

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 350 mg daptomicina.

Nakon rekonstitucije sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju jedan ml sadrži 50 mg daptomicina.

Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 500 mg daptomicina.

Nakon rekonstitucije s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju jedan ml sadrži 50 mg daptomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Svijetlo žuti do svijetlo smeđi liofilizirani kolačić ili prašak.

Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Svijetlo žuti do svijetlo smeđi liofilizirani kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Daptomicin Hospira indiciran je za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

- Odrasli i pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do 17 godina) s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva.
- Odrasli bolesnici s desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus*. Pri donošenju odluke o korištenju daptomicina preporučuje se uzeti u obzir antibakterijsku osjetljivost mikroorganizma, a odluka se mora temeljiti na savjetu stručnjaka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.)
- Odrasli i pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do 17 godina) sa *Staphylococcus aureus* bakterijemijom (SAB). U odraslih se primjenjuje kada je bakterijemija udružena s desnostranim infektivnim endokarditisom ili s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva, dok se u pedijatrijskih bolesnika primjenjuje kada je bakterijemija udružena s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva.

Daptomicin djeluje samo na gram-pozitivne bakterije (vidjeti dio 5.1). Pri miješanim infekcijama kod kojih se sumnja na gram-negativne i/ili na određene vrste anaerobnih bakterija, uz daptomicin treba primijeniti i drugi odgovarajući antibakterijski lijek (lijekove).

U obzir je potrebno uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika primjenjivana je infuzija daptomicina tijekom najmanje 30 minuta. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s primjenom daptomicina putem injekcije tijekom 2 minute. Ovaj način primjene ispitan je samo u zdravih ispitanika. Međutim, kada se usporedio s istim dozama danim putem intravenskih infuzija tijekom 30 minuta, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici i sigurnosnom profilu daptomicina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Doziranje

Odrasli

- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva bez istodobne bakterijemije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus*: 4 mg/kg daptomicina primjenjuje se jedanput svaka 24 sata tijekom 7-14 dana ili dok infekcija ne prođe (vidjeti dio 5.1).
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva uz istodobnu bakterijemiju izazvanu bakterijom *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg daptomicina primjenjuje se jedanput svaka 24 sata. Za prilagođavanje doze bolesnicima s oštećenjem bubrega vidjeti niže. Trajanje terapije može biti i dulje od 14 dana, ovisno o procijenjenom riziku od komplikacija u pojedinog bolesnika.
- Dokazani desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus* ili sumnja na njega: 6 mg/kg daptomicina primjenjuje se jedanput svaka 24 sata. Za prilagođavanje doze bolesnicima s oštećenjem bubrega vidjeti niže. Trajanje terapije treba biti u skladu s važećim službenim preporukama.

Daptomicin se primjenjuje intravenski u 0,9 % otopini natrijevog klorida za injekciju (vidjeti dio 6.6). Daptomicin se ne smije primjenjivati češće od jedanput na dan.

Razine kreatin fosfokinaze (CPK) moraju se mjeriti na početku te u redovitim vremenskim razmacima (najmanje svakog tjedna) tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Posebna populacija

Oštećenje bubrega

Daptomicin se prvenstveno eliminira putem bubrega.

Zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti tablicu i napomene niže), u odraslih bolesnika s oštećenjem bubrega bilo kojega stupnja (klirens kreatinina [CrCl] < 80 ml/min) daptomicin se smije primjenjivati samo kada se smatra da očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik. U svih bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja bubrega treba pažljivo pratiti odgovor na liječenje, bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze (CPK) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Režim doziranja daptomicina u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Tablica 1 Prilagođavanje doze u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, prema indikaciji i klirensu kreatinina

| Indikacija za primjenu | Klirens kreatinina | Preporučeno doziranje | Napomene |
|---|--------------------|-------------------------|------------------|
| Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) bez istodobne bakterijemije izazvane bakterijom <i>S. aureus</i> (SAB) | ≥ 30 ml/min | 4 mg/kg jedanput na dan | Vidjeti dio 5.1. |
| | < 30 ml/min | 4 mg/kg svakih 48 sati | (1, 2) |
| Desnostrani infektivni endokarditis ili komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) uz istodobnu bakterijemiju izazvanu bakterijom <i>S. aureus</i> (SAB) | ≥ 30 ml/min | 6 mg/kg jedanput na dan | Vidjeti dio 5.1. |
| | < 30 ml/min | 6 mg/kg svakih 48 sati | (1, 2) |
| <p>cSSTI = komplicirane infekcije kože i mekih tkiva; SAB = bakterijemija izazvana bakterijom <i>S. aureus</i></p> <p>(1) Sigurnost i djelotvornost prilagođavanja intervala doziranja nisu procijenjene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, a preporuka se temelji na rezultatima farmakokinetičkih ispitivanja i rezultatima farmakokinetičkih modela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).</p> <p>(2) Odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi preporučuje se jednaka prilagodba doze, temeljeno na farmakokinetičkim podacima u skupini dobrovoljaca, uključujući i rezultate farmakokinetičkih modela. Kad je god to moguće, Daptomicin Hospira treba primjenjivati na sam dan dijalize, nakon završetka postupka dijalize (vidjeti dio 5.2).</p> | | | |

Oštećenje jetre

Prilikom primjene daptomicina bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dio 5.2). Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je nužan oprez pri davanju daptomicina tim bolesnicima.

Stariji bolesnici

Preporučene doze smiju se primjenjivati u starijih bolesnika, osim onih s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti iznad i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Tablica 2 Preporučeni režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika na temelju dobi i indikacije.

| Dobna skupina | Indikacija | | | |
|---|---|-------------------|---|-------------------|
| | cSSTI bez SAB-a | | cSSTI udružen sa SAB-om | |
| | Režim doziranja | Trajanje terapije | Režim doziranja | Trajanje terapije |
| 12 do 17 godina | 5 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta | do 14 dana | 7 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta | (1) |
| 7 do 11 godina | 7 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta | | 9 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta | |
| 2 do 6 godina | 9 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta | | 12 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta | |
| 1 do < 2 godine | 10 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta | | 12 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta | |
| <p>cSSTI = komplicirane infekcije kože i mekih tkiva; SAB = bakterijemija uzrokovana bakterijom S. aureus;</p> <p>(1) Minimalno trajanje liječenja lijekom Daptomicin Hospira za SAB u pedijatrijskih bolesnika treba biti sukladno opaženom riziku od komplikacija u pojedinog bolesnika. Možda će biti potrebno liječenje lijekom Daptomicin Hospira u trajanju duljem od 14 dana u skladu s procijenjenim rizikom od komplikacija za svakog pojedinog bolesnika. U pedijatrijskom SAB ispitivanju, srednja vrijednost trajanja liječenja lijekom Daptomicin Hospira primijenjenog intravenski, iznosila je 12 dana, s rasponom od 1 do 44 dana. Trajanje terapije treba biti u skladu s dostupnim službenim preporukama.</p> | | | | |

Daptomicin Hospira se primjenjuje intravenskom infuzijom u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida za injekciju (vidjeti dio 6.6). Daptomicin Hospira se ne smije primjenjivati češće od jedanput na dan.

Razine kreatin fosfokinaze (CPK) moraju se mjeriti na početku i u redovitim razmacima (barem svakog tjedna) tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijskim bolesnicima mlađima od jedne godine ne smije se davati daptomicin zbog rizika od potencijalnih učinaka na mišićni, neuromišićni i/ili živčani sustav (periferni i/ili središnji) koji su zamijećeni u novookočene štenadi (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

U odraslih se daptomicin daje intravenskom infuzijom (vidjeti dio 6.6) koja se primjenjuje u trajanju od 30 minuta ili intravenskom injekcijom (vidjeti dio 6.6) koja se primjenjuje u trajanju od 2 minute.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina Daptomicin Hospira se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 6 godina Daptomicin Hospira se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 60 minuta (vidjeti dio 6.6).

Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira može biti u rasponu od jasno žute do svijetlo smeđe.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Ako je žarište infekcije utvrđeno nakon početka terapije daptomicinom, a ne radi se o kompliciranoj infekciji kože i mekih tkiva niti o desnostranom infektivnom endokarditisu, potrebno je razmotriti uvođenje alternativne antibakterijske terapije koja je dokazano djelotvorna u liječenju određene vrste prisutne infekcije ili infekcija.

Anafilaksija/reakcije preosjetljivosti

Tijekom primjene daptomicina prijavljene su anafilaksija/reakcije preosjetljivosti. Ako se pojavi alergijska reakcija na daptomicin, potrebno je prekinuti njegovu primjenu i uvesti odgovarajuću terapiju.

Pneumonija

U kliničkim ispitivanjima je dokazano da daptomicin nije učinkovit u liječenju pneumonije. Stoga lijek Daptomicin Hospira nije indiciran za liječenje pneumonije.

Desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus*

Klinički podaci o primjeni daptomicina u liječenju desnostranog infektivnog endokarditisa izazvanog bakterijom *Staphylococcus aureus* ograničeni su na 19 odraslih bolesnika (vidjeti "Klinička djelotvornost u odraslih" u dijelu 5.1). Sigurnost i djelotvornost daptomicina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu ustanovljene.

Djelotvornost daptomicina u bolesnika s infekcijama umjetnih zalistaka ili s lijevostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nije dokazana.

Duboko smještene infekcije

U bolesnika s duboko smještenim infekcijama nužno je bez odlaganja izvršiti potreban kirurški zahvat (npr. debridman, odstranjivanje prostetičkih uređaja, kirurška zamjena zaliska).

Infekcije izazvane enterokokima

Nema dovoljno podataka koji bi omogućili donošenje bilo kakvih zaključaka o mogućoj kliničkoj djelotvornosti daptomicina protiv infekcija izazvanih enterokokima, uključujući *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Uz to, nije ustanovljeno doziranje daptomicina koje bi moglo biti odgovarajuće za liječenje enterokoknih infekcija, sa ili bez bakterijemije. Zabilježeni su neuspjesi s daptomicinom u liječenju enterokoknih infekcija koje su većinom bile praćene bakterijemijom. U nekim je slučajevima neuspješno liječenje bilo povezano s pojavom mikroorganizama smanjene osjetljivosti ili sa evidentnom rezistencijom na daptomicin (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena antimikrobika može pospješiti prekomjeran rast neosjetljivih mikroorganizama. Ako se tijekom terapije javi superinfekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*

Tijekom primjene daptomicina prijavljen je proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* (vidjeti dio 4.8). Ako se posumnja ili potvrdi proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*, možda će biti potrebno prekinuti liječenje daptomicinom te uvesti odgovarajuće klinički indicirano liječenje.

Utjecaj lijeka na rezultate laboratorijskih testova

Lažno produljenje protrombinskog vremena (PV) i povećanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR) zabilježeni su kada se određeni rekombinantni tromboplastinski reagensi koriste u testu (vidjeti također dio 4.5).

