CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.
Liofilizat w postaci krążka lub proszku, barwa żółtawa do jasnobrązowej.

pH po rekonstytucji: od 4,0 do 5,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek
Daptomycyna jest usuwana przede wszystkim przez nerki.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma potrzeby modyfikowania dawki produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby - klasa B Child-Pugh (patrz punkt 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh), dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów produktem leczniczym Daptomycin Accordpharma.

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)
Poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania u dzieci i młodzieży w zależności od wieku oraz wskazania do stosowania.

Grupa wiekowa	**Wskazanie do stosowania**			
	cSSTI bez SAB		**cSSTI z równocześnie występującym SAB**	
	Schemat dawkowania	**Czas trwania leczenia**	**Schemat dawkowania**	**Czas trwania leczenia**
12 do 17 lat	5 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut	(1)
7 do 11 lat	7 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut		9 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 30 minut	
2 do 6 lat	9 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut	
1 do < 2 lat	10 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę we wlewie trwającym 60 minut	

cSSTI = zakażenie skóry i tkanek miękkich z powikłaniami; SAB = bakteriemia wywołana przez *S. aureus*;
(1) Minimalny czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Accordpharma u dzieci i młodzieży z SAB powinien być zgodny z zauważalnym ryzykiem powikłań u danego pacjenta. Czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Accordpharma może być dłuższy niż 14 dni, jeśli uzasadnia to ocena ryzyka powikłań u danego pacjenta. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z SAB, średni czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Accordpharma podawanym dożylnie wynosił 12 dni, w zakresie od 1 do 44 dni. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z dostępnymi oficjalnymi zaleceniami.

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

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

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

Sposób podawania
U dorosłych produkt leczniczy Daptomycin Accordpharma podaje się w infuzji dożylnej (patrz punkt 6.6) w ciągu 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym (patrz punkt 6.6) w ciągu 2 minut.

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

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

Interakcje z odczynnikami wykorzystywanymi podczas testów laboratoryjnych
Zaobserwowano pozorne wydłużenie czasu protrombinowego (PT) oraz zwiększoną wartość współczynnika znormalizowanego międzynarodowego (INR) w przypadku, kiedy w testach stosowano pewne odczynniki zawierające rekombinowaną tromboplastynę (patrz także punkt 4.5).

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

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

daptomycyny w razie wystąpienia niewyjaśnionych objawów mięśniowych, jeżeli aktywność CPK ponad 5 razy przekroczy wartość górnej granicy normy.

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

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

Eozynofilowe zapalenie płuc
W trakcie leczenia daptomycyną odnotowano przypadki wystąpienia eozynofilowego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). W większości odnotowanych przypadków eozynofilowego zapalenia płuc związanego ze stosowaniem daptomycyny, u pacjentów wystąpiła gorączka, duszności z hipoksyjną niewydolnością oddechową i rozproszone nacieki w płucach lub rozwijające się zapalenie płuc. W większości przypadków eozynofilowe zapalenie płuc wystąpiło po ponad 2 tygodniach stosowania daptomycyny i ustąpiło po zaprzestaniu stosowania daptomycyny oraz wdrożeniu leczenia steroidami. Zanotowano nawrót eozynofilowego zapalenia płuc po ponownym zastosowaniu produktu. Pacjentów, u których podczas stosowania daptomycyny wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy eozynofilowego zapalenia płuc, należy poddać szybkiej ocenie medycznej, w tym o ile jest to wskazane, w celu wyeliminowania innych przyczyn tej choroby (np. zakażenia bakteryjnego, zakażenia grzybicznego, pasożytów, innych produktów leczniczych) badaniu opłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Należy natychmiast przerwać stosowanie daptomycyny i, jeśli to właściwe, wprowadzić leczenie steroidami o działaniu ogólnym.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane
Po zastosowaniu daptomycyny zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz wysypkę pęcherzykowo-pęcherzową z zajęciem błony śluzowej lub bez (zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens - Johnson syndrom, SJS) lub toksyczną martwicę naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)), reakcje te mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania leku pacjentom należy ich poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i uważnie ich monitorować. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na takie reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie daptomycyny i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie skórne reakcje niepożądane po zastosowaniu daptomycyny, nie wolno wznawiać leczenia daptomycyną.

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Po wprowadzeniu daptomycyny do obrotu zgłaszano przypadki cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek (ang. Tubulointerstitial nephritis, TIN). Pacjenci, u których podczas przyjmowania daptomycyny wystąpiła gorączka, wysypka, eozynofilia i (lub) nowa lub pogarszająca się niewydolność nerek, powinni zostać poddani ocenie lekarskiej. W przypadku podejrzenia TIN należy natychmiast przerwać stosowanie daptomycyny i zastosować odpowiednią terapię i (lub) środki zaradcze.

