5 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 2 (n = 113): bolniki v starosti od 7 do 11 let so prejeli daptomicin v odmerkih 7 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 3 (n = 125): bolniki v starosti od 2 do 6 let so prejeli daptomicin v odmerkih 9 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 4 (n = 45): bolniki v starosti od 1 do manj kot 2 leti so prejeli daptomicin v odmerkih 10 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo.

Primarni cilj študije DAP-PEDS-07-03 je bil oceniti varnost zdravljenja. Sekundarni cilji so vključevali oceno učinkovitosti posameznih na starost prilagojenih odmerkov intravensko apliciranega daptomicina v primerjavi z uveljavljenim načinom zdravljenja (s standardno oskrbo). Ključni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil klinični izid po definiciji naročnika glede na test ozdravitve (TOC-test-of-cure), ki ga je opredelil direktor medicinskega oddelka s slepim načinom ocenjevanja. Skupno so v študiji zdravili 389 preiskovancev, med katerimi jih je 256 prejelo daptomicin, 133 pa standardno oskrbo. V vseh populacijah je bila stopnja klinične uspešnosti v skupini z daptomicinom približno enaka kot v skupini s standardno oskrbo, kar se je ujemalo z rezultati primarne analize učinkovitosti v populaciji vseh bolnikov, predvidenih za zdravljenje (ITT-intent-to treat).

Preglednica 6 Povzetek kliničnih izidov po definiciji naročnika glede na TOC

	Klinični uspeh pri pediatričnih zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv		
	Daptomicin n/N (%)	Primerjalno zdravilo n/N (%)	% razlike
ITT populacija	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modificirana ITT populacija	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Za klinično oceno primerni bolniki	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Za mikrobiološko oceno primerni bolniki	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Tudi skupna stopnja terapevtskega odziva pri okužbah z bakterijami MRSA, MSSA in *Streptococcus pyogenes* je bila v skupini z daptomicinom podobna kot v skupini s standardno oskrbo (glejte preglednico spodaj, podatki populacije za mikrobiološko oceno primernih bolnikov): pri vseh običajnih patogenih je bila stopnja odziva v obeh študijskih skupinah > 94 %.

Preglednica 7 Povzetek skupnih terapevtskih izidov glede na vrsto osnovne okužbe (populacija za mikrobiološko oceno primernih bolnikov)

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

^a Bolniki, pri katerih pride do kliničnega uspeha (klinični odziv je “ozdravitev” ali “izboljšanje”) in do mikrobiološkega uspeha (odziv s stopnjo prisotnosti patogenov “izkoreninjen” ali “domnevno izkoreninjen”), so opredeljeni kot skupni terapevtski uspeh.

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

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

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

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

Preglednica 8 Povzetek kliničnih izidov ocenjenih s slepim načinom ocenjevanja pri testu ozdravitve

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

Preglednica 9 Mikrobiološki izidi pri testu ozdravitve za skupini z daptomicinom in standardno oskrbo pri okužbah z MRSA in MSSA (populacija mMITT)

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetika daptomicina je v odmerkih od 4 do 12 mg/kg, ki so jih zdravi odrasli prostovoljci prejeli v enkratnem dnevnem odmerku s 30-minutno intravensko infuzijo do 14 dni, v splošnem linearna in neodvisna od časa. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežemo s tretjim dnevnim odmerkom.

Tudi farmakokinetika daptomicina, danega v obliki 2-minutne intravenske injekcije, je v razponu odobrenih terapevtskih odmerkov od 4 do 6 mg/kg sorazmerna z odmerkom. Pri zdravih odraslih preskušancih so po uporabi daptomicina v obliki 30-minutne intravenske infuzije ali 2-minutne intravenske injekcije opazili primerljivo izpostavljenost zdravilu (AUC in C_{max}).

Študije na živalih so pokazale, da se daptomicin po peroralnem dajanju ne absorbira v pomembnem obsegu.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve daptomicina v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih odraslih osebah znašal približno 0,1 l/kg in ni bil odvisen od odmerka. Študije o porazdelitvi v tkivih na podganah so pokazale, da naj bi daptomicin le minimalno prehajal skozi krvno-možgansko pregrado in skozi placento po enkratnem in večkratnih odmerkih.

Daptomicin se reverzibilno veže na humane plazemske beljakovine na način, ki ni odvisen od koncentracije. Pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih, ki so jih zdravili z daptomicinom, je vezava na beljakovine znašala povprečno okrog 90 %, vključno s preskušanci z okvaro ledvic.

Biotransformacija

V študijah *in vitro* se daptomicin ni presnavljal preko človeških jetrnih mikrosomov. Rezultati študij *in vitro* s človeškimi hepatociti kažejo, da daptomicin niti ne zavira niti ne inducira delovanja naslednjih izooblik človeškega citokroma P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4. Malo verjetno je, da bi daptomicin zaviral ali induciral presnovo zdravil, ki se presnavljajo preko sistema citokroma P450.

Po infundiranju 14C-daptomicina zdravim odraslim osebam je bila koncentracija radioaktivno označenega daptomicina v plazmi podobna koncentraciji, ugotovljeni v mikrobiološkem preskusu. V urinu so odkrili neaktivne presnovke, ki so jih določili kot razliko med skupnimi radioaktivnimi koncentracijami in mikrobiološko aktivno koncentracijo. V ločeni študiji niso opazili nobenih presnovkov v plazmi, v urinu pa so odkrili manjše količine treh oksidativnih presnovkov in ene neznane spojine. Mesta presnove niso ugotovili.

Izločanje

Daptomicin se izloča primarno preko ledvic. Sočasno dajanje probenecida in daptomicina nima vpliva na farmakokinetiko daptomicina pri ljudeh, kar kaže na minimalno ali neobstoječo aktivno tubularno sekrecijo daptomicina.

Po intravenskemu dajanju znaša plazemski očistek daptomicina približno 7 do 9 ml/h/kg, ledvični očistek pa 4 do 7 ml/h/kg.