Kreatin fosfokinaza i miopatija

Tijekom terapije daptomicinom zabilježeni su porasti razina kreatin fosfokinaze (CPK; MM izoenzim) u plazmi, povezani s bolovima i/ili slabošću mišića, kao i slučajevi miozitisa, mioglobinemije i rabdomiolize (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.3). U kliničkim su ispitivanjima izraženi porasti CPK u plazmi do > 5x gornje granice normale (GGN) bez mišićnih simptoma bili češći u bolesnika liječenih daptomicinom (1,9 %) nego u onih koji su primali lijekove usporedbe (0,5 %). Stoga se preporučuje:

- U svih bolesnika treba određivati CPK u plazmi prije početka terapije i u pravilnim vremenskim razmacima tijekom terapije (najmanje jedanput tjedno).
- U bolesnika s povećanim rizikom od razvoja miopatije CPK treba češće kontrolirati (npr. svaka 2-3 dana tijekom najmanje prva dva tjedna terapije). Među te bolesnike ubrajaju se oni s bilo kojim stupnjem oštećenja bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min; vidjeti također dio 4.2), uključujući one na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD), kao i bolesnici koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da su povezani s miopatijom (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze, fibrati i ciklosporin).
- U bolesnika s početnom vrijednošću CPK 5 puta većom od gornje granice normale ne može se isključiti povećan rizik od daljnjih porasta tijekom terapije daptomicinom. To je potrebno uzeti u obzir pri uvođenju terapije daptomicinom, a ako se daptomicin daje, te bolesnike treba kontrolirati češće od jedanput tjedno.
- Daptomicin Hospira ne smije se primjenjivati u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s miopatijom, osim ako se ne smatra da korist za bolesnika nadmašuje rizik.
- Bolesnike treba tijekom terapije redovito provjeravati radi pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju.
- U svakog bolesnika koji razvije neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost, slabost ili grčeve mišića, potrebno je kontrolirati razine CPK svaka 2 dana. Daptomicin Hospira treba ukinuti ako postoje neobjašnjivi mišićni simptomi, a razina CPK poraste više od 5 puta od gornje granice normale.

Periferna neuropatija

Bolesnike koji tijekom terapije daptomicinom razviju znakove ili simptome koji bi mogli predstavljati perifernu neuropatiju treba pregledati te razmotriti ukidanje daptomicina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima mlađima od jedne godine ne smije se davati daptomicin zbog rizika od potencijalnih učinaka na mišićni, neuromišićni i/ili živčani sustav (periferni i/ili središnji) koji su zamijećeni u novooočene štenadi (vidjeti dio 5.3).

Eozinofilna pneumonija

Eozinofilna pneumonija prijavljena je u bolesnika koji su dobivali daptomicin (vidjeti dio 4.8). U većini prijavljenih slučajeva povezanih s daptomicinom, bolesnici su razvili vrućicu, dispneju s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom i difuzne plućne infiltrate ili organiziranu pneumoniju.

Većina slučajeva se pojavila nakon više od 2 tjedna liječenja daptomicinom, a do poboljšanja je došlo nakon prekida liječenja daptomicinom i uvođenja terapije steroidima. Nakon ponovnog uvođenja lijeka prijavljena je ponovna pojava eozinofilne pneumonije. Bolesnicima koji razviju ove znakove i simptome tijekom liječenja daptomicinom treba napraviti hitnu medicinsku obradu uključujući, ukoliko je potrebno, bronhoalveolarnu lavažu kako bi se isključili drugi uzroci (npr. bakterijska infekcija, gljivična infekcija, paraziti, drugi lijekovi). Potrebno je odmah prekinuti liječenje daptomicinom i započeti liječenje sustavnim steroidima kada je prikladno.

Teške kožne nuspojave

Pri primjeni daptomicina prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) te vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćanja sluznica (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znacima i simptomima teških kožnih reakcija te ih je potrebno pomno nadzirati. Pojave li se znaci i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu daptomicina te razmotriti zamjensku terapiju. Ako je bolesnik razvio tešku kožnu nuspojavu uz primjenu daptomicina, u tog se bolesnika ni u kojem trenutku ne smije ponovno započeti liječenje daptomicinom.

Tubulointersticijski nefritis

Tubulointersticijski nefritis (engl. *tubulointerstitial nephritis*, TIN) prijavljen je pri primjeni daptomicina nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike kod kojih se tijekom liječenja daptomicinom javi vrućica, osip, eozinofilija i/ili pojavi novo, odnosno pogorša postojeće oštećenje funkcije bubrega, treba podvrgnuti medicinskoj evaluaciji. Ako se sumnja na TIN, potrebno je odmah prekinuti primjenu daptomicina te primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili mjere.

Oštećenje bubrega

Tijekom liječenja daptomicinom zabilježeno je oštećenje bubrega. Teško oštećenje bubrega može samo po sebi stvoriti sklonost porastima razina daptomicina, čime se može povećati rizik od razvoja miopatije (vidjeti iznad).

Potrebno je prilagoditi interval doziranja daptomicina u odraslih bolesnika čiji je klirens kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost prilagođavanja intervala doziranja nisu procijenjeni u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, a preporuka se uglavnom temelji na podacima rezultata farmakokinetičkih modela. Daptomicin se u tih bolesnika smije primjenjivati samo kada se smatra da očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik.

Savjetuje se oprez pri primjeni daptomicina u bolesnika s već prisutnim oštećenjem bubrega određenoga stupnja (klirens kreatinina < 80 ml/min) prije početka terapije lijekom Daptomicin Hospira. Savjetuje se redovito praćenje bubrežne funkcije (vidjeti također dio 5.2).

Osim toga, tijekom istodobne primjene potencijalno nefrotoksičnih lijekova savjetuje se redovito praćenje bubrežne funkcije, bez obzira na prethodnu bubrežnu funkciju bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Režim doziranja daptomicina u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Pretilost

U pretilih ispitanika s indeksom tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) > 40 kg/m² i klirensom kreatinina > 70 ml/min, AUC_{0-∞} daptomicina bio je značajno povećan (u prosjeku za 42 % veći) u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika koji nisu bili pretili. Postoje ograničene informacije o

sigurnosti i djelotvornosti daptomicina u vrlo pretilih osoba te se stoga preporučuje oprez. Za sada, međutim, nema dokaza da je potrebno smanjenje doze (vidjeti dio 5.2).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Citokrom P450 (CYP450) posreduje malo ili uopće ne posreduje u metabolizmu daptomicina. Nije vjerojatno da će daptomicin inhibirati niti inducirati pretvorbu lijekova koji se metaboliziraju putem sustava P450.

Provedena su ispitivanja interakcije daptomicina s aztreonamom, tobramicinom, varfarinom i probenecidom. Daptomicin nije utjecao na farmakokinetiku varfarina i probenecida, niti su navedeni lijekovi utjecali na farmakokinetiku daptomicina. Aztreonam nije značajno promijenio farmakokinetiku daptomicina.

Iako su uočene male promjene u farmakokinetici daptomicina i tobramicina tijekom istodobne primjene intravenske infuzije tijekom 30 minuta, pri čemu je daptomicin primijenjen u dozi od 2 mg/kg, te promjene nisu bile statistički značajne. Nisu poznate interakcije daptomicina i tobramicina tijekom primjene daptomicina u odobrenoj dozi. Potreban je oprez kod istodobne primjene daptomicina i tobramicina.

Ograničena su iskustva s istodobnom primjenom daptomicina i varfarina. Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene daptomicina i drugih antikoagulansa osim varfarina. U bolesnika koji primaju daptomicin i varfarin potrebno je pratiti antikoagulantnu aktivnost tijekom prvih nekoliko dana nakon uvođenja terapije lijekom Daptomicin Hospira.

Postoji ograničeno iskustvo istodobne primjene daptomicina s drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze). Međutim, u odraslih bolesnika koji su uzimali jedan od tih lijekova istodobno s daptomicinom javilo se nekoliko slučajeva izraženih porasta razina CPK i nekoliko slučajeva rhabdomiolize. Preporučuje se da se drugi lijekovi povezani s miopatijom, ako je moguće, privremeno ukinu tijekom liječenja daptomicinom, osim ako koristi od istodobne primjene nadmašuju rizik. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, razine CPK treba određivati češće od jedanput tjedno i bolesnike treba pažljivo pratiti radi pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.3).

Daptomicin se primarno uklanja bubrežnom filtracijom tako da njegove razine u plazmi mogu porasti pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji smanjuju bubrežnu filtraciju (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi i inhibitori COX-2). Osim toga, pri istodobnoj primjeni postoji i mogućnost farmakodinamičke interakcije zbog dodatnih učinaka na bubrege. Stoga se savjetuje oprez pri istodobnoj primjeni daptomicina s bilo kojim lijekom za koji je poznato da smanjuje bubrežnu filtraciju.

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi interferencije između daptomicina i određenih reagensa koji se koriste pri nekim određivanjima protrombinskog vremena/internacionalnog normaliziranog omjera (PV/INR). Ta je interferencija dovela do lažnog produljenja PV i povećanja INR. Ako se u bolesnika koji primaju daptomicin uoče neobjašnjivi poremećaji vrijednosti PV/INR, potrebno je razmotriti moguću *in vitro* interakciju u laboratorijskoj pretrazi. Mogućnost dobivanja pogrešnih rezultata može se smanjiti tako da se uzorci za određivanje PV ili INR uzmu u vrijeme kada su koncentracije daptomicina u plazmi najniže (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni daptomicina u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Daptomicin Hospira ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije doista nužno, odnosno smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Tijekom ispitivanja pojedinačnog slučaja daptomicin je primjenjivan intravenski svaki dan tijekom 28 dana u dozi od 500 mg/dan majci koja je dojila, a 27. dana prikupljeni su uzorci izdojenog mlijeka bolesnice tijekom razdoblja od 24 sata. Najviša izmjerena koncentracija daptomicina u majčinom mlijeku iznosila je 0,045 µg/ml, što predstavlja nisku koncentraciju. Stoga, dok se ne bude raspolagalo većim brojem podataka, treba prekinuti dojenje ukoliko se daptomicin primjenjuje u dojilja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o utjecaju daptomicina na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

Na temelju zabilježenih nuspojava, nije vjerojatno da bi daptomicin utjecao na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim je ispitivanjima daptomicin primalo 2011 odraslih ispitanika. U tim ispitivanjima dnevnu dozu od 4 mg/kg primao je 1221 ispitanik, od toga 1108 bolesnika i 113 zdravih dobrovoljaca; dnevnu dozu od 6 mg/kg primalo je 460 ispitanika, od toga 304 bolesnika i 156 zdravih dobrovoljaca. U pedijatrijskim ispitivanjima, od 372 bolesnika koji su primali daptomicin, njih 61 primilo je jednu dozu, a 311 primalo je terapijski režim za kompliciranu infekciju kože i mekih tkiva ili bakterijemiju izazvanu bakterijom *S. aureus* (dnevne doze bile su u rasponu od 4 mg/kg do 12 mg/kg). Učestalost zabilježenih nuspojava (za koje je ispitivač ocijenio da su moguće, vjerojatno ili sigurno povezane s lijekom) bila je slična za daptomicin i lijekove usporedbe.