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

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

pacjentów daptomycynę należy stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

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

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

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

Otyłość
U osób otyłych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 40 kg/m^2, ale z klirensem kreatyniny > 70 ml/min, wartość $AUC_{0-\infty}$ daptomycyny była znacząco zwiększona (średnio o 42%) w porównaniu z nieotyłymi osobami z grupy kontrolnej. Brak jest wystarczających danych o bezpieczeństwie i skuteczności daptomycyny u osób bardzo otyłych, zaleca się zatem ostrożność podczas jej stosowania u tych pacjentów. Nie ma jednak danych świadczących o konieczności zmniejszenia dawki (patrz punkt 5.2).

Substancje pomocnicze
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pojawiały się doniesienia o wpływie daptomycyny na niektóre oznaczenia czasu protrombinowego (PT) lub wartości INR (współczynnik znormalizowany międzynarodowy – ang. international normalised ratio). Objawiało się to pozornym wydłużeniem PT i wzrostem INR. Jeżeli u pacjentów otrzymujących daptomycynę wystąpiły nieprawidłowości PT/INR, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji leku z laboratoryjnym testem *in vitro*. Prawdopodobieństwo błędnego wyniku można zminimalizować pobierając krew do oznaczenia PT lub INR wówczas, gdy stężenie daptomycyny w osoczu jest najmniejsze (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania daptomycyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma nie stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne, tzn. gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

Tym niemniej, na podstawie odnotowanych działań niepożądanych można wnosić, że Daptomycin Accordpharma nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

produktem leczniczym) w przypadku stosowania daptomycyny i produktów porównawczych była podobna.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych [występujące często (≥ 1/100 do < 1/10)] należą: zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, kandydozy, niedokrwistość, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie, niedociśnienie, ból żołądkowo-jelitowy i ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wiatry, wzdęcia i rozdęcie, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub fosfatazy zasadowej (ALP)), wysypka, świąd, ból kończyn, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy, odczyn w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie.

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

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

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

Tabela 1 Działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Często:*	Zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, kandydozy
	Niezbyt często:	Fungemia
	Częstość nieznana:*	Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Często:*	Niedokrwistość
	Niezbyt często:	Trombocytoza, eozynofilia, zwiększony współczynnik znormalizowany międzynarodowy (INR), leukocytoza
	Rzadko:	Wydłużony czas protrombinowy (PT)
	Częstość nieznana:*	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	*Częstość nieznana*:*	Nadwrażliwość**, na podstawie sporadycznych doniesień spontanicznych, w tym między innymi obrzęk naczynioruchowy, eozynofilia płucna, uczucie obrzęku jamy ustnej i gardła, anafilaksja**, reakcje na infuzje, w tym następujące objawy: tachykardia, świszczący oddech, gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca, zawroty głowy, omdlenia i metaliczny smak w ustach

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Niezbyt często:*	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej
Zaburzenia psychiczne	*Często:*	Niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	*Często:* *Niezbyt często:* *Częstość nieznana*:*	Zawroty głowy, ból głowy Parestezje, zaburzenia smaku, drżenie, podrażnienie oka Neuropatia obwodowa**

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

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

** Patrz punkt 4.4.

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

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

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania daptomycyny podawanej w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym pochodzą z dwóch badań farmakokinetycznych z udziałem zdrowych dorosłych ochotników. Z powyższych badań wynika, że obydwa sposoby podania daptomycyny, 2-minutowe wstrzyknięcie dożylne i 30-minutowa infuzja dożylna, miały podobny profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Nie stwierdzono istotnych różnic w miejscowej tolerancji lub w rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, Inne środki antybakteryjne, kod ATC: J01XX09

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

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

Zależność PK/PD

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

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

Mechanizm oporności na daptomycynę nie został całkowicie poznany.

Stężenie graniczne (ang. breakpoints)
Minimalne stężenie hamujące (MIC) ustalone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) dla gronkowców i paciorkowców (z wyjątkiem *S. pneumoniae*) wynosi dla szczepów wrażliwych ≤ 1 mg/l, dla szczepów opornych > 1 mg/l.