V študiji masnega ravnovesja z uporabo radioaktivno označenega materiala se je glede na celotno radioaktivnost z urinom izločilo 78 % danega odmerka, medtem ko je izločanje nespremenjenega daptomicina z urinom znašalo približno 50 % odmerka. Približno 5 % danega radioaktivno označenega zdravila se je izločilo z blatom.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Po 30-minutnem dajanju daptomicina v enkratnem intravenskem odmerku 4 mg/kg je bila pri starejših osebah (starih ≥ 75 let) povprečna vrednost celotnega očistka daptomicina nižja za približno 35 %, povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa je bila večja za približno 58 % v primerjavi z zdravimi mladimi preskušanci (starimi od 18 do 30 let). Razlik v vrednosti C_{max} ni bilo. Ugotovljene razlike so najverjetneje posledica normalnega zmanjšanja delovanja ledvic, ki so ga opazili pri starejši populaciji.

Zgolj na osnovi starosti prilagajanje odmerka ni potrebno. Kljub temu pa je treba oceniti delovanje ledvic in odmerek zmanjšati, če obstajajo dokazi za hudo okvaro ledvic.

Otroci in mladostniki (stari od 1 do 17 let)

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

Pediatrični bolniki z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (od 1 do vključno 17 let starosti) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv zaradi grampozitivnih patogenov so izvedli študijo 4. faze (DAP-PEDS-07-03). Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih v tej študiji je povzeta v preglednici 10. Po uporabi več odmerkov je bila izpostavljenost daptomicinu v različnih starostnih skupinah (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso in starost) podobna. Izpostavljenost v plazmi, dosežena s temi odmerki, je bila skladna z izpostavljenostjo, doseženo v študiji zapletenih okužb kože in mehkih tkiv pri odraslih (po odmerku 4 mg/kg enkrat na dan pri odraslih).

Preglednica 10 Povprečje (standardni odklon) farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv v študiji DAP-PEDS-07-03

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

Vrednosti farmakokinetičnih parametrov, ocenjene z nerazdelčno analizo.

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

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

Pediatrični bolniki z bakteriemijo z bakterijo Staphylococcus aureus

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

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

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

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

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

Debelost

V primerjavi s preskušanci z normalno telesno maso je bila sistemska izpostavljenost daptomicinu, izmerjena kot vrednost AUC, za približno 28 % večja pri zmerno debelih preskušancih (indeks telesne mase 25–40 kg/m²) in za 42 % večja pri zelo debelih preskušancih (indeks telesne mase > 40 kg/m²). Vendar pa velja, da zgolj na osnovi debelosti prilagajanje odmerka ni potrebno.

Spol

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

Rasa

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

Okvara ledvic

Po 30-minutnem dajanju enkratnega intravenskega odmerka 4 mg/kg ali 6 mg/kg daptomicina odraslim osebam z različnimi stopnjami okvare ledvic se je z zmanjševanjem delovanja ledvic (očistka kreatinina) celotni očistek daptomicina zmanjševal, sistemska izpostavljenost (AUC) pa povečevala.

Glede na farmakokinetične podatke in modeliranje je bila vrednost AUC daptomicina prvi dan po uporabi odmerka 6 mg/kg pri odraslih bolnikih na HD ali CAPD dvakrat večja kot pri odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki so prejeli enak odmerek. Drugi dan po dajanju odmerka 6 mg/kg odraslim bolnikom na HD ali CAPD je bila njihova vrednost AUC daptomicina približno 1,3-

krat večja kot pri odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic po drugem odmerku 6 mg/kg. Na osnovi teh podatkov je priporočljivo, da odrasli bolniki na HD ali CAPD prejemajo daptomicin vsakih 48 ur v odmerku, ki ga priporočajo za zadevno vrsto okužbe (glejte poglavje 4.2).

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

Okvara jeter

Po dajanju enkratnih odmerkov 4 mg/kg se farmakokinetika daptomicina pri preskušancih z zmerno okvaro jeter (razred B po razvrstitvi okvare jeter po lestvici Child-Pugh) ni spremenila v primerjavi z zdravimi prostovoljci, primerljivimi glede na spol, starost in telesno maso. Pri dajanju daptomicina bolnikom z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Farmakokinetike daptomicina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po lestvici Child-Pugh) niso ovrednotili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje daptomicina je bilo pri podganah in psih povezano z minimalnimi do blagimi degenerativnimi/regenerativnimi spremembami skeletnih mišic. Mikroskopskih sprememb v skeletnih mišicah je bilo zelo malo (prizadetih je bilo približno 0,05 % mišičnih vlaken), večji odmerki pa so bili povezani z zvišanjem vrednosti CPK. Fibroze ali rabdomiolize niso opažali. Glede na trajanje študije so bili vsi učinki na mišice, vključno z mikroskopskimi spremembami, popolnoma reverzibilni v 1–3 mesecih po prekinitvi odmerjanja. V gladkih mišicah ali srčni mišici niso opazili nobenih funkcionalnih ali patoloških sprememb.

Najnižjo koncentracijo z opaznim učinkom (LOEL – *Lowest Observable Effect Level*) za miopatijo so pri podganah in psih opazili pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile 0,8 do 2,3-kratniki terapevtskih koncentracij pri človeku pri odmerku 6 mg/kg (30-minutna intravenska infuzija) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Farmakokinetika je pri obeh načinih uporabe primerljiva (glejte poglavje 5.2), zato je tudi varno območje zelo podobno.

V študiji na psih so dokazali zmanjšanje skeletne miopatije pri odmerjanju enkrat dnevno v primerjavi s frakcioniranim odmerjanjem enakega dnevnega odmerka, kar kaže, da so bile miopatske spremembe pri živalih odvisne predvsem od intervalov med odmerjanji.