Najčešće zabilježene nuspojave (učestalost: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)) su: gljivične infekcije, infekcija mokraćnog sustava, infekcija kandidom, anemija, anksioznost, nesаница, omaglica, glavobolja, hipertenzija, hipotenzija, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, flatulencija, napuhnutost i distenzija trbuha, abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije (povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)), osip, pruritus, bolovi u ekstremitetima, povišenje razine kreatin fosfokinaze u serumu (CPK), reakcije na mjestu primjene infuzije, vrućica, astenija.

Manje učestale, ali ozbiljnije nuspojave, uključuju reakcije preosjetljivosti, eozinofilnu pneumoniju (koja se povremeno manifestira kao organizirana pneumonija), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem i rabdomiolizu.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom terapije i u razdoblju praćenja s učestalošću koja je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i sigurnosnih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojave |
|--|--------------|--|
| Infekcije i infestacije | Često: | Gljivične infekcije, infekcija mokraćnog sustava, infekcija kandidom |
| | Manje često: | Fungemija |
| | Nepoznato*: | Proljev povezan s bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> ** |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Često: | Anemija |
| | Manje često: | Trombocitemija, eozinofilija, povećanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR), leukocitoza |
| | Rijetko: | Produljenje protrombinskog vremena (PV) |
| | Nepoznato*: | Trombocitopenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | Nepoznato*: | Preosjetljivost**, koja se očitovala kao izolirana spontana izvješća koja su uključivala, ali nisu bila ograničena na angioedem, plućnu eozinofiliju, osjećaj orofaringealnog oticanja, anafilaksija**, reakcije na infuziju, uključujući sljedeće simptome: tahikardiju, piskanje, vrućicu, tresavicu, sistemsku pojavu crvenila uz osjećaj vrućine, vrtoglavicu, sinkopu i metalni okus u ustima |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Manje često: | Smanjen apetit, hiperglikemija, neravnoteža elektrolita |
| Psihijatrijski poremećaji | Često: | Anksioznost, nesanica |
| Poremećaji živčanog sustava | Često: | Omaglica, glavobolja |
| | Manje često: | Parestezija, poremećaj osjeta okusa, tremor, iritacija oka |
| | Nepoznato*: | Periferna neuropatija** |
| Poremećaji uha i labirinta | Manje često: | Vrtoglavica |
| Srčani poremećaji | Manje često: | Supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole |
| Krvožilni poremećaji | Često: | Hipertenzija, hipotenzija |
| | Manje često: | Navale vrućine |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | Nepoznato*: | Eozinofilna pneumonija ¹ **, kašalj |
| Poremećaji probavnog sustava | Često: | Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, flatulencija, nadutost i distenzija trbuha |
| | Manje često: | Dispepsija, glositis |
| Poremećaji jetre i žuči | Često: | Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije ² (povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)) |
| | Rijetko: | Žutica |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Često: | Osip, pruritus |
| | Manje često: | Urtikarija |
| | Nepoznato*: | Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćanja sluznica (SJS ili TEN)** |

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojave |
|--|---------------------|---|
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | <i>Često:</i> | Bolovi u ekstremitetima, povišenje razine kreatin fosfokinaze u serumu (CPK) ² |
| | <i>Manje često:</i> | Miozitis, povišen mioglobin, slabost mišića, bol u mišićima, artralgija, povišena razina laktat dehidrogenaze u serumu (LDH), grčevi u mišićima |
| | <i>Nepoznato*:</i> | Rabdomioliza ^{3**} |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | <i>Manje često:</i> | Oštećenje bubrega, uključujući zatajenje bubrega i bubrežnu insuficijenciju, povišena razina kreatinina u serumu |
| | <i>Nepoznato*:</i> | Tubulointersticijski nefritis (TIN)** |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | <i>Manje često:</i> | Vaginitis |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | <i>Često:</i> | Reakcije na mjestu primjene infuzije, vrućica, astenija |
| | <i>Manje često:</i> | Umor, bolovi |

* Temeljeno na izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da se radi o spontano prijavljenim nuspojavama unutar populacije neodređene veličine, nije moguće pouzdano procijeniti učestalost pa se ona stoga definira kao nepoznata.

** Vidjeti dio 4.4.

¹ Iako je točna incidencija eozinofilne pneumonije povezane s daptomicinom nepoznata, do sada je stopa prijavljivanja spontanih izvješća bila vrlo niska (< 1/10 000).

² U nekim slučajevima miopatije koje su uključivale povišenje CPK i mišićne simptome bolesnici su također imali i povišene transaminaze. Povišene transaminaze su vjerojatno bile povezane s učinkom na skeletne mišiće. Većina slučajeva u kojima je zabilježeno povišenje transaminaza bilo je između 1. i 3. stupnja toksičnosti te se povišenje enzima povuklo nakon prestanka primjene lijeka.

³ U bolesnika kod kojih su bili dostupni klinički podaci za prosudbu, u otprilike 50 % slučajeva rabdomioliza se javila u bolesnika s ranije prisutnim oštećenjem bubrega ili u onih koji su istodobno primali lijekove za koje je poznato da izazivaju rabdomiolizu.

Sigurnosni podaci o primjeni daptomicina putem 2-minutne intravenske injekcije su dobiveni iz dva farmakokinetička ispitivanja u zdravih odraslih dobrovoljaca. Temeljeno na rezultatima tih ispitivanja, oba načina primjene daptomicina, 2-minutna intravenska injekcija i 30-minutna intravenska infuzija, imali su sličan sigurnosni profil i profil podnošljivosti. Nije bilo značajne razlike u lokalnoj podnošljivosti, niti u prirodi i učestalosti nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuju se potporne mjere. Daptomicin se iz tijela sporo uklanja hemodijalizom (otprilike 15 % primijenjene doze ukloni se tijekom 4 sata) ili peritonejskom dijalizom (otprilike 11 % primijenjene doze ukloni se tijekom 48 sati).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, Ostali antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XX09

Mehanizam djelovanja

Daptomicin je prirodni ciklički lipopeptid koji djeluje samo na gram-pozitivne bakterije.

Mehanizam djelovanja obuhvaća vezanje (u prisutnosti kalcijevih iona) na bakterijsku membranu stanica i u fazi rasta i u fazi mirovanja, čime uzrokuje depolarizaciju koja vodi k brznoj inhibiciji sinteze proteina, DNK i RNK. Ishod je smrt bakterijske stanice uz zanemarivu lizu stanice.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Daptomicin iskazuje brzu, o koncentraciji ovisnu baktericidnu aktivnost prema gram-pozitivnim mikroorganizmima *in vitro* i u životinjskim modelima *in vivo*. U životinjskih modela omjeri AUC/MIK i C_{max}/MIC koreliraju s djelotvornošću i očekivanom smrću bakterija *in vivo* pri jednokratnim dozama koje odgovaraju dozama za odrasle od 4 mg/kg i 6 mg/kg jedanput na dan u ljudi.

Mehanizmi rezistencije

Izolirani su sojevi sa smanjenom osjetljivošću na daptomicin, posebno pri liječenju bolesnika s infekcijama koje je teško liječiti i/ili nakon produljene primjene. Osobito su zabilježena izvješća o neuspješnom liječenju u bolesnika inficiranih sa *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ili *Enterococcus faecium*, uključujući bolesnike s bakterijemijom, a koji su povezani s naknadnom pojavom mikroorganizama sa smanjenom osjetljivošću ili evidentnom rezistencijom na daptomicin tijekom terapije.

Mehanizam (mehanizmi) rezistencije na daptomicin još nije (nisu) u potpunosti razjašnjen(i).

Granične koncentracije

Granična minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) koju je odredio Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) za stafilokoke i streptokoke (osim za *S. pneumoniae*) iznosi ≤ 1 mg/l za osjetljive i > 1 mg/l za rezistentne.

Osjetljivost

Prevalencija rezistencije određenih vrsta može se razlikovati zemljopisno i tijekom vremena te je stoga poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri liječenju teških infekcija. Po potrebi, kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je opravdanost primjene lijeka barem u nekim vrstama infekcija upitna, potrebno je zatražiti stručni savjet.

Tablica 4 Uobičajeno osjetljive vrste i mikroorganizmi s prirodnom rezistencijom na daptomicin

| |
|--|
| Uobičajeno osjetljive vrste |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> |
| Koagulaza-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> |
| Mikroorganizmi s prirodnom rezistencijom |
| Gram-negativni mikroorganizmi |

* označava vrste za koje se smatra da je aktivnost na njih zadovoljavajuće dokazana kliničkim ispitivanjima.

Klinička djelotvornost u odraslih

U dva klinička ispitivanja kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva u odraslih, 36 % bolesnika liječenih daptomicinom zadovoljilo je mjerila za sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Najčešća vrsta infekcije koja se liječila bila je infekcija rane (38 % bolesnika), dok je 21 % imalo velike apscese. Pri donošenju odluke o primjeni daptomicina potrebno je uzeti u obzir i ta ograničenja dosad liječene populacije bolesnika.

U randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju na 235 odraslih bolesnika s bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus* (odnosno s najmanje jednom pozitivnom kulturom krvi na *Staphylococcus aureus* prije primjene prve doze), 19 od 120 bolesnika liječenih daptomicinom zadovoljilo je mjerila za desnostrani infektivni endokarditis. Od tih 19 bolesnika, 11 je imalo infekciju izazvanu bakterijom *Staphylococcus aureus* osjetljivim na meticilin, a njih 8 imalo je infekciju izazvanu *Staphylococcus aureus* rezistentnim na meticilin. Stope uspjeha u bolesnika s desnostranim infektivnim endokarditisom prikazane su u tablici niže.