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

Gatunki ogólnie wrażliwe
Staphylococcus aureus *
Staphylococcus haemolyticus
Gronkowce koagulazoujemne
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae subsp *equisimilis**
*Streptococcus pyogenes**
Paciorkowce Grupa G
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp
Gatunki naturalnie oporne
Gram-ujemne bakterie

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

Skuteczność kliniczna u dorosłych
W dwóch badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, 36% pacjentów leczonych daptomycyną spełniało kryteria zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS). Najczęstszym typem leczonych zakażeń były zakażenia ran (38% pacjentów), a 21% miało ropnie znaczących rozmiarów. Ograniczenia dotyczące populacji leczonych pacjentów należy brać pod uwagę podejmując decyzję o leczeniu produktem leczniczym Daptomycin Accordpharma.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu otwartym, w którym uczestniczyło 235 dorosłych pacjentów z bakteriemią wywołaną przez *Staphylococcus aureus* (czyli co najmniej jeden pozytywny wynik posiewu krwi w kierunku *Staphylococcus aureus* przed otrzymaniem pierwszej dawki) 19 spośród 120 pacjentów leczonych produktem leczniczym Daptomycin Accordpharma spełniło kryteria rozpoznania RIE. Spośród tych 19 pacjentów, 11 było zakażonych wrażliwymi na metycylinę,

a 8 opornymi na metycylinę szczepami *Staphylococcus aureus*. Wskaźniki skuteczności terapeutycznej u pacjentów z RIE zostały przedstawione w poniższej tabeli.

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

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

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży

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

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

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

Zestawienie wyników klinicznych TOC definiowanych przez sponsora:

Powodzenie kliniczne u dzieci i młodzieży z cSSTI

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

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

Podsumowanie ogólnych odpowiedzi terapeutycznych, w zależności od drobnoustroju chorobotwórczego (populacja ME):

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

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

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

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

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

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

Zestawienie wyników klinicznych TOC definiowanych przez zaślepionego ewaluatora:

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

Odpowiedź mikrobiologiczną podczas próby wyleczenia (TOC) w grupie otrzymującej daptomycynę oraz w grupie otrzymującej standardowe leczenie w przypadku zakażeń wywołanych przez MRSA oraz MSSA przedstawiono w tabeli poniżej (populacja mMITT).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Dystrybucja
Objętość dystrybucji daptomycyny w stanie równowagi wynosiła ok. 0,1 l/kg mc. u zdrowych, dorosłych pacjentów i była niezależna od wielkości dawki. Badania nad rozmieszczeniem daptomycyny w tkankach szczurów wykazały, że daptomycyna po podaniu pojedynczym lub wielokrotnym jedynie w minimalnym stopniu przenika przez barierę krew-mózg i łożyskową.

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

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

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

Eliminacja

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

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

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

Farmakokinetykę daptomycyny u dzieci i młodzieży oceniano w trzech badaniach farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego. Po podaniu pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. daptomycyny, całkowity klirens znormalizowany względem masy ciała oraz okres półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u młodzieży (w wieku od 12 do17 lat) z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi były podobne jak w grupie pacjentów dorosłych. Po podaniu pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. daptomycyny, całkowity klirens daptomycyny u dzieci w wieku od 7 do11 lat z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi był większy niż w grupie młodzieży, natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji był krótszy. Po podaniu pojedynczej dawki 4, 8 lub 10 mg/kg mc. daptomycyny, całkowity klirens oraz okres półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u dzieci w wieku od 2 do 6 lat były podobne po podaniu różnych dawek; klirens całkowity był większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji był mniejszy niż w grupie młodzieży. Po podaniu pojedynczej dawki 6 mg/kg mc. daptomycyny, wartości klirensu oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u dzieci w wieku od 13 do 24 miesięcy były podobne do wartości u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, które otrzymały pojedynczą dawkę 4-10 mg/kg mc. Wyniki tych badań wskazują, że ekspozycja na lek (AUC) u dzieci i młodzieży we wszystkich przedziałach dawkowania jest ogólnie mniejsza niż u dorosłych otrzymujących porównywalne dawki.

Dzieci i młodzież z cSSTI

Badanie 4. fazy (DAP-PEDS-07-03) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat włącznie) z cSSTI spowodowanymi przez drobnoustroje chorobotwórcze Gram-dodatnie. Farmakokinetykę daptomycyny u pacjentów w tym badaniu podsumowano w Tabeli 2. Po podaniu dawek

wielokrotnych ekspozycja na daptomycynę była podobna w różnych grupach wiekowych po dostosowaniu dawki na podstawie masy ciała i wieku. Stężenia w osoczu po podaniu tych dawek były zgodne ze stężeniami uzyskanymi w badaniu u dorosłych z cSSTI (po podawaniu dawki 4 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom dorosłym).