Učinke na periferne živce so opazili pri odmerkih, ki so bili večji od tistih, povezanih z učinki na skeletne mišice pri podganah in psih, povezani pa so bili predvsem z vrednostjo C_{max} v plazmi. Za spremembe perifernih živcev je bila značilna minimalna do blaga degeneracija aksonov in so jih pogosto spremljale funkcionalne spremembe. Mikroskopski in funkcionalni učinki so bili popolnoma reverzibilni v 6 mesecih po končanem odmerjanju. Glede na primerjavo vrednosti C_{max} pri odmerku brez opaznega učinka (NOEL – *No Observed Effect Level*) in vrednosti C_{max} pri odmerjanju 6 mg/kg enkrat dnevno s 30-minutno intravensko infuzijo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je varno območje za učinke na periferne živce pri podganah in psih 8-kratna oziroma 6-kratna vrednost.

Ugotovitve študij *in vitro* in nekaterih študij *in vivo*, ki so jih zasnovali za preučevanje mehanizma toksičnosti daptomicina na mišice, kažejo, da je tarča toksičnosti plazemska membrana diferenciranih celic skeletnih mišic, ki se spontano krčijo. Specifične strukture celične površine, na katero daptomicin neposredno deluje, niso ugotovili. Opazili so tudi izgubo/poškodbe mitohondrijev, vendar vloga in pomen te ugotovitve v okviru celotne patologije nista znana. Ta ugotovitev ni bila povezana z vplivom na krčenje mišic.

V nasprotju z odraslimi psi je bilo videti, da so mladi psi dovzetnejši za lezije perifernih živcev kot za skeletno miopatijo. Pri mladih psih so se pri odmerkih, ki so bili manjši od tistih, povezanih s toksičnostjo za skeletne mišice, pojavile lezije perifernih in spinalnih živcev.

Pri novoskotenih pasjih mladičih je daptomicin povzročil izrazite klinične znake trzanja, mišične okorelosti v okončinah in težav pri premikanju okončin, kar je povzročilo zmanjšanje telesne mase in splošne telesne kondicije pri odmerkih ≥ 50 mg/kg/dan in zaradi česar je bilo treba v teh odmernih skupinah predčasno prekiniti zdravljenje. Pri manjših odmerkih (25 mg/kg/dan) so opažali blage in reverzibilne klinične znake trzanja in en primer mišične okorelosti brez kakršnegakoli vpliva na

telesno maso. Pri nobeni ravni odmerka niso opazili histopatološke korelacije v tkivih perifernega in centralnega živčevja ali v skeletnih mišicah, zato mehanizem in klinični pomen teh neželenih kliničnih znakov nista znana.

Testiranje vpliva na sposobnost razmnoževanja ni pokazalo nobenih učinkov na plodnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Vendar pa daptomicin pri brejih podganah lahko prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.2). Izločanja daptomicina v mleko doječih živali niso raziskovali.

Dolgotrajnih študij kancerogenosti pri glodalcih niso izvedli. Daptomicin v seriji preskušanj genotoksičnosti *in vivo* in *in vitro* ni bil mutagen ali klastogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
citronska kislina (sredstvo za raztapljanje/stabilizator)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Daptomicin Hospira fizikalno ali kemijsko ni združljivo z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji: kemijsko in fizikalno stabilnost rekonstituirane raztopine v viali med uporabo so dokazali za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur pri 2 °C – 8 °C. Razredčena raztopina v infuzijskih vrečkah je kemijsko in fizikalno stabilna 12 ur pri 25 °C ali 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

Pri 30-minutni intravenski infuziji skupni čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki: glejte poglavje 6.6) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur pri 2 °C – 8 °C).

Pri 2-minutni intravenski injekciji čas shranjevanja rekonstituirane raztopine v viali (glejte poglavje 6.6) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 48 ur pri 2 °C – 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. To zdravilo ne vsebuje konzervansov ali bakteriostatikov. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj ta čas ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje zdravila potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml viale za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I s sivim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 30- ali 60-minutne intravenske infuzije

Koncentracijo 50 mg/ml daptomicina za infundiranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko infuzijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz vial.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vial.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vial, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene vial odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo iglo za intravensko infundiranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino prenesite v infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida (običajni volumen 50 ml).
10. Rekonstituirano in razredčeno raztopino morate nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Za naslednje učinkovine so dokazali, da so združljive in jih lahko dodajamo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 2-minutne intravenske injekcije (samo odrasli bolniki)

Za rekonstitucijo zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injiciranje ne smete uporabiti vode. Zdravilo Daptomicin Hospira lahko rekonstituirate samo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Hospira za injiciranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injekcijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz vialo.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vialo.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjene viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vialo, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene vialo odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo zamenjajte z novo iglo za intravensko injiciranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino morate nato 2 minuti počasi intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Viale z zdravilom Daptomicin Hospira so samo za enkratno uporabo.

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

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 30- ali 60-minutne intravenske infuzije

Koncentracijo 50 mg/ml daptomicina za infundiranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko infuzijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz vialo.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vialo.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vialo, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene vialo odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo iglo za intravensko infundiranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino prenesite v infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida (običajni volumen 50 ml).
10. Rekonstituirano in razredčeno raztopino morate nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Za naslednje učinkovine so dokazali, da so združljive in jih lahko dodajamo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 2-minutne intravenske injekcije (samo odrasli bolniki)

Za rekonstitucijo zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injiciranje ne smete uporabiti vode. Zdravilo Daptomicin Hospira lahko rekonstituirate samo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Hospira za injiciranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injekcijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz vialo.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vialo.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vialo, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene vialo odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo zamenjajte z novo iglo za intravensko injiciranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino morate nato 2 minuti počasi intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Viale z zdravilom Daptomicin Hospira so samo za enkratno uporabo.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. marec 2017

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO

ŠKATLA ZA 5 VIAL

1. IME ZDRAVILA

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
daptomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 350 mg daptomicina.
Po rekonstituciji s 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje en mililiter vsebuje 50 mg daptomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidroksid
citronska kislina

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

1 viala

5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
daptomicin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

350 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO

ŠKATLA ZA 5 VIAL

1. IME ZDRAVILA

Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
daptomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg daptomicina.
Po rekonstituciji z 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje en mililiter vsebuje 50 mg daptomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidroksid
citronska kislina

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
1 viala
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
daptomicin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Daptomicin Hospira 350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje daptomicin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Daptomicin Hospira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Daptomicin Hospira
3. Kako uporabljati zdravilo Daptomicin Hospira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daptomicin Hospira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Daptomicin Hospira in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Daptomicin Hospira prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je daptomicin. Daptomicin je antibiotik, ki lahko zaustavi rast določenih bakterij. Zdravilo Daptomicin Hospira uporabljamo pri odraslih in otrocih ter mladostnikih (starih od 1 do 17 let) za zdravljenje okužb kože in podkožnih tkiv. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, kadar so povezane z okužbo kože.