Tablica 5 Stope uspjeha u bolesnika s desnostranim infektivnim endokarditisom

| Populacija | Daptomicin | Lijek usporedbe | Razlike u uspjehu |
|---|-------------------|------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | Stope (95 % CI) |
| Populacija s namjerom liječenja (engl. <i>intention to treat, ITT</i>) | | | |
| Desnostrani infektivni endokarditis | 8/19 (42,1 %) | 7/16 (43,8 %) | -1,6 % (-34,6, 31,3) |
| Populacija po protokolu (PP) | | | |
| Desnostrani infektivni endokarditis | 6/12 (50,0 %) | 4/8 (50,0 %) | 0,0 % (-44,7, 44,7) |

Neuspjeh u liječenju zbog ustrajnih i/ili ponavljajućih infekcija izazvanih bakterijom *Staphylococcus aureus* uočen je u 19/120 (15,8 %) bolesnika liječenih daptomicinom, u 9/53 (16,7 %) bolesnika liječenih vankomicinom i u 2/62 (3,2 %) bolesnika liječena polusintetskim anti-stafilokoknim penicilinom. Od tih neuspjelih slučajeva, šest bolesnika liječenih daptomicinom i jedan bolesnik liječen vankomicinom imali su infekcije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus* kod kojih su se tijekom ili nakon terapije povećali MIK-ovi za daptomicin (vidjeti "Mehanizmi rezistencije" gore). Većina bolesnika u kojih je uspjeh izostao zbog ustrajnih ili ponavljajućih infekcija izazvanih bakterijom *Staphylococcus aureus* imala je duboko smještene infekcije i nije bila podvrgnuta potrebnim kirurškim zahvatima.

Klinička djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost daptomicina ocijenjene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina (Ispitivanje DAP-PEDS-07-03) s kompliciranom infekcijom kože i mekog tkiva uzrokovanom gram-pozitivnim patogenima. Bolesnici su bili postupno uključeni u dobro definirane dobne skupine i dobivali o dobi ovisne doze jedanput na dan do 14 dana, kako slijedi:

- Dobna skupina 1 (n=113): 12 do 17 godina liječeni daptomicinom u dozi od 5 mg/kg ili standardom skrbi (engl. *standard of care*) kao komparatorom
- Dobna skupina 2 (n=113): 7 do 11 godina liječeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili standardom skrbi
- Dobna skupina 3 (n=125): 2 do 6 godina liječeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili standardom skrbi
- Dobna skupina 4 (n=45): 1 do <2 godine liječeni daptomicinom u dozi od 10 mg/kg ili standardom skrbi.

Primarni cilj ispitivanja DAP-PEDS-07-03 bio je ocijeniti sigurnost liječenja. Sekundarni ciljevi bili su procjena djelotvornosti doza intravenskog daptomicina koje su ovisile o dobi u usporedbi s liječenjem standardom skrbi. Ključna mjera ishoda djelotvornosti bio je klinički ishod prema definiciji naručitelja ispitivanja kod utvrđivanja izlječenja (engl. *test-of-cure*, *TOC*), koji je definirao medicinski direktor koji nije bio upoznat s informacijama o ispitanicima.

U ispitivanju je liječeno ukupno 389 ispitanika, uključujući 256 ispitanika koji su primali daptomicin i 133 bolesnika koji su primali standard skrbi. U svim populacijama stope kliničkog uspjeha bile su usporedive između skupina liječenih daptomicinom i skupina liječenih standardom skrbi, što podupire primarnu analizu djelotvornosti u populaciji s namjerom liječenja.

Tablica 6 Sažetak kliničkog ishoda prema definiciji naručitelja ispitivanja kod utvrđivanja izlječenja

| | Klinički uspjeh u pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva | | |
|--|---|------------------------------|------------------|
| | Daptomicin n/N (%) | Komparator n/N (%) | % razlike |
| Populacija s namjerom liječenja | 227/257 (88,3 %) | 114/132 (86,4 %) | 2,0 |
| Modificirana populacija s namjerom liječenja | 186/210 (88,6 %) | 92/105 (87,6 %) | 0,9 |
| Klinički ocjenjiva populacija | 204/207 (98,6 %) | 99/99 (100 %) | -1,5 |
| Mikrobiološki ocjenjiva populacija (engl. Microbiologically evaluable, ME) | 164/167 (98,2 %) | 78/78 (100 %) | -1,8 |

Stopa ukupnog terapijskog odgovora bila je slična i za skupine liječene daptomicinom i standardnom skrbi za infekcije uzrokovane MRSA-om, MSSA-om i bakterijom *Streptococcus pyogenes* (vidjeti tablicu u nastavku; mikrobiološki ocjenjiva populacija); stope odgovora bile su > 94 % za obje liječene skupine za sve ove česte patogene.

Tablica 7 Sažetak ukupnog terapijskog odgovora prema tipu početnog patogena (mikrobiološki ocjenjiva populacija)

| Patogen | Ukupna stopa^a uspjeha u pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva | |
|--|--|------------------------|
| | n/N (%) | |
| | Daptomicin | Lijek usporedbe |
| <i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin (MSSA) | 68/69 (99 %) | 28/29 (97 %) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> otporan na meticilin (MRSA) | 63/66 (96 %) | 34/34 (100 %) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 17/18 (94 %) | 5/5 (100 %) |

^a Ispitanici koji su postigli klinički uspjeh (Klinički odgovor "Izlječenje" ili "Poboljšanje") i mikrobiološki uspjeh (odgovor "Iskorišten" ili "Pretpostavka iskorijenjivanja" za patogen) klasificirani su kao ukupni terapijski uspjeh.

Sigurnost i djelotvornost daptomicina bile su procijenjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina (ispitivanje DAP-PEDBAC-11-02) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus*. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u sljedeće dobne skupine i dobivali doze ovisno o dobi jedanput na dan do 42 dana kako slijedi:

- Dobna skupina 1 (n=21): 12 do 17 godina liječeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC kao komparatorom;

- Dobna skupina 2 (n=28): 7 do 11 godina liječeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Dobna skupina 3 (n=32): 1 do 6 godina liječeni daptomicinom u dozi od 12 mg/kg ili SOC.

Primarni cilj ispitivanja DAP-PEDBAC-11-02 bio je procijeniti sigurnost intravenske primjene daptomicina naspram SOC antibiotika. Sekundarni ciljevi uključivali su: klinički ishod na temelju kliničkog odgovora prema slijepoj procjeni ocjenjivača (uspjeh [izlječenje, poboljšanje], neuspjeh ili neocjenjivo) prilikom dolaska zbog utvrđivanja izlječenja; i mikrobiološkog odgovora (uspjeh, neuspjeh, neocjenjivo) na temelju procjene zaraznog patogena s početka ispitivanja prilikom utvrđivanja izlječenja.

U ispitivanju je bio liječen ukupno 81 ispitanik, uključujući 55 ispitanika koji su primili daptomicin i 26 ispitanika koji su primili standardnu skrb. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici u dobi od 1 do <2 godine. U svim je populacijama stopa kliničkog uspjeha u skupini liječenoj daptomicinom bila usporediva s onom u skupini liječenoj standardnom skrbi.

Tablica 8 Sažeti prikaz kliničkog ishoda prema slijepoj procjeni ocjenitelja pri utvrđivanju izlječenja

| | Klinički uspjeh u pedijatrijskih bolesnika s bakterijemijom izazvanom bakterijom <i>S. aureus</i> | | |
|--|---|-----------------------|-----------|
| | Daptomicin n/N (%) | Komparator n/N (%) | % razlike |
| Modificirana populacija planirana za liječenje (MITT) | 46/52 (88,5 %) | 19/24 (79,2 %) | 9,3 % |
| Mikrobiološki modificirana populacija planirana za liječenje (mMITT) | 45/51 (88,2 %) | 17/22 (77,3 %) | 11,0 % |
| Klinički ocjenjiva populacija | 36/40 (90,0 %) | 9/12 (75,0 %) | 15,0 % |

Tablica 9 Mikrobiološki ishod kod utvrđivanja izlječenja infekcija uzrokovanih MRSA ili MSSA u skupinama liječenima daptomicinom i standardnom skrbi (mMITT populacija)

| Patogen | Stopa mikrobiološkog uspjeha u pedijatrijskih bolesnika s bakterijemijom izazvanom bakterijom <i>S. aureus</i> n/N (%) | |
|--|---|-----------------|
| | Daptomicin | Komparator |
| <i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin (MSSA) | 43/44 (97,7 %) | 19/19 (100,0 %) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin (MRSA) | 6/7 (85,7 %) | 3/3 (100,0 %) |

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika daptomicina općenito je linearna i neovisna o vremenu pri dozama od 4 do 12 mg/kg koje su primijenjene kao jednokratne dnevne doze putem 30-minutne intravenske infuzije zdravim odraslim dobrovoljcima do 14 dana. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su s trećom dnevnom dozom.

Daptomicin primijenjen kao 2-minutna intravenska injekcija također pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi u odobrenom terapijskom rasponu doza od 4 do 6 mg/kg. U zdravih je odraslih ispitanika nakon primjene daptomicina u obliku 30-minutne intravenske infuzije i 2-minutne intravenske injekcije dokazana usporediva izloženost (AUC i C_{max}).

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se daptomicin nakon peroralne primjene ne apsorbira u značajnoj mjeri.

Distribucija

Volumen distribucije daptomicina u stanju dinamičke ravnoteže bio je u zdravih odraslih dobrovoljaca otprilike 0,1 l/kg te je bio neovisan o dozi. U štakora su ispitivanja distribucije u tkiva pokazala da daptomicin samo minimalno prolazi krvno-moždanu barijeru i posteljicu nakon jednokratne i višekratnih doza.

Daptomicin se reverzibilno veže na proteine plazme u ljudi, na način neovisan o koncentraciji. U zdravih odraslih dobrovoljaca i u odraslih bolesnika liječenih daptomicinom, uključujući ispitanike s oštećenjem bubrega, vezanje na proteine iznosilo je u prosjeku oko 90 %.

Biotransformacija

U *in vitro* ispitivanjima daptomicin se nije metabolizirao putem mikrosoma ljudske jetre. *In vitro* ispitivanja na ljudskim hepatocitima pokazala su da daptomicin ne inhibira niti inducira aktivnost sljedećih izoenzima ljudskog sustava citokroma P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Nije vjerojatno da će daptomicin inhibirati niti inducirati pretvorbu lijekova koji se metaboliziraju putem sustava P450.

Nakon infuzije ¹⁴C-daptomicina u zdravih odraslih dobrovoljaca radioaktivnost plazme bila je slična koncentraciji utvrđenoj mikrobiološkom analizom. Neaktivni metaboliti pronađeni su u mokraći, a određeni su razlikom ukupne radioaktivne koncentracije i mikrobiološki aktivne koncentracije. U zasebnom ispitivanju nisu nađeni metaboliti u plazmi, a u mokraći je nađena manja količina triju oksidativnih metabolita i jedan neutvrđeni spoj. Metabolički put nije utvrđen.

Eliminacija

Daptomicin se prvenstveno izlučuje putem bubrega. Istodobna primjena probenecida i daptomicina ne utječe na farmakokinetiku daptomicina u ljudi, što ukazuje da je aktivna tubularna sekrecija daptomicina minimalna ili je uopće nema.

Nakon intravenske primjene, klirens daptomicina iz plazme iznosi otprilike 7 do 9 ml/h/kg, a bubrežni klirens iznosi 4 do 7 ml/h/kg.