Tabela 2 Średnie wartości (odchylenie standardowe) farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży z cSSTI (w wieku od 1 do 17 lat) w badaniu DAP-PEDS-07-03

Grupa wiekowa	12 do 17 lat (N=6)	7 do 11 lat (N=2)[a]	2 do 6 lat (N=7)	1 do < 2 lat (N=30)[b]
Dawka Czas trwania infuzji	5 mg/kg mc. 30 minut	7 mg/kg mc. 30 minut	9 mg/kg mc. 60 minut	10 mg/kg mc. 60 minut
AUC0-24h (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Pozorny okres półtrwania t1/2 (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/mc. (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Wartości parametrów farmakokinetycznych oszacowano na podstawie analizy niekompartmentowej.
[a] Dostępne pojedyncze wartości, ponieważ zaledwie od dwóch pacjentów w tej grupie wiekowej pobrano próbki do badań farmakokinetycznych umożliwiających analizę farmakokinetyczną; wartości AUC, pozornego okresu półtrwania t1/2 oraz CL/mc. można było określić tylko u jednego z tych dwóch pacjentów.
[b] Analiza właściwości farmakokinetycznych została przeprowadzona na podstawie zbiorczego profilu farmakokinetycznego ze średnimi stężeniami dla wszystkich pacjentów w danym punkcie czasowym.

Dzieci i młodzież z SAB
Badanie 4. fazy (DAP-PEDBAC-11-02) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat włącznie) z SAB. Farmakokinetykę daptomycyny u pacjentów w tym badaniu podsumowano w Tabeli 3. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja na daptomycynę była podobna w różnych grupach wiekowych po dostosowaniu dawki na podstawie masy ciała i wieku. Stężenia w osoczu po podaniu tych dawek były zgodne ze stężeniami uzyskanymi w badaniu u dorosłych z SAB (po podawaniu dawki 6 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom dorosłym).

Tabela 3 Średnie wartości (odchylenie standardowe) farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży z SAB (w wieku od 1 do 17 lat) w badaniu DAP-PEDBAC-11-02

Grupa wiekowa	12 do 17 lat (N=13)	7 do 11 lat (N=19)	1 do 6 lat (N=19)*
Dawka Czas trwania infuzji	7 mg/kg mc. 30 minut	9 mg/kg mc. 30 minut	12 mg/kg mc. 60 minut
AUC0-24h (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Pozorny okres półtrwania t1/2 (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/mc. (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Wartości parametrów farmakokinetycznych oszacowano na podstawie podejścia modelowego z niewielkiej liczby próbek do badań farmakokinetycznych pobieranych od poszczególnych pacjentów podczas badania
*Średnią wartość (odchylenie standardowe) obliczono dla pacjentów w wieku od 2 do 6 lat, ponieważ do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku od 1 do < 2 lat. Symulacja z wykorzystaniem modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wartości AUC (pole pod krzywą zmian stężenia

leku w stanie stacjonarnym) dla daptomycyny u dzieci w wieku od 1 do < 2 lat otrzymujących 12 mg/kg mc. raz na dobę byłyby porównywalne do wartości obserwowanych dla dorosłych pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. raz na dobę.

Otyłość
Ogólnoustrojowa ekspozycja na daptomycynę (AUC) u osób z nadwagą (Wskaźnik masy ciała - BMI 25-40 kg/m^2) w stosunku do osób bez nadwagi, jest zwiększona o około 28%, a u osób ze znaczną otyłością (BMI > 40 kg/m^2) o 42%. Nie ma jednak konieczności dostosowywania dawki tylko ze względu na stopień otyłości.

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Najmniejsze stężenie, przy którym obserwowano miopatię (LOEL) u szczurów i psów było od 0,8 do 2,3 razy większe od stężenia terapeutycznego u ludzi, wynoszącego 6 mg/kg mc. (w 30-minutowej infuzji dożylnej) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ farmakokinetyka (patrz punkt

5.2) jest podobna, margines bezpieczeństwa stosowania obydwu metod podawania jest bardzo podobny.