Pri odraslih se zdravilo Daptomicin Hospira uporablja tudi za zdravljenje okužb tkiv, ki tvorijo notranjo plast srca (vključno s srčnimi zaklopkami), kadar take okužbe povzroča vrsta bakterije z imenom *Staphylococcus aureus*. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, ki jih povzroča ista vrsta bakterij, kadar so povezane z okužbo srca.

Glede na to, kakšno vrsto okužb(e) imate, vam bo zdravnik med zdravljenjem z zdravilom Daptomicin Hospira morda predpisal tudi druge antibiotike.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Daptomicin Hospira

Ne uporabljajte zdravila Daptomicin Hospira

- če ste alergični na daptomicin, natrijev hidroksid ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če se to nanaša na vas, povejte zdravniku ali medicinski sestri. Če menite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Daptomicin Hospira se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek zdravila Daptomicin Hospira (glejte poglavje 3 v tem navodilu za uporabo).
- občasno se lahko pri bolnikih, ki prejemajo daptomicin, pojavijo občutljivost ali bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost (za več informacij glejte poglavje 4 v tem navodilu za uporabo).

Če se vam pojavijo taki simptomi, obvestite svojega zdravnika. Zdravnik bo poskrbel, da boste opravili krvno preiskavo in vam svetoval, ali nadaljevati z uporabo zdravila Daptomicin Hospira ali ne. Simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh po prenehanju uporabe zdravila Daptomicin Hospira.

- če so se pri vas po prejemu daptomicina kadarkoli pojavili hud kožni izpuščaji ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih ali resne težave z ledvicami.
- če ste zelo debeli. Obstaja možnost, da bo raven daptomicina v vaši krvi višja kot pri osebah z normalno telesno maso in morda vas bo treba pozorno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Če karkoli od navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo Daptomicin Hospira.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam pojavi katerikoli od naslednjih simptomov:

- pri bolnikih, ki so jih zdravili s skoraj vsemi antibiotiki, vključno z daptomicinom, so opazili resne akutne alergijske reakcije. Simptomi lahko vključujejo piskajoče dihanje, težko dihanje, otekanje obraza, vratu in žrela, izpuščaje in koprivnico ali zvišano telesno temperaturo.
- pri uporabi zdravila Daptomicin Hospira so poročali o resnih boleznih kože. Simptomi, ki se pojavijo s temi boleznimi kože, lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- pri uporabi zdravila Daptomicin Hospira so poročali o resnih težavah z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaji.
- kakršnokoli nenavadno mravljinčenje ali odrevenelost v dlaneh in stopalih, izguba občutka ali težave z gibanjem. Če se vam pojavijo taki simptomi, obvestite svojega zdravnika, ki bo odločil, ali lahko nadaljujete zdravljenje ali ne.
- driska, posebno če opazite tudi kri ali sluz ali če driska postane huda ali trdovratna.
- zvišana telesna temperatura, kašelj ali težko dihanje oziroma poslabšanje teh simptomov. To so lahko znaki redke, a resne pljučne bolezni, ki jo imenujemo eozinofilna pljučnica. Zdravnik bo preveril stanje vaših pljuč in se odločil, ali lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom Daptomicin Hospira ali ne.

Daptomicin lahko vpliva na laboratorijske preiskave, s katerimi izmerijo, kako dobro se strjuje vaša kri. Izvidi lahko pokažejo slabo strjevanje krvi, čeprav s tem dejansko nimate težav. Zato je pomembno, da vaš zdravnik upošteva, da prejimate daptomicin. Zdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Daptomicin Hospira.

Zdravnik bo opravil krvne preiskave za spremljanje zdravstvenega stanja vaših mišic, in sicer pred začetkom zdravljenja ter nato pogosto med zdravljenjem z zdravilom Daptomicin Hospira.

Otroci in mladostniki

Daptomicina ne smemo dajati otrokom, ki so stari manj kot 1 leto, saj so rezultati študij na živalih pokazali, da se pri tej starostni skupini lahko pojavijo hudi neželeni učinki.

Uporaba pri starejših bolnikih

Osebam, ki so starejše od 65 let, lahko dajemo enake odmerke kot drugim odraslim, če njihove ledvice delujejo dobro.

Druga zdravila in zdravilo Daptomicin Hospira

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo.

Posebno pomembno je, da omenite naslednja zdravila:

- zdravila, ki jih imenujemo statini ali fibrati (za zniževanje holesterola), ali ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presadka in pri drugih boleznih, na

primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu). Tveganje za pojav neželenih učinkov, ki vplivajo na mišice, je lahko večje, če med zdravljenjem z daptomicinom jemljete katerokoli od teh zdravil (in nekatera druga zdravila, ki lahko vplivajo na mišice). Zdravnik se bo morda odločil, da vam ne bo predpisal zdravila Daptomicin Hospira ali da bo za nekaj časa prekinil zdravljenje z drugim zdravilom.