U ispitivanju masene ravnoteže pomoću radioaktivno obilježenog materijala, temeljeno na ukupnoj radioaktivnosti, 78 % primijenjene doze nađeno je u mokraći, dok je otprilike 50 % doze nađeno u mokraći u obliku nepromijenjenog daptomicina. Oko 5 % primijenjenog spoja označenog radioaktivnim sredstvom izlučilo se stolicom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nakon jednokratne primjene daptomicina u dozi od 4 mg/kg intravenski tijekom 30 minuta prosječni ukupni klirens daptomicina bio je otprilike 35 % manji, a prosječni AUC_{0-∞} bio je otprilike 58 % veći u starijih ispitanika (≥ 75 godina starosti) u usporedbi sa skupinom mladih zdravih ispitanika (18 do 30 godina starosti). Nije bilo razlika u C_{max}. Uočene razlike su najvjerojatnije posljedica fiziološkog smanjenja bubrežne funkcije u starijoj populaciji.

Prilagođavanje doze samo zbog dobi nije potrebno. Međutim, potrebno je procijeniti funkciju bubrega i dozu smanjiti ako postoji dokaz o teškom oštećenju bubrega.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika daptomicina u pedijatrijskih ispitanika bila je procijenjena u 3 farmakokinetička ispitivanja primjene jednokratne doze. Nakon jednokratne doze daptomicina od 4 mg/kg, ukupni klirens normaliziran prema tjelesnoj težini i poluvijek eliminacije daptomicina u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s Gram-pozitivnom infekcijom bili su slični onima u odraslih. Nakon jednokratne doze daptomicina od 4 mg/kg, ukupni klirens daptomicina u djece u dobi od 7 do 11 godina s Gram-pozitivnom infekcijom bio je viši nego u adolescenata, dok je poluvijek eliminacije bio kraći. Nakon jednokratne doze daptomicina od 4, 8 ili 10 mg/kg, ukupni klirens i poluvijek eliminacije daptomicina u djece u dobi od 2 do 6 godina bili su slični pri različitim dozama; ukupni klirens bio je viši, a poluvijek eliminacije kraći nego u adolescenata. Nakon jednokratne doze daptomicina od 6 mg/kg, klirens i poluvijek eliminacije daptomicina u djece u dobi od 13 do 24 mjeseca bili su slični onima u djece u dobi od 2 do 6 godina koja su primila jednokratnu dozu od 4-10 mg/kg. Rezultati ovih ispitivanja pokazuju da je izloženost (AUC) u pedijatrijskih bolesnika pri svim dozama općenito niža od one u odraslih pri usporedivim dozama.

Pedijatrijski bolesnici s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva

Ispitivanje faze 4 (DAP-PEDS-07-03) provedeno je radi procjene sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do uključivo 17 godina) s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva uzrokovanim Gram-pozitivnim patogenima. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika u ovom ispitivanju sažeto je prikazana u Tablici 10. Nakon primjene višekratnih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim dobnim skupinama nakon prilagodbe doze na temelju tjelesne težine i dobi. Izloženost u plazmi postignuta uz ove doze bila je sukladna onoj postignutoj u ispitivanju kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva u odraslih (nakon doze od 4 mg/kg jedanput na dan u odraslih).

Tablica 10 Srednja vrijednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva u ispitivanju DAP-PEDS-07-03

| Raspon dobi | 12-17 godina (N=6) | 7-11 godina (N=2) ^a | 2-6 godina (N=7) | 1 do < 2 godina (N=30) ^b |
|---|----------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Doza trajanje infuzije | 5 mg/kg 30 minuta | 7 mg/kg 30 minuta | 9 mg/kg 60 minuta | 10 mg/kg 60 minuta |
| AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$) | 387 (81) | 438 | 439 (102) | 466 |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 62,4 (10,4) | 64,9; 74,4 | 81,9 (21,6) | 79,2 |
| Prividni t _{1/2} (h) | 5,3 (1,6) | 4,6 | 3,8 (0,3) | 5,04 |
| CL/wt (ml/h/kg) | 13,3 (2,9) | 16,0 | 21,4 (5,0) | 21,5 |

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara procijenjene analizom bez uključivanja odjeljaka.

^aPrijavljene pojedinačne vrijednosti jer su se farmakokinetički uzorci dobili od samo dva bolesnika u ovoj dobnj skupini da bi se omogućila farmakokinetička analiza; AUC, prividni t_{1/2} i CL/wt mogli su se odrediti samo u jednog od ta dva bolesnika.

^bFarmakokinetička analiza provedena na objedinjenom farmakokinetičkom profilu sa srednjim vrijednostima koncentracija u svih ispitanika u svakoj vremenskoj točki.

Pedijatrijski bolesnici s bakterijemijom izazvanom bakterijom S. aureus

Ispitivanje faze 4 (DAP-PEDBAC-11-02) bilo je provedeno radi procjene sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do uključivo 17 godina) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus*. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika u ovom ispitivanju sažeto je prikazana u Tablici 11. Nakon primjene višestrukih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim dobnim skupinama nakon prilagodbe doze na temelju tjelesne težine i dobi. Izloženost u plazmi postignuta uz ove doze bila je sukladna onoj postignutoj u ispitivanju bakterijemije izazvane bakterijom *S. aureus* u odraslih bolesnika (nakon doze od 6 mg/kg jedanput na dan u odraslih).

Tablica 11 Srednja vrijednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus* u ispitivanju DAP-PEDBAC-11-02

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

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara procijenjene pomoću modela s rijetko prikupljenim farmakokinetičkim uzorcima od pojedinih bolesnika u ispitivanju.

* Srednja vrijednost (standardna devijacija) izračunata za bolesnike u dobi od 2 do 6 godina, budući da u ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici u dobi od 1 do < 2 godine. Simulacija korištenjem modela populacijske farmakokinetike pokazala je da bi AUC_{ss} (površina ispod krivulje u stanju mirovanja) daptomicina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine koji su primali 12 mg/kg na dan bio usporediv s onim primijećenim u odraslih bolesnika koja su primali 6 mg/kg na dan.

Pretilost

U usporedbi s ispitanicima koji nisu bili pretili, sustavna izloženost daptomicinu mjerena pomoću AUC bila je za oko 28 % veća u umjerenom pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase 25-40 kg/m²) a 42 % veća u ekstremno pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase > 40 kg/m²). Međutim, smatra se da samo zbog pretilosti dozu ne treba prilagođavati.

Spol

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici daptomicina s obzirom na spol.

Rasa

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

Oštećenje bubrega

Nakon primjene jednokratne intravenske doze daptomicina od 4 mg/kg ili 6 mg/kg tijekom 30 minuta odraslim ispitanicima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega, ukupni se klirens daptomicina (CL) smanjivao, a sistemska izloženost (AUC) se povećavala kako se pogoršavala funkcija bubrega (smanjivao se klirens kreatinina).

Temeljem farmakokinetičkih podataka i modela, tijekom prvog dana nakon primjene daptomicina u dozi od 6 mg/kg odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi, AUC daptomicina bio je 2 puta veći u usporedbi s odraslim bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega koji su primili istu dozu. Drugog dana nakon primjene doze od 6 mg/kg odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi AUC daptomicina bio je približno 1,3 puta veći u odnosu na AUC opažen nakon primjene druge doze od 6 mg/kg odraslim bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Na temelju navedenog preporučuje se da se odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi daptomicin primjenjuje jedanput svakih 48 sati u preporučenoj dozi za određenu vrstu infekcije koja se liječi (vidjeti dio 4.2).

Režim doziranja daptomicina u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika daptomicina u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B oštećenja jetre), nakon primjene jednokratne doze od 4 mg/kg, nije se promijenila u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca istog spola, dobi i tjelesne težine. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre

nije potrebno prilagođavati dozu pri primjeni daptomicina. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena daptomicina bila je povezana s minimalnim do blagim degenerativnim/regenerativnim promjenama u skeletnim mišićima u štakora i pasa. Mikroskopske su promjene u skeletnim mišićima bile minimalne (otprilike 0,05 % zahvaćenih miofibrila), a više doze su bile praćene porastima CPK-a. Fibroza i rbdomioliza nisu uočene. Ovisno o trajanju ispitivanja, svi učinci na mišiće, uključujući mikroskopske promjene, bili su posve reverzibilni unutar 1-3 mjeseca nakon prekida doziranja. U glatkim mišićima ili srčanom mišiću nisu uočene nikakve funkcionalne ni patološke promjene.

Najniža razina pri kojoj se mogu uočiti učinci (engl. Lowest Observable Effect Level, LOEL) za miopatiju se u štakora i pasa javila pri razinama izloženosti od 0,8 do 2,3 puta većim od terapijskih razina u ljudi uz 6 mg/kg (30-minutna intravenska infuzija) u bolesnika s urednom funkcijom bubrega. Budući da je farmakokinetika usporediva (vidjeti dio 5.2), sigurnosne granice za oba načina primjene su vrlo slične.

Ispitivanje na psima pokazalo je da se miopatija skeletnih mišića ublažila nakon primjene jedanput na dan, u usporedbi s podijeljenim doziranjem jednake ukupne dnevne doze, što pokazuje da su učinci vezani uz miopatiju u životinja bili prvenstveno povezani s vremenskim razmacima između doza.

Učinci na periferne živce uočeni su pri višim dozama od onih povezanih s učincima na skeletne mišiće u odraslih štakora i pasa te su prvenstveno bili povezani s C_{max} u plazmi. Promjene perifernih živaca bile su obilježene minimalnom do blagom degeneracijom aksona i često su bile praćene funkcionalnim promjenama. Mikroskopski i funkcionalni učinci potpuno su nestali unutar 6 mjeseci nakon prestanka doziranja. Sigurnosne granice vezano uz učinke na periferne živce u štakora i pasa su 8 puta odnosno 6 puta veće, temeljeno na usporedbi vrijednosti C_{max} za razinu pri kojoj nema uočljivih učinaka (engl. No Observed Effect Level, NOEL), uz C_{max} dosegnut doziranjem od 6 mg/kg jedanput na dan putem 30-minutne intravenske infuzije u bolesnika s urednom funkcijom bubrega.

Nalazi *in vitro* i nekih *in vivo* ispitivanja kojima se istraživao mehanizam miotoksičnosti daptomicina pokazuju da je cilj toksičnog djelovanja plazmatska membrana diferenciranih mišićnih stanica koje se spontano kontrahiraju. Nije pronađena specifična struktura na površini stanice koja bi bila cilj izravnog djelovanja daptomicina. Također je zabilježen gubitak/oštećenje mitohondrija, ali uloga i važnost ovog nalaza u sveukupnoj patologiji nisu poznate. Navedeni nalaz nije povezan s učinkom na kontrakciju mišića.