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

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

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

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

U noworodków psów, daptomycyna była przyczyną istotnych klinicznie objawów takich jak drgawki, sztywność mięśni kończyn oraz zaburzenia czynności kończyn, co przy dawkach ≥50 mg/kg mc./dobę wpływało na zmniejszenie masy ciała i ogólną kondycję organizmu oraz wymagało wcześniejszego przerwania leczenia w grupach, u których stosowano takie dawkowanie. Przy mniejszych dawkach (25 mg/kg mc./dobę) obserwowano łagodne i przemijające objawy kliniczne, takie jak drgawki oraz jeden przypadek sztywności mięśni, bez wpływu na masę ciała. W przypadku stosowania wszystkich dawek nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem zmian histopatologicznych w tkankach układu nerwowego zarówno obwodowego jak i ośrodkowego czy w mięśniach szkieletowych, w związku z czym mechanizm i znaczenie kliniczne działań niepożądanych jest nieznane.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Po odtworzeniu: chemiczna i fizyczna trwałość odtworzonego roztworu leku w ampułce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Chemiczna i fizyczna trwałość rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w 25°C lub 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C w odniesieniu do stężeń 2,5 mg/ml, 10 mg/ml i 20 mg/ml.

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

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

Jednak, z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt powinien być zastosowany natychmiast. Ten produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Jeśli nie jest użyty natychmiast, za czas jego przechowywania odpowiada użytkownik. Zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Daptomycin Accordpharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Jednorazowa fiolka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz z żółtą plastikową nakładką typu *flip-off*.

Daptomycin Accordpharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Jednorazowa fiolka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz z niebieską plastikową nakładką typu *flip-off*.

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Dorosłym pacjentom daptomycyna może być podawana dożylnie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzyknięciu przez 2 minuty. Dzieciom i młodzieży nie należy podawać daptomycyny

w 2-minutowym wstrzyknięciu. Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać dożylnie w infuzji przez 30 minut. Dzieciom w wieku poniżej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc. daptomycynę należy podawać przez 60 minut (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozpuszczania opisanego poniżej.

Daptomycin Accordpharma podawany w 30 lub 60-minutowej infuzji dożylnej
Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez odtworzenie liofilizowanego produktu w 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez odtworzenie liofilizowanego produktu w 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Rozpuszczenie liofilizowanego produktu trwa zazwyczaj 20 minut. Całkowicie odtworzony produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Daptomycin Accordpharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Accordpharma do infuzji dożylnej, należy postępować według poniższej instrukcji.
Podczas odtwarzania lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Odtwarzanie:
1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki, aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec należy fiolkę delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez parę minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.
4. Odtworzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Odtworzony roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) (zwykle w 50 ml).

Rozcieńczanie:
1. Powoli usunąć odpowiednią ilość odtworzonego roztworu (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy poprzez odwrócenie fiolki do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki żądaną ilość roztworu.
2. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, aby uzyskać żądaną dawkę.
3. Przenieść żądaną ilość odtworzonej dawki do 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

4. Odtworzony i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylnej, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Daptomycin Accordpharma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Accordpharma do infuzji dożylnej, należy postępować według poniższej instrukcji.
Podczas odtwarzania lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.
Odtwarzanie:

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki, aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec należy fiolkę delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez parę minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.
4. Odtworzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Odtworzony roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) (zwykle w 50 ml).

Rozcieńczanie:

1. Powoli usunąć odpowiednią ilość odtworzonego roztworu (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy poprzez odwrócenie fiolki do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki żądaną ilość roztworu.
2. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, aby uzyskać żądaną dawkę.
3. Przenieść żądaną ilość odtworzonej dawki do 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
4. Odtworzony i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylnej, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Następujące leki nie wykazują niezgodności po dodaniu do roztworu (do wlewu dożylnego) produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma: aztreonam, ceftazydym, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Produkt leczniczy Daptomycin Accordpharma podawany w postaci 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego (wyłącznie pacjentom dorosłym)
Nie należy używać wody w celu odtworzenia produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Daptomycin Accordpharma należy odtwarzać wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml).

Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez odtworzenie produktu liofilizowanego w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez odtworzenie produktu liofilizowanego w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Produkt liofilizowany rozpuszcza się w około 20 minut. Całkowicie rozpuszczony produkt staje się przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Daptomycin Accordpharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Aby przygotować Daptomycin Accordpharma do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji. Podczas odtwarzania liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki, aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec należy fiolkę delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez parę minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.
4. Odtworzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Powoli usunąć odtworzony roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żądaną dawkę.
9. Odtworzony roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

Daptomycin Accordpharma, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Aby przygotować Daptomycin Accordpharma do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji. Podczas odtwarzania liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki, aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec należy fiolkę delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez parę minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.

4. Odtworzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Accordpharma ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5 Powoli usunąć odtworzony roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem, tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak, by uzyskać żądaną dawkę.
9. Odtworzony roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daptomycin Accordpharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Pozwolenie nr 25977

Daptomycin Accordpharma 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Pozwolenie nr 25978

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.10.2021