- zdravila proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) ali zaviralci COX-2 (npr. celekoksib). Ta zdravila lahko vplivajo na učinke zdravila Daptomicin Hospira v ledvicah.
- peroralne antikoagulate (na primer varfarin), to so zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi. Zdravnik bo morda moral večkrat določati čas strjevanja vaše krvi.

Nosečnost in dojenje

Daptomicina običajno ne dajemo nosečnicam. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

Če prejimate daptomicin, ne smete dojiti, saj zdravilo lahko prehaja v vaše mleko in vpliva na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Daptomicin nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Daptomicin Hospira vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Daptomicin Hospira

Zdravilo Daptomicin Hospira vam bo običajno dal zdravnik ali medicinska sestra.

Odrasli (stari 18 let ali več)

Odmerek zdravila bo odvisen od vaše telesne mase in vrste okužbe, ki vam jo zdravijo. Običajni odmerek za odrasle je 4 mg na vsak kilogram (kg) telesne mase enkrat dnevno za okužbe kože oziroma 6 mg na vsak kg telesne mase enkrat dnevno za okužbe srca ali okužbe krvi, ki so povezane z okužbo kože ali srca. Odrasli bolniki prejmete ta odmerek neposredno v krvni obtok (v veno), bodisi v obliki infuzije, ki traja okrog 30 minut, bodisi v obliki injekcije, ki traja približno 2 minuti. Enak odmerek priporočamo tudi za osebe, starejše od 65 let, pod pogojem, da njihove ledvice dobro delujejo.

Če vaše ledvice ne delujejo dobro, boste daptomicin prejemali manj pogosto, na primer vsak drugi dan. Če ste na dializi in je vaš naslednji odmerek daptomicina predviden na dan dialize, boste daptomicin običajno prejeli po končani dializi.

Otroci in mladostniki (stari od 1 do 17 let)

Višina odmerkov za otroke in mladostnike (v starosti od 1 do 17 let) je odvisna od starosti bolnika in vrste zdravljenega okužbe. Ta odmerek se aplicira v krvni obtok (v veno) kot infuzija, ki traja okrog 30-60 minut.

Postopek zdravljenja pri okužbah kože običajno traja 1 do 2 tedna. Pri okužbah krvi ali srca in okužbah kože se bo zdravnik odločil, kako dolgo vas bo treba zdraviti.

Podrobna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom so navedena na koncu navodila za uporabo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so navedeni najbolj resni neželeni učinki:

Resni neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- poročali so o preobčutljivostni reakciji (resni alergijski reakciji, ki vključuje anafilaksijo in angioedem), v nekaterih primerih med dajanjem daptomicina. Ta resna alergijska reakcija zahteva takojšnjo zdravniško pomoč. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam pojavi katerikoli od naslednjih simptomov:
 - bolečina ali tiščanje v prsih,
 - izpuščaj ali urtikarija,
 - otekanje okrog grla,
 - hiter ali šibek srčni utrip,
 - piskajoče dihanje,
 - zvišana telesna temperatura,
 - drgetanje ali tresenje,
 - vročinski oblivi,
 - omotica,
 - omedlevica,
 - kovinski okus v ustih.
- takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali mišična oslabeledost. Mišične težave so lahko resne, vključno z razgradnjo mišic (rabdomiolizo), ki lahko privede do okvare ledvic.

Drugi resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Daptomicin Hospira, so:

- redka, a potencialno resna bolezen pljuč, imenovana eozinofilna pljučnica, do katere je večinoma prišlo po več kot 2 tednih zdravljenja. Simptomi lahko vključujejo oteženo dihanje, pojav ali poslabšanje kašlja ali pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature.
- resne bolezni kože. Simptomi lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- resne težave z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj. Če opazite navedene simptome, takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri. Zdravnik bo naročil dodatne preiskave za postavitve diagnoze.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so opisani spodaj:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- glivične okužbe, kot je kandidoza
- okužba sečil
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- omotica, tesnoba, težave s spanjem
- glavobol
- zvišana telesna temperatura, oslabeledost (astenija)
- visok ali nizek krvni tlak
- zaprtje, bolečine v trebuhu
- driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- nabiranje plinov v želodcu ali črevesju
- otekanje ali napihnenost trebuha
- kožni izpuščaj ali srbenje kože
- bolečina, srbenje ali rdečina na mestu infundiranja
- bolečine v rokah ali nogah

- izvidi krvnih preiskav, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov ali kreatin-fosfokinaze (CPK)

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z daptomicinom, so opisani spodaj:

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- boleznj krvi (npr. zvečano število majhnih krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti in ki lahko povečajo nagnjenost k strjevanju krvi, zvišane ravni nekaterih vrst belih krvnih celic)
- pomanjkanje apetita
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal, motnje okušanja
- tresenje
- spremembe srčnega ritma, vročinski oblivi
- prebavne motnje (dispepsija), vnetje jezika
- srbeč kožni izpuščaj
- bolečine ali krči v mišicah ali mišična oslabeledost, vnetje mišic (miozitis), bolečine v sklepkih
- težave z ledvicami
- vnetje in draženje nožnice
- splošne bolečine ali oslabeledost, utrujenost
- izvidi krvnih preiskav, ki kažejo zvišane vrednosti glukoze v krvi, ali kreatinina, mioglobina ali laktat-dehidrogenaze (LDH) v serumu, podaljšan čas strjevanja krvi ali neravnovesje soli
- srbeče oči

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- rumeno obarvanje kože in oči
- podaljšan protrombinski čas

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (huda ali trdovratna driska, ki vsebuje kri in/ali sluz, povezana z bolečinami v trebuhu in zvišano telesno temperaturo), hiter pojav modric, krvaveče dlesni ali krvavitve iz nosu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Daptomicin Hospira

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Daptomicin Hospira

- Učinkovina je daptomicin. Ena viala praška vsebuje 350 mg daptomicina.
- Drugi sestavini zdravila sta natrijev hidroksid in citronska kislina.