Za razliku od odraslih pasa, čini se da su mladi psi osjetljiviji na pojavu lezija u perifernim živcima, nego na pojavu miopatije skeletnih mišića. U mladim su se pasa lezije na perifernim i spinalnim živcima razvile pri dozama nižim od onih povezanih s toksičnim učincima na skeletne mišiće.

U novorođenih je pasa daptomicin uzrokovao naglašene kliničke znakove trzanja mišića, ukočenosti mišića u udovima i ograničene mogućnosti korištenja udova, što je rezultiralo smanjenjima tjelesne težine i cjelokupnog tjelesnog stanja pri dozama od ≥ 50 mg/kg/dan i zahtijevalo je prijevremeni prekid liječenja u tim doznim skupinama. Pri nižim dozama (25 mg/kg/dan), blagi i reverzibilni klinički znakovi trzanja mišića i jedan slučaj ukočenosti mišića bili su uočeni bez ikakvih učinaka na tjelesnu težinu. Nije bilo histopatološke korelacije u tkivu perifernog i središnjeg živčanog sustava ili u skeletnim mišićima pri bilo kojoj dozi, pa su stoga mehanizam i klinički značaj tih štetnih kliničkih znakova nepoznati.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti nije pokazalo učinke na plodnost, embriofetalni ni postnatalni razvoj. Međutim, daptomicin može proći kroz posteljicu gravidnih ženki štakora (vidjeti dio 5.2). Izlučivanje daptomicina u mlijeko životinja za vrijeme laktacije nije ispitivano.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti u glodavaca. Daptomicin se nije pokazao mutagenim ni klastogenim pomoću kompleta testova za ispitivanje genotoksičnosti *in vivo* i *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)
Citratna kiselina (pomoćna tvar za otapanje/stabilizator)

6.2 Inkompatibilnosti

Daptomicin Hospira nije fizikalno ni kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije: dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C te do 48 sati pri 2 °C – 8 °C. Utvrđena kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskim vrećicama iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata pri 2 °C - 8 °C.

Za 30-minutnu intravensku infuziju ukupno vrijeme čuvanja (rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici; vidjeti dio 6.6) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 24 sata pri 2 °C – 8 °C).

Za 2-minutnu intravensku injekciju, vrijeme čuvanja rekonstituirane otopine u bočici (vidjeti dio 6.6) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 48 sati pri 2 °C – 8 °C).

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Lijek ne sadrži konzervanse niti bakteriostatike. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i normalno ne smije biti dulje od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirne staklene bočice (staklo tip I) od 15 ml, za jednokratnu upotrebu, sa sivim gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Dostupno u pakiranjima s 1 bočicom ili 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U odraslih se daptomicin može primijeniti intravenski kao infuzija tijekom 30 minuta ili kao injekcija tijekom 2 minute. Daptomicin se ne smije primijeniti kao 2-minutna injekcija pedijatrijskim bolesnicima. Pedijatrijski bolesnici u dobi od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin u infuziji tijekom 30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primijeniti tijekom 60 minuta (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Priprema otopine za infuziju zahtijeva dodatni korak razrjeđivanja, kao što je niže navedeno.

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za infuziju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku infuziju, pratite upute u nastavku: Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego što izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uхватite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituirá.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku infuziju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba istisnuti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Prebacite rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).
10. Rekonstituirana i razrijeđena otopina zatim se treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskim otopinama koje sadrže lijek Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske injekcije tijekom 2 minute (samo za odrasle bolesnike)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Daptomicin Hospira za intravensku injekciju.

Daptomicin Hospira smije se rekonstituirati samo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml za injekciju (0,9 %).

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za injekciju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku injekciju, pratite upute u nastavku:
Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego što izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uхватite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituirá.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba istisnuti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina zatim se treba primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Bočice lijeka Daptomicin Hospira isključivo su za jednokratnu uporabu.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za infuziju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku infuziju, pratite upute u nastavku:
Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle, i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego što izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uхватите grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituirá.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku infuziju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba istisnuti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Prebacite rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).
10. Rekonstituirana i razrijeđena otopina zatim se treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskim otopinama koje sadrže lijek Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske injekcije tijekom 2 minute (samo za odrasle bolesnike)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Daptomicin Hospira za intravensku injekciju.

Daptomicin Hospira smije se rekonstituirati samo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml za injekciju (0,9 %).

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za injekciju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku injekciju, pratite upute u nastavku:

Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle, i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.

2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego što izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uhvatite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituiraju.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvučite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina zatim se treba primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Bočice lijeka Daptomicin Hospira isključivo su za jednokratnu uporabu.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.3)

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: /.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA ZA 1 BOČICU
KUTIJA ZA 5 BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
daptomicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 350 mg daptomicina.
Nakon rekonstitucije sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml za injekciju (0,9 %) jedan ml sadrži 50 mg daptomicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidroksid
citratna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju
1 bočica
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Pročitajte uputu za informacije o roku valjanosti rekonstituiranog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti u skladu s lokanim zahtjevima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
daptomicin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

350 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 BOČICU
KUTIJA ZA 5 BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
daptomicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg daptomicina.
Nakon rekonstitucije sa 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju jedan ml sadrži 50 mg daptomicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidroksid
citratna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju
1 bočica
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Pročitajte uputu za informacije o roku valjanosti rekonstituiranog lijeka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti u skladu s lokanim zahtjevima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
daptomicin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Daptomicin Hospira 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju daptomicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Daptomicin Hospira i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Daptomicin Hospira
3. Kako se primjenjuje lijek Daptomicin Hospira
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Daptomicin Hospira
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Daptomicin Hospira i za što se koristi

Djelatna tvar u Daptomicin Hospira prašku za otopinu za injekciju ili infuziju je daptomicin. Daptomicin je antibakterijska tvar koji može zaustaviti rast određenih bakterija. Daptomicin Hospira se u odraslih osoba te u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) koristi za liječenje infekcija kože i tkiva ispod kože. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi kad su udružene s infekcijom kože.

Daptomicin Hospira se također koristi u odraslih osoba za liječenje infekcija u tkivima koja oblažu unutrašnjost srca (uključujući srčane zaliske) koje su izazvane vrstom bakterije pod nazivom *Staphylococcus aureus*. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi izazvanih istom vrstom bakterije, kada su udružene s infekcijom srca.

Ovisno o vrsti infekcije (infekcija) koju imate, Vaš liječnik može propisati i druge antibakterijske lijekove dok se liječite lijekom Daptomicin Hospira.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Daptomicin Hospira

Ne smijete primati lijek Daptomicin Hospira:

ako ste alergični na daptomicin ili na natrijev hidroksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se za savjet liječniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Daptomicin Hospira:

- Ako imate ili ste ranije imali probleme s bubrezima. Vaš liječnik će možda morati promijeniti dozu lijeka Daptomicin Hospira (vidjeti dio 3 ove upute).
- Ponekada se u bolesnika koji primaju lijek Daptomicin Hospira može javiti osjetljivost ili bol u mišićima ili mišićna slabost (za više podataka vidjeti dio 4 ove upute). Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik će se pobrinuti da obavite krvne pretrage i odrediti

trebate li nastaviti primati lijek Daptomicin Hospira ili ne. Simptomi obično prolaze unutar nekoliko dana nakon prekida primjene lijeka Daptomicin Hospira.

- Ako ste ikada nakon uzimanja daptomicina razvili teški kožni osip ili guljenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima ili imali teške probleme s bubrežima.
- Ako ste vrlo pretili. Postoji mogućnost da razine lijeka Daptomicin Hospira u Vašoj krvi budu više od onih u osoba s prosječnom tjelesnom težinom te će Vas možda trebati pažljivo pratiti u slučaju nuspojava.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite lijek Daptomicin Hospira.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:

- Ozbiljne, akutne alergijske reakcije zabilježene su u bolesnika koji su liječeni gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući i lijek Daptomicin Hospira. Simptomi mogu uključivati piskanje, otežano disanje, oticanje lica, vrata ili grla, osip i koprivnjaču ili vrućicu.
- Ozbiljni kožni poremećaji prijavljeni su uz primjenu lijeka Daptomicin Hospira. Simptomi koji se javljaju kod ovih kožnih poremećaja mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrežima, čiji simptomi mogu uključivati vrućicu i osip, prijavljen je uz primjenu lijeka Daptomicin Hospira.
- Neuobičajeni trnci ili utrnulost ruku ili stopala, gubitak osjeta ili poteškoće pri kretanju. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika, koji će odlučiti trebate li nastaviti liječenje.
- Proljev, posebno ako uočite krv ili sluz, ili ako proljev postane težak ili dugotrajan.
- Ako Vam se pojave vrućica, kašalj ili otežano disanje, ili dođe do pogoršanja navedenih simptoma. Ovo mogu biti znakovi rijetkog, ali ozbiljnog plućnog poremećaja koji se zove eozinofilna upala pluća. Liječnik će Vam pregledati pluća te će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Daptomicin Hospira ili ne.

Daptomicin Hospira može utjecati na laboratorijske pretrage koje određuju koliko se dobro Vaša krv zgrušava. Nalazi mogu pokazati da je zgrušavanje krvi slabo, premda, zapravo, nema problema. Stoga je važno da liječnik zna da primete lijek Daptomicin Hospira. Obavijestite svog liječnika da se liječite lijekom Daptomicin Hospira.

Vaš liječnik će prije početka liječenja i često tijekom liječenja lijekom Daptomicin Hospira zatražiti krvne pretrage za praćenje zdravlja Vaših mišića.

Djeca i adolescenti

Daptomicin Hospira se ne smije primjenjivati u djece mlađe od jedne godine jer su ispitivanja na životinjama pokazala da u ovoj dobnoj skupini može doći do teških nuspojava.

Primjena u starijih osoba

Osobe starije od 65 godina mogu primati jednaku dozu kao i druge odrasle osobe, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Drugi lijekovi i Daptomicin Hospira

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- Lijekove koji se zovu statini ili fibrati (za snižavanje kolesterola) ili ciklosporin (lijek koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis). Moguće je da rizik od nastanka nuspojava koje pogađaju mišiće bude veći ako se bilo koji od tih lijekova (i neki drugi koji mogu utjecati na mišiće) uzima tijekom liječenja lijekom Daptomicin Hospira. Vaš liječnik može odlučiti da neko

vrijeme ne primajte lijek Daptomicin Hospira ili na neko vrijeme prekinuti liječenje drugim lijekom.

- Lijekove protiv bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ili COX-2 inhibitori (npr. celekoksib). Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Daptomicin Hospira na bubrege.
- Oralne antikoagulanse (npr. varfarin), koji su lijekovi za sprječavanje zgrušavanja krvi. Možda će biti potrebno da liječnik prati Vaše vrijeme zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Daptomicin Hospira obično se ne daje trudnim ženama. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako primajte lijek Daptomicin Hospira, ne smijete dojit jer on može ući u majčino mlijeko i utjecati na dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Daptomicin Hospira nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Daptomicin Hospira sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Daptomicin Hospira

Lijek Daptomicin Hospira će Vam obično davati liječnik ili medicinska sestra.