Izglede zdravila Daptomicin Hospira in vsebina pakiranja

Zdravilo Daptomicin Hospira prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je na voljo kot svetlo rumena do svetlo rjava liofilizirana pogača ali prašek v stekleni viali. Pred uporabo ga je treba zmešati z vehiklom, da nastane tekočina.

Zdravilo Daptomicin Hospira je na voljo v pakiranjih po 1 ali 5 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, preden predpišete zdravilo.

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

350 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:

Pri odraslih je daptomicin mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti. V nasprotju z odraslimi bolniki se pediatričnim bolnikom daptomicina ne sme dati z 2-minutno injekcijo. Pediatričnim bolnikom, starim od 7 do 17 let, je treba daptomicin infundirati 30 minut. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 7 let, ki prejemajo odmerek 9-12 mg/kg, je treba daptomicin dati v 60 minutah. Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 30- ali 60-minutne intravenske infuzije

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Hospira za infundiranje lahko dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko infuzijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz viala.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeno viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene viala odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo iglo za intravensko infundiranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.

9. Rekonstituirano raztopino prenesite v infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida (običajni volumen 50 ml).
10. Rekonstituirano in razredčeno raztopino morate nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut.

Zdravilo Daptomicin Hospira fizikalno ali kemijsko ni združljivo z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Za naslednje učinkovine so dokazali, da so združljive in jih lahko dodajamo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Skupni čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur v primeru shranjevanja v hladilniku).

Razredčena raztopina v infuzijskih vrečkah je stabilna 12 ur pri 25 °C ali 24 ur v primeru shranjevanja v hladilniku pri 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 2-minutne intravenske injekcije (samo za odrasle bolnike)

Za rekonstitucijo zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injiciranje ne smete uporabiti vode. Zdravilo Daptomicin Hospira lahko rekonstituirate samo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Hospira za injiciranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injekcijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obršite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz vial.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vial.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeno viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vial, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene vial odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo zamenjajte z novo iglo za intravensko injiciranje.

8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino morate nato 2 minuti počasi intravensko injicirati.

Kemijsko in fizikalno stabilnost rekonstituirane raztopine v viali med uporabo so dokazali za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur v primeru shranjevanja v hladilniku pri (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo, ki normalno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, odgovoren uporabnik, razen če je rekonstitucija/redčenje zdravila potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena zgoraj.

Viale z zdravilom Daptomicin Hospira so samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno količino zdravila, ki ostane v viali, zavrzite.

Navodilo za uporabo

Daptomicin Hospira 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje daptomicin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Daptomicin Hospira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Daptomicin Hospira
3. Kako uporabljati zdravilo Daptomicin Hospira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daptomicin Hospira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Daptomicin Hospira in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Daptomicin Hospira prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je daptomicin. Daptomicin je antibiotik, ki lahko zaustavi rast določenih bakterij. Zdravilo Daptomicin Hospira uporabljamo pri odraslih in otrocih ter mladostnikih (starih od 1 do 17 let) za zdravljenje okužb kože in podkožnih tkiv. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, kadar so povezane z okužbo kože.

Pri odraslih se zdravilo Daptomicin Hospira uporablja tudi za zdravljenje okužb tkiv, ki tvorijo notranjo plast srca (vključno s srčnimi zaklopkami), kadar take okužbe povzroča vrsta bakterije z imenom *Staphylococcus aureus*. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, ki jih povzroča ista vrsta bakterij, kadar so povezane z okužbo srca..

Glede na to, kakšno vrsto okužb(e) imate, vam bo zdravnik med zdravljenjem z zdravilom Daptomicin Hospira morda predpisal tudi druge antibiotike.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Daptomicin Hospira

Ne uporabljajte zdravila Daptomicin Hospira

- če ste alergični na daptomicin, natrijev hidroksid ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če to velja za vas, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro. Če menite, da bi lahko bili alergični na to zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Daptomicin Hospira se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek zdravila Daptomicin Hospira (glejte poglavje 3 tega navodila).
- občasno se lahko pri bolnikih, ki prejemajo daptomicin, pojavijo občutljivost ali bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost (za več informacij glejte poglavje 4 tega navodila za uporabo). Če

se vam pojavijo taki simptomi, obvestite svojega zdravnika. Zdravnik bo poskrbel, da boste opravili krvno preiskavo in vam svetoval, ali nadaljevati z uporabo zdravila Daptomicin Hospira ali ne. Simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh po prenehanju uporabe zdravila Daptomicin Hospira.

- če so se pri vas po prejemu daptomicina kadarkoli pojavili hud kožni izpuščaj ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih ali resne težave z ledvicami.
- če ste zelo debeli. Obstaja možnost, da bo raven daptomicina v vaši krvi višja kot pri osebah z normalno telesno maso in morda vas bo treba pozorno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Če karkoli od navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo Daptomicin Hospira.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam pojavi katerikoli od naslednjih simptomov:

- pri bolnikih, ki so jih zdravili s skoraj vsemi antibiotiki, vključno z daptomicinom, so opazili resne akutne alergijske reakcije. Simptomi lahko vključujejo piskajoče dihanje, težko dihanje, otekanje obraza, vratu in žrela, izpuščaje in koprivnico ali zvišano telesno temperaturo.
- pri uporabi zdravila Daptomicin Hospira so poročali o resnih boleznih kože. Simptomi, ki se pojavijo s temi boleznimi kože, lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- pri uporabi zdravila Daptomicin Hospira so poročali o resnih težavah z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj.
- kakršnokoli nenavadno mravljinčenje ali odrevenelost v dlaneh in stopalih, izguba občutka ali težave z gibanjem. Če se vam pojavijo taki simptomi, obvestite svojega zdravnika, ki bo odločil, ali lahko nadaljujete zdravljenje ali ne.
- driska, posebno če opazite tudi kri ali sluz ali če driska postane huda ali trdovratna.
- zvišana telesna temperatura, kašelj ali težko dihanje oziroma poslabšanje teh simptomov. To so lahko znaki redke, a resne pljučne bolezni, ki jo imenujemo eozinofilna pljučnica. Zdravnik bo preveril stanje vaših pljuč in se odločil, ali lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom Daptomicin Hospira ali ne.