Odrasli (u dobi od 18 godina i stariji)

Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koja se liječi. Uobičajena doza za odrasle osobe iznosi 4 mg po kilogramu (kg) tjelesne težine jedanput na dan za kožne infekcije, a 6 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan za infekciju srca ili infekciju krvi povezanu s infekcijom kože ili srca. U odraslih bolesnika, ta doza se daje izravno u krvotok (u venu) ili u obliku infuzije koja traje oko 30 minuta ili u obliku injekcije koja traje oko 2 minute. Jednaka se doza preporučuje i osobama starijima od 65 godina, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Ako Vaši bubrezi ne rade dobro, možda ćete lijek Daptomicin Hospira primati rjeđe, npr. jedanput svaki drugi dan. Ako ste na dijalizi, a sljedeću dozu lijeka Daptomicin Hospira trebate primiti na dan dijalize, lijek Daptomicin Hospira obično ćete primiti nakon završetka dijalize.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)

Doza za djecu i adolescente (u dobi od 1 do 17 godina) ovisi o dobi bolesnika i vrsti infekcije zbog koje se liječi. Ova doza se daje izravno u krvotok (u venu) u obliku infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta.

Liječenje obično traje 1 do 2 tjedna za infekcije kože. Za infekcije krvi ili srca te za infekcije kože Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo se trebate liječiti.

Detaljne upute za uporabu i rukovanje nalaze se na kraju ove upute.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže su navedene najozbiljnije nuspojave:

Ozbiljne nuspojave s nepoznatom učestalošću: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Zabilježena je reakcija preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija, uključujući anafilaksiju i angioedem) u nekim slučajevima tijekom primjene daptomicina. Ova ozbiljna alergijska reakcija zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:
 - bol ili stezanje u prsnom košu,
 - osip ili koprivnjaču,
 - oticanje grla,
 - ubrzan ili slab puls,
 - piskanje,
 - vrućicu,
 - drhtanje ili drhtavicu,
 - navale vrućine,
 - omaglicu,
 - nesvjesticu,
 - metalni okus u ustima.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima. Problemi s mišićima mogu biti ozbiljni, uključujući raspadanje mišića (rabdomioliza), što može dovesti do oštećenja bubrega.

Ostale ozbiljne nuspojave prijavljene uz primjenu lijeka Daptomicin Hospira su:

- Rijedak, ali potencijalno ozbiljan plućni poremećaj koji se naziva eozinofilna upala pluća, do koje najčešće dolazi nakon više od 2 tjedna liječenja. Simptomi mogu uključivati otežano disanje, pojavu ili pogoršanje kašlja te pojavu ili pogoršanje vrućice.
- Ozbiljni kožni poremećaji. Simptomi mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrezima. Simptomi mogu uključivati vrućicu i osip.

Ako Vam se pojave ovi simptomi, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vaš će liječnik napraviti dodatne testove kako bi postavio dijagnozu.

Niže su navedene najčešće zabilježene nuspojave:

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- gljivične infekcije, npr. gljivična infekcija kandidom
- infekcija mokraćnog sustava,
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija),
- omaglica, tjeskoba, otežano spavanje,
- glavobolja,
- vrućica, slabost (astenija),
- povišen ili snižen krvni tlak,
- zatvor, bol u trbuhu,
- proljev, mučnina ili povraćanje,
- vjetrovi,
- rastezanje ili nadutost trbuha,
- kožni osip ili svrbež,
- bol, svrbež ili crvenilo na mjestu infuzije,
- bolovi u rukama ili nogama,
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze (CPK).

Niže su navedene druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Daptomicin Hospira:

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- poremećaji krvi (npr. povećan broj krvnih pločica zvanih trombociti zbog čega se može povećati sklonost prema zgrušavanju krvi ili povišene razine nekih vrsta bijelih krvnih stanica),
- smanjeni apetit,
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala, poremećaj osjeta okusa,
- drhtavica,
- promjene srčanog ritma, navale vrućine,
- loša probava (dispepsija), upala jezika,
- osip kože koji svrbi,
- bol u mišićima, grčevi ili slabost mišića, upala mišića (miozitis), bol u zglobovima,
- problemi s bubrežima,
- upala i nadražaj rodnice,
- opća bol ili slabost, umor,
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine šećera u krvi, kreatinina, mioglobina ili laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu, produljeno vrijeme zgrušavanja krvi ili neravnotežu soli, svrbež očiju.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- žuta boja kože i očiju,
- produljeno protrombinsko vrijeme.

Nepoznato: učestalost ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Kolitis (upala debelog crijeva) povezan s primjenom antibakterijskih lijekova, uključujući pseudomembranozni kolitis (težak ili dugotrajan proljev koji sadrži krv i/ili sluz, povezan s bolovima u trbuhu ili vrućicom), lako stvaranje modrica, krvarenje desni ili krvarenje iz nosa.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Daptomicin Hospira

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake Rok valjanosti/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Daptomicin Hospira sadrži

- Djelatna tvar je daptomicin. Jedna bočica praška sadrži 350 mg daptomicina.
- Drugi sastojci su natrijev hidroksid i citratna kiselina.

Kako Daptomicin Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Daptomicin Hospira prašak za otopinu za injekciju/infuziju dostupan je kao svijetlo žuti do svijetlo smeđi liofilizirani kolačić ili prašak u staklenoj bočici. Prije primjene miješa se s otapalom da se dobije otopina.

Daptomicin Hospira dostupan je u pakiranjima s 1 bočicom ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije propisivanja pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.

Upute za uporabu i rukovanje

350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

U odraslih se Daptomicin Hospira može primijeniti intravenski kao infuzija tijekom 30 minuta ili kao injekcija tijekom 2 minute. Za razliku od odraslih, daptomicin se ne smije primijeniti kao 2-minutna injekcija pedijatrijskim bolesnicima. Pedijatrijski bolesnici u dobi od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin u infuziji tijekom 30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primijeniti tijekom 60 minuta. Priprema otopine za infuziju zahtijeva dodatni korak razrjeđivanja, kao što je niže navedeno.

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za infuziju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku infuziju, pratite upute u nastavku: Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prienos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uхватite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituiraju.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku infuziju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba istisnuti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Prebacite rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

10. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta.

Daptomicin Hospira nije fizikalno ni kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskim otopinama koje sadrže lijek Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Ukupno vrijeme čuvanja (rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 24 sata u hladnjaku).

Utvrđena stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata ako se čuva u hladnjaku pri 2 °C – 8 °C.

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske injekcije tijekom 2 minute (samo odrasli bolesnici)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Daptomicin Hospira za intravensku injekciju. Daptomicin Hospira smije se rekonstituirati samo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za injekciju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku injekciju, pratite upute u nastavku: Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prienos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle, i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uхватite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituiraju.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana se otopina zatim treba polagano primijeniti putem injekcije u venu tijekom 2 minute.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C i do 48 sati ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i normalno ne smije biti dulje od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih gore navedenih.

Bočice lijeka Daptomicin Hospira isključivo su za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek zaostao u bočici treba ukloniti.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Daptomicin Hospira 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju daptomicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Daptomicin Hospira i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Daptomicin Hospira
3. Kako se primjenjuje lijek Daptomicin Hospira
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Daptomicin Hospira
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Daptomicin Hospira i za što se koristi

Djelatna tvar u Daptomicin Hospira prašku za otopinu za injekciju ili infuziju je daptomicin. Daptomicin je antibakterijska tvar koji može zaustaviti rast određenih bakterija. Daptomicin Hospira se u odraslih osoba te u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) koristi za liječenje infekcija kože i tkiva ispod kože. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi kad su udružene s infekcijom kože.

Daptomicin Hospira se također koristi u odraslih osoba za liječenje infekcija u tkivima koja oblažu unutrašnjost srca (uključujući srčane zaliske) koje su izazvane vrstom bakterije pod nazivom *Staphylococcus aureus*. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi izazvanih istom vrstom bakterije kada su udružene s infekcijom srca.

Ovisno o vrsti infekcije (infekcija) koju imate, Vaš liječnik može propisati i druge antibakterijske lijekove dok se liječite lijekom Daptomicin Hospira.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Daptomicin Hospira

Ne smijete primati lijek Daptomicin Hospira:

ako ste alergični na daptomicin ili na natrijev hidroksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se za savjet liječniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Daptomicin Hospira:

- Ako imate ili ste ranije imali probleme s bubrezima. Vaš liječnik će možda morati promijeniti dozu lijeka Daptomicin Hospira (vidjeti dio 3 ove upute).
- Ponekada se u bolesnika koji primaju lijek Daptomicin Hospira može javiti osjetljivost ili bol u mišićima ili mišićna slabost (za više podataka vidjeti dio 4 ove upute). Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik će se pobrinuti da obavite krvne pretrage i odrediti trebate li nastaviti primati lijek Daptomicin Hospira ili ne. Simptomi obično prolaze unutar nekoliko dana nakon prekida primjene lijeka Daptomicin Hospira.

- Ako ste ikada nakon uzimanja daptomicina razvili teški kožni osip ili guljenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima ili imali teške probleme s bubrezima.
- Ako ste vrlo pretili. Postoji mogućnost da razine lijeka Daptomicin Hospira u Vašoj krvi budu više od onih u osoba s prosječnom tjelesnom težinom te će Vas možda trebati pazljivo pratiti u slučaju nuspojava.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite lijek Daptomicin Hospira.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:

- Ozbiljne, akutne alergijske reakcije zabilježene su u bolesnika koji su liječeni gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući i lijek Daptomicin Hospira. Simptomi mogu uključivati piskanje, otežano disanje, oticanje lica, vrata ili grla, osip i koprivnjaču ili vrućicu.
- Ozbiljni kožni poremećaji prijavljeni su uz primjenu lijeka Daptomicin Hospira. Simptomi koji se javljaju kod ovih kožnih poremećaja mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrezima, čiji simptomi mogu uključivati vrućicu i osip, prijavljen je uz primjenu lijeka Daptomicin Hospira.
- Neuobičajeni trnci ili utrnulost ruku ili stopala, gubitak osjeta ili poteškoće pri kretanju. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika, koji će odlučiti trebate li nastaviti liječenje.
- Proljev, posebno ako uočite krv ili sluz, ili ako proljev postane težak ili dugotrajan.
- Ako Vam se pojave vrućica, kašalj ili otežano disanje, ili dođe do pogoršanja navedenih simptoma. Ovo mogu biti znakovi rijetkog, ali ozbiljnog plućnog poremećaja koji se zove eozinofilna upala pluća. Liječnik će Vam pregledati pluća te će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Daptomicin Hospira ili ne.