Daptomicin lahko vpliva na laboratorijske preiskave, s katerimi izmerijo, kako dobro se strjuje vaša kri. Izvidi lahko pokažejo slabo strjevanje krvi, čeprav s tem dejansko nimate težav. Zato je pomembno, da vaš zdravnik upošteva, da prejimate daptomicin. Zdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Daptomicin Hospira.

Zdravnik bo opravil krvne preiskave za spremljanje zdravstvenega stanja vaših mišic, in sicer pred začetkom zdravljenja ter nato pogosto med zdravljenjem z zdravilom Daptomicin Hospira.

Otroci in mladostniki

Daptomicina ne smemo dajati otrokom, ki so stari manj kot 1 leto, saj so rezultati študij na živalih pokazali, da se pri tej starostni skupini lahko pojavijo hudi neželeni učinki.

Uporaba pri starejših bolnikih

Osebam, ki so starejše od 65 let, lahko dajemo enake odmerke kot drugim odraslim, če njihove ledvice delujejo dobro.

Druga zdravila in zdravilo Daptomicin Hospira

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo.

Posebno pomembno je, da omenite naslednja zdravila:

- zdravila, ki jih imenujemo statini ali fibrati (za zniževanje holesterola), ali ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presadka in pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu). Tveganje za pojav neželenih

učinkov, ki vplivajo na mišice, je lahko večje, če med zdravljenjem z daptomicinom jemljete katerokoli od teh zdravil (in nekatera druga zdravila, ki lahko vplivajo na mišice). Zdravnik se bo morda odločil, da vam ne bo predpisal zdravila Daptomicin Hospira ali da bo za nekaj časa prekinil zdravljenje z drugim zdravilom.

- zdravila proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) ali zaviralci COX-2 (npr. celekoksib). Ta zdravila lahko vplivajo na učinke daptomicina v ledvicah.
- peroralne antikoagulate (na primer varfarin), to so zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi. Zdravnik bo morda moral večkrat določati čas strjevanja vaše krvi.

Nosečnost in dojenje

Daptomicina običajno ne dajemo nosečnicam. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

Če prejimate daptomicin, ne smete dojit, saj zdravilo lahko prehaja v vaše mleko in vpliva na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Daptomicin nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Daptomicin Hospira vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Daptomicin Hospira

Zdravilo Daptomicin Hospira vam bo običajno dal zdravnik ali medicinska sestra.

Odrasli (stari 18 let ali več)

Odmerek zdravila bo odvisen od vaše telesne mase in vrste okužbe, ki vam jo zdravijo. Običajni odmerek za odrasle je 4 mg na vsak kilogram (kg) telesne mase enkrat dnevno za okužbe kože oziroma 6 mg na vsak kg telesne mase enkrat dnevno za okužbe srca ali okužbe krvi, ki so povezane z okužbo kože ali srca. Odrasli bolniki prejmete ta odmerek neposredno v krvni obtok (v veno), bodisi v obliki infuzije, ki traja okrog 30 minut, bodisi v obliki injekcije, ki traja približno 2 minuti. Enak odmerek priporočamo tudi za osebe, starejše od 65 let, pod pogojem, da njihove ledvice dobro delujejo.

Če vaše ledvice ne delujejo dobro, boste daptomicin prejeli manj pogosto, na primer vsak drugi dan. Če ste na dializi in je vaš naslednji odmerek daptomicina predviden na dan dialize, boste daptomicin običajno prejeli po končani dializi.

Otroci in mladostniki (stari od 1 do 17 let)

Višina odmerkov za otroke in mladostnike (v starosti od 1 do 17 let) je odvisna od starosti bolnika in vrste zdravljenega okužbe. Ta odmerek se aplicira v krvni obtok (v veno) kot infuzija, ki traja okrog 30-60 minut.

Postopek zdravljenja pri okužbah kože običajno traja 1 do 2 tedna. Pri okužbah krvi ali srca in okužbah kože se bo zdravnik odločil, kako dolgo vas bo treba zdraviti.

Podrobna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom so navedena na koncu navodila za uporabo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so navedeni najbolj resni neželeni učinki:

Resni neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- poročali so o preobčutljivostni reakciji (resni alergijski reakciji, ki vključuje anafilaksijo in angioedem), v nekaterih primerih med dajanjem daptomicina. Ta resna alergijska reakcija zahteva takojšnjo zdravniško pomoč. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam pojavi katerikoli od naslednjih simptomov:
 - bolečina ali tiščanje v prsih;
 - izpuščaj ali urtikarija,
 - otekanje okrog grla,
 - hiter ali šibek srčni utrip,
 - piskajoče dihanje,
 - zvišana telesna temperatura,
 - drgetanje ali tresenje,
 - vročinski oblivi,
 - omotica,
 - omedlevica,
 - kovinski okus v ustih.
- takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali mišična oslabeledost. Mišične težave so lahko resne, vključno z razgradnjo mišic (rabdomiolizo), ki lahko privede do okvare ledvic.