Daptomicin Hospira može utjecati na laboratorijske pretrage koje određuju koliko se dobro Vaša krv zgrušava. Nalazi mogu pokazati da je zgrušavanje krvi slabo, premda, zapravo, nema problema. Stoga je važno da liječnik zna da primete lijek Daptomicin Hospira. Obavijestite svog liječnika da se liječite lijekom Daptomicin Hospira.

Vaš liječnik će prije početka liječenja i često tijekom liječenja lijekom Daptomicin Hospira zatražiti krvne pretrage za praćenje zdravlja Vaših mišića.

Djeca i adolescenti

Daptomicin Hospira se ne smije primjenjivati u djece mlađe od jedne godine jer su ispitivanja na životinjama pokazala da u ovoj dobnoj skupini može doći do teških nuspojava.

Primjena u starijih osoba

Osobe starije od 65 godina mogu primiti jednaku dozu kao i druge odrasle osobe, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Drugi lijekovi i Daptomicin Hospira

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- Lijekove koji se zovu statini ili fibrati (za snižavanje kolesterola) ili ciklosporin (lijek koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis). Moguće je da rizik od nastanka nuspojava koje pogađaju mišiće bude veći ako se bilo koji od tih lijekova (i neki drugi koji mogu utjecati na mišiće) uzima tijekom liječenja lijekom Daptomicin Hospira. Vaš liječnik može odlučiti da neko vrijeme ne primete lijek Daptomicin Hospira ili na neko vrijeme prekinuti liječenje drugim lijekom.
- Lijekove protiv bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ili COX-2 inhibitori (npr. celekoksib). Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Daptomicin Hospira na bubrege.

- Oralne antikoagulanse (npr. varfarin), koji su lijekovi za sprječavanje zgrušavanja krvi. Možda će biti potrebno da liječnik prati Vaše vrijeme zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Daptomicin Hospira obično se ne daje trudnim ženama. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako primete lijek Daptomicin Hospira, ne smijete dojiti jer on može ući u majčino mlijeko i utjecati na dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Daptomicin Hospira nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Daptomicin Hospira sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Daptomicin Hospira

Lijek Daptomicin Hospira će Vam obično davati liječnik ili medicinska sestra.

Odrasli (u dobi od 18 godina i stariji)

Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koja se liječi. Uobičajena doza za odrasle osobe iznosi 4 mg po kilogramu (kg) tjelesne težine jedanput na dan za kožne infekcije, a 6 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan za infekciju srca ili infekciju krvi povezanu s infekcijom kože ili srca. U odraslih bolesnika, ta doza se daje izravno u krvotok (u venu) ili u obliku infuzije koja traje oko 30 minuta ili u obliku injekcije koja traje oko 2 minute. Jednaka se doza preporučuje i osobama starijima od 65 godina, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Ako Vaši bubrezi ne rade dobro, možda ćete lijek Daptomicin Hospira primati rjeđe, npr. jedanput svaki drugi dan. Ako ste na dijalizi, a sljedeću dozu lijeka Daptomicin Hospira trebate primiti na dan dijalize, lijek Daptomicin Hospira obično ćete primiti nakon završetka dijalize.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)

Doza za djecu i adolescente (u dobi od 1 do 17 godina) ovisi o dobi bolesnika i vrsti infekcije zbog koje se liječi. Ova doza se daje izravno u krvotok (u venu) u obliku infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta.

Liječenje obično traje 1 do 2 tjedna za infekcije kože. Za infekcije krvi ili srca te za infekcije kože Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo se trebate liječiti.

Detaljne upute za uporabu i rukovanje nalaze se na kraju ove upute.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže su navedene najozbiljnije nuspojave:

Ozbiljne nuspojave s nepoznatom učestalošću: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- Zabilježena je reakcija preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija, uključujući anafilaksiju i angioedem) u nekim slučajevima tijekom primjene lijeka Daptomicin Hospira. Ova ozbiljna alergijska reakcija zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:
 - bol ili stezanje u prsnom košu,

- osip ili koprivnjaču,
 - oticanje grla,
 - ubrzan ili slab puls,
 - piskanje,
 - vrućicu,
 - drhtanje ili drhtavicu,
 - navale vrućine,
 - omaglicu,
 - nesvjesticu,
 - metalni okus u ustima.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima. Problemi s mišićima mogu biti ozbiljni, uključujući raspadanje mišića (rabdomioliza), što može dovesti do oštećenja bubrega.

Ostale ozbiljne nuspojave prijavljene uz primjenu lijeka Daptomicin Hospira su:

- Rijedak, ali potencijalno ozbiljan plućni poremećaj koji se naziva eozinofilna upala pluća, do koje najčešće dolazi nakon više od 2 tjedna liječenja. Simptomi mogu uključivati otežano disanje, pojavu ili pogoršanje kašlja te pojavu ili pogoršanje vrućice.
 - Ozbiljni kožni poremećaji. Simptomi mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
 - Ozbiljan problem s bubrežima. Simptomi mogu uključivati vrućicu i osip.
- Ako Vam se pojave ovi simptomi, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vaš će liječnik napraviti dodatne testove kako bi postavio dijagnozu.

Niže su navedene najčešće zabilježene nuspojave:

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- gljivične infekcije, npr. gljivična infekcija kandidom
- infekcija mokraćnog sustava,
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija),
- omaglica, tjeskoba, otežano spavanje,
- glavobolja,
- vrućica, slabost (astenija),
- povišen ili snižen krvni tlak,
- zatvor, bol u trbuhu,
- proljev, mučnina ili povraćanje,
- vjetrovi,
- rastezanje ili nadutost trbuha,
- kožni osip ili svrbež,
- bol, svrbež ili crvenilo na mjestu infuzije,
- bolovi u rukama ili nogama,
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze (CPK).

Niže su navedene druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Daptomicin Hospira:

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- poremećaji krvi (npr. povećan broj krvnih pločica zvanih trombociti zbog čega se može povećati sklonost prema zgrušavanju krvi ili povišene razine nekih vrsta bijelih krvnih stanica),
- smanjeni apetit,
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala, poremećaj osjeta okusa,
- drhtavica,
- promjene srčanog ritma, navale vrućine,
- loša probava (dispepsija), upala jezika,

- osip kože koji svrbi,
- bol u mišićima, grčevi ili slabost mišića, upala mišića (miozitis), bol u zglobovima,
- problemi s bubrezima,
- upala i nadražaj rodnice,
- opća bol ili slabost, umor,
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine šećera u krvi, kreatinina, mioglobina ili laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu, produljeno vrijeme zgrušavanja krvi ili neravnotežu soli,
- svrbež očiju.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- žuta boja kože i očiju,
- produljeno protrombinsko vrijeme.

Učestalost nepoznata: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Kolitis (upala debelog crijeva) povezan s primjenom antibakterijskih lijekova, uključujući pseudomembranozni kolitis (težak ili dugotrajan proljev koji sadrži krv i/ili sluz, povezan s bolovima u trbuhu ili vrućicom), lako stvaranje modrica, krvarenje desni ili krvarenje iz nosa.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Daptomicin Hospira

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake Rok valjanosti/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Daptomicin Hospira sadrži

- Djelatna tvar je daptomicin. Jedna bočica praška sadrži 500 mg daptomicina.
- Drugi sastojci su natrijev hidroksid i citratna kiselina.

Kako Daptomicin Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Daptomicin Hospira prašak za otopinu za injekciju/infuziju dostupan je kao svijetlo žuti do svijetlo smeđi liofilizirani kolačić ili prašak u staklenoj bočici. Prije primjene miješa se s otapalom da se dobije otopina.

Daptomicin Hospira dostupan je u pakiranjima s 1 bočicom ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

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

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

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

Malta
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije propisivanja pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.

Upute za uporabu i rukovanje

500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

U odraslih se Daptomicin Hospira može primijeniti intravenski kao infuzija tijekom 30 minuta ili kao injekcija tijekom 2 minute. Za razliku od odraslih, daptomicin se ne smije primijeniti kao 2-minutna injekcija pedijatrijskim bolesnicima. Pedijatrijski bolesnici u dobi od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin u infuziji tijekom 30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primijeniti tijekom 60 minuta. Priprema otopine za infuziju zahtijeva dodatni korak razrjeđivanja, kao što je niže navedeno.

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za infuziju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku infuziju, pratite upute u nastavku: Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prienos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle, i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uхватite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituiru.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku infuziju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba istisnuti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Prebacite rekonstituiranu otopinu u infuzijsku vrećicu s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

10. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta.

Daptomicin Hospira nije fizikalno ni kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskim otopinama koje sadrže lijek Daptomicin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Ukupno vrijeme čuvanja (rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 24 sata u hladnjaku).

Utvrđena stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata ako se čuva u hladnjaku pri 2 °C – 8 °C.

Primjena lijeka Daptomicin Hospira kao intravenske injekcije tijekom 2 minute (samo odrasli bolesnici)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Daptomicin Hospira za intravensku injekciju. Daptomicin Hospira smije se rekonstituirati samo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se lijek Daptomicin Hospira za injekciju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Potpuno rekonstituiran lijek izgledat će bistro i može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Da biste pripremili lijek Daptomicin Hospira za intravensku injekciju, pratite upute u nastavku: Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Daptomicin Hospira potrebno je primijeniti aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

IZBJEGAVAJTE snažno mućkanje ili protresanje bočice tijekom ili nakon rekonstitucije kako bi se minimaliziralo pjenjenje lijeka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku "flip-off" kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa vatom natopljenom alkoholom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši (ako je to primjenjivo u danom slučaju, učinite to isto s bočicom koja sadrži otopinu natrijevog klorida). Nakon čišćenja ne dirajte gumenu čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos od 21 G ili manjeg promjera ili pomoću uređaja bez igle, i zatim je POLAKO ubrizgati kroz središte gumenog čepa izravno u bočicu.
2. Otpustite klip štrcaljke i omogućite mu da izjednači tlak prije nego izvučete štrcaljku iz bočice.
3. Uhvatite grlo bočice, nagnite je i kružeći lagano bočicom miješajte sadržaj bočice dok se lijek potpuno ne rekonstituirá.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati kako bi se osiguralo da je lijek otopljen i vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin Hospira u rasponu je od jasno žute do svijetlo smeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle od 21 G ili manjeg promjera.
6. Bočicu treba preokrenuti da bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom povlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Zamijenite iglu novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba istisnuti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana se otopina zatim treba polagano primijeniti putem injekcije u venu tijekom 2 minute.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C i do 48 sati ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i normalno ne smije biti dulje od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih gore navedenih.

Bočice lijeka Daptomicin Hospira isključivo su za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek zaostao u bočici treba ukloniti.