Drugi resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Daptomicin Hospira, so:

- redka, a potencialno resna bolezen pljuč, imenovana eozinofilna pljučnica, do katere je večinoma prišlo po več kot 2 tednih zdravljenja. Simptomi lahko vključujejo oteženo dihanje, pojav ali poslabšanje kašlja ali pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature.
 - resne bolezni kože. Simptomi lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
 - resne težave z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj.
- Če opazite navedene simptome, takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri. Zdravnik bo naročil dodatne preiskave za postavitve diagnoze.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so opisani spodaj:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glivične okužbe, kot je kandidoza
- okužba sečil
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- omotica, tesnoba, težave s spanjem
- glavobol
- zvišana telesna temperatura, oslabeledost (astenija)
- visok ali nizek krvni tlak
- zaprtje, bolečine v trebuhu
- driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- nabiranje plinov v želodcu ali črevesju
- otekanje ali napihnenost trebuha
- kožni izpuščaj ali srbenje kože
- bolečina, srbenje ali rdečina na mestu infundiranja
- bolečine v rokah ali nogah

- izvidi krvnih preiskav, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov ali kreatin-fosfokinaze (CPK)

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z daptomicinom, so opisani spodaj:

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleznj krvi (npr. zvečano število majhnih krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti in ki lahko povečajo nagnjenost k strjevanju krvi, zvišane ravni nekaterih vrst belih krvnih celic)
- pomanjkanje apetita
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal, motnje okušanja
- tresenje
- spremembe srčnega ritma, vročinski oblivi
- prebavne motnje (dispepsija), vnetje jezika
- srbeč kožni izpuščaj
- bolečine ali krči v mišicah ali mišična oslabeledost, vnetje mišic (miozitis), bolečine v sklepkih
- težave z ledvicami
- vnetje in draženje nožnice
- splošne bolečine ali oslabeledost, utrujenost
- izvidi krvnih preiskav, ki kažejo zvišane vrednosti glukoze v krvi, kreatinina v serumu, mioglobina ali laktat-dehidrogenaze (LDH), podaljšan čas strjevanja krvi ali neravnovesje soli srbeče oči

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- rumeno obarvanje kože in oči
- podaljšan protrombinski čas

Pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Z antibiotiki povezan kolitis, vključno s psevdomembranskim kolitisom (huda ali trdovratna driska, ki vsebuje kri in/ali sluz, povezana z bolečinami v trebuhu in zvišano telesno temperaturo), hiter pojav modric, krvaveče dlesni ali krvavitve iz nosu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali edicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Daptomicin Hospira

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Daptomicin Hospira

- Učinkovina je daptomicin. Ena viala praška vsebuje 500 mg daptomicina.
- Drugi sestavini zdravila sta natrijev hidroksid in citronska kislina.

Izgled zdravila Daptomicin Hospira in vsebina pakiranja

Zdravilo Daptomicin Hospira prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je na voljo kot svetlo rumena do svetlo rjava liofilizirana pogača ali prašek v stekleni viali. Pred uporabo ga je treba zmešati z vehiklom, da nastane tekočina.

Zdravilo Daptomicin Hospira je na voljo v pakiranjih po 1 ali 5 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, preden predpišete zdravilo.

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:

Pri odraslih je daptomicin mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti. V nasprotju z odraslimi bolniki se pediatričnim bolnikom daptomicina ne sme dati z 2-minutno injekcijo. Pediatričnim bolnikom, starim od 7 do 17 let, je treba daptomicin infundirati 30 minut. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 7 let, ki prejemajo odmerek 9-12 mg/kg, je treba daptomicin dati v 60 minutah. Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 30- ali 60-minutne intravenske infuzije

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Hospira za infundiranje lahko dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko infuzijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz viala.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene viala odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo iglo za intravensko infundiranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.

9. Rekonstituirano raztopino prenesite v infuzijsko vrečko z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida (običajni volumen 50 ml).
10. Rekonstituirano in razredčeno raztopino morate nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut.

Zdravilo Daptomicin Hospira fizikalno ali kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Za naslednje učinkovine so dokazali, da so združljive in jih lahko dodajamo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Skupni čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur v primeru shranjevanja v hladilniku).

Razredčena raztopina v infuzijskih vrečkah je stabilna 12 ur pri 25 °C ali 24 ur v primeru shranjevanja v hladilniku pri 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Daptomicin Hospira za dajanje v obliki 2-minutne intravenske injekcije (samo za odrasle bolnike)

Za rekonstitucijo zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injiciranje ne smete uporabiti vode. Zdravilo Daptomicin Hospira lahko rekonstituirate samo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Daptomicin Hospira za injiciranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Povsem rekonstituirano zdravilo je videti bistro in ima lahko ob robu vial nekaj majhnih mehurčkov ali pene.

Pri pripravi zdravila Daptomicin Hospira za intravensko injekcijo upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Daptomicin Hospira morate ves čas uporabljati aseptično tehniko.

Da zmanjšate penjenje, se IZOGIBAJTE močnemu stresanju vial med rekonstitucijo ali po njej.

1. Snemljivo zaporko iz polipropilena morate odstraniti, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite vrh gumijastega zamaška z alkoholnim zložencem ali uporabite drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši (enako naredite z vialo z raztopino natrijevega klorida, če je to primerno). Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s kakršnokoli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška, neposredno prek zamaška zdravila, POČASI injicirajte v vialo.
2. Sprostite bat injekcijske brizge in pustite, da bat injekcijske brizge izenači tlak, preden injekcijsko brizgo odstranite iz vialo.
3. Vialo držite za vrat, nato jo nagnite in vrtite njeno vsebino, dokler zdravilo ni popolnoma rekonstituirano.
4. Rekonstituirano raztopino morate pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, ter jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Daptomicin Hospira so v barvnem razponu od bistre rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi izvlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vialo.
6. Obrnite vialo tako, da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in vstavite injekcijsko iglo v obrnjeno vialo. Ko vlečete raztopino v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeno viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vialo, potegnite bat povsem do konca tulca injekcijske brizge tako, da lahko iz obrnjene vialo odstranite celotno raztopino.
7. Injekcijsko iglo zamenjajte z novo iglo za intravensko injiciranje.

8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, da dobite zahtevani odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino morate nato 2 minuti počasi intravensko injicirati.

Kemijsko in fizikalno stabilnost rekonstituirane raztopine v viali med uporabo so dokazali za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur v primeru shranjevanja v hladilniku pri (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo, ki normalno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, odgovoren uporabnik, razen če je rekonstitucija/redčenje zdravila potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena zgoraj.

Viale z zdravilom Daptomicin Hospira so samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno količino zdravila, ki ostane v viali, zavržite.