

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare flacon conține daptomicină 350 mg.

1 ml conține daptomicină 50 mg după reconstituire cu 7 ml clorură de sodiu soluție 9 mg/ml (0,9 %).

Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare flacon conține daptomicină 500 mg.

1 ml conține daptomicină 50 mg după reconstituire cu 10 ml clorură de sodiu soluție 9 mg/ml (0,9 %).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere liofilizată galbenă sau gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daptomicină MIP este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1).

- Pacienți adulți, copii și adolescenți (1 până la 17 ani) cu infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi (cSSTI, complicated skin soft tissue infections).
- Pacienți adulți cu endocardită infecțioasă dreaptă (EID) cauzată de *Staphylococcus aureus*. Se recomandă ca decizia de a utiliza daptomicina să aibă în vedere sensibilitatea microorganismului la antibiotic alături de recomandarea unui expert. Vezi pct. 4.4 și 5.1.
- Pacienți adulți, copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani) cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (BSA). La adulți, se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei atunci când aceasta este asociată cu EID sau cSSTI, în timp ce la pacienții copii și adolescenți se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei asociată cu cSSTI.

Daptomicina este activă numai împotriva bacteriilor Gram pozitive (vezi pct. 5.1). În cazul infecțiilor mixte, în care sunt suspectate bacterii Gram negative și/sau anumite tipuri de bacterii anaerobe, Daptomicină MIP trebuie administrat concomitent cu un medicament (medicamente) antibacterian (antibacteriene) adecvat (adecvate).

Trebuie acordată atenție deosebită recomandărilor curente din ghidurile de tratament privind utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Studiile clinice la pacienți au utilizat perfuzarea daptomicinei în decurs de cel puțin 30 minute. Nu există experiență clinică la pacienți cu administrarea daptomicinei ca injecție în decurs de 2 minute. Acest mod de administrare a fost studiat numai la subiecții sănătoși. Cu toate acestea, la compararea cu aceleași doze administrate sub formă de perfuzii intravenoase în decurs de 30 minute, nu au existat diferențe semnificative clinic între farmacocinetica și profilul de siguranță al daptomicinei (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Doze

Adulți

- cSSTI fără BSA concomitentă: Daptomicină MIP 4 mg/kg greutate corporală este administrat la fiecare 24 ore timp de 7-14 zile sau până la vindecarea infecției (vezi pct. 5.1).
- cSSTI cu BSA concomitentă: Daptomicină MIP 6 mg/kg greutate corporală este administrat la fiecare 24 ore. Vezi mai jos pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Poate fi necesar ca durata tratamentului să fie mai mare de 14 zile, în conformitate cu riscul observat de apariție a complicațiilor în cazul fiecărui pacient.
- EID diagnosticată sau cu suspiciune de infecție cu *Staphylococcus aureus*: Daptomicină MIP 6 mg/kg greutate corporală este administrat la fiecare 24 ore. A se vedea mai jos informații pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Durata tratamentului trebuie să corespundă cu recomandările curente din ghidurile de practică disponibile.

Daptomicină MIP este administrat intravenos în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 6.6). Daptomicină MIP nu trebuie administrat mai frecvent decât o dată pe zi.

Nivelurile de creatinfosfokinază (CPK) trebuie determinate la momentul inițial și la intervale regulate de timp (cel puțin săptămânal) în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Daptomicina este eliminată în principal pe cale renală.

Datorită experienței clinice limitate (vezi tabelul și notele de subsol de mai jos), Daptomicină MIP trebuie utilizat la pacienții adulți cu un anumit grad de insuficiență renală (ClCr < 80 ml/min) numai dacă se consideră că beneficiul clinic prevăzut depășește riscul potențial. La toți pacienții cu orice grad de insuficiență renală trebuie monitorizate cu atenție răspunsul la tratament, funcția renală și nivelurile creatinfosfokinazei (CPK) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Schema de tratament pentru Daptomicină MIP la pacienții copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Ajustările dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală în funcție de indicație și ClCr.

Indicația de utilizare	Clearance-ul creatininei	Doza recomandată	Comentarii
cSSTI fără BSA	≥30 ml/min	4 mg/kg corp o dată pe zi	Vezi pct. 5.1
	<30 ml/min	4 mg/kg corp la fiecare 48 ore	(1, 2)
EID sau cSSTI asociată cu BSA	≥30 ml/min	6 mg/kg corp o dată pe zi	Vezi pct. 5.1
	<30 ml/min	6 mg/kg corp la fiecare 48 ore	(1, 2)
cSSTI = infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi; BSA = bacteriemie cu <i>S. aureus</i> (1) Siguranța și eficacitatea intervalului de ajustare a dozei nu au fost evaluate în studii clinice controlate și recomandarea are la bază studii și rezultatele modelelor farmacocinetice (vezi pct. 4.4 și 5.2). (2) Aceleași ajustări ale dozei, care sunt bazate pe date farmacocinetice la voluntari, inclusiv rezultatele modelelor FC sunt recomandate pentru pacienții care efectuează hemodializă (HD) sau dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC). De câte ori este posibil în zilele cu dializă Daptomicină MIP trebuie administrat după efectuarea dializei (vezi pct. 5.2).			

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării Daptomicină MIP pacienților cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată (Clasificare Child-Pugh clasa B) (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasificare Child-Pugh clasa C). Astfel, este necesară prudență dacă se administrează Daptomicină MIP la acești pacienți.

Vârstnici

Doza recomandată trebuie utilizată la vârstnici, cu excepția celor cu insuficiență renală severă (vezi mai sus și pct. 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani)

Schemele de tratament pentru administrarea dozelor recomandate la pacienții copii și adolescenți în funcție de vârstă și de indicație sunt prezentate mai jos.

Categoria de vârstă	Indicație			
	cSSTI fără BSA		cSSTI asociată cu BSA	
	Schema terapeutică de administrare a dozelor	Durata tratamentului	Schema terapeutică de administrare a dozelor	Durata tratamentului
12 la 17 ani	5 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute	Până la 14 zile	7 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute	(1)
7 la 11 ani	7 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute		9 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute	
2 la 6 ani	9 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute		12 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute	
1 la < 2 ani	10 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute		12 mg/kg corp o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute	

cSSTI = infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi; BSA = bacteriemie cu *S. aureus*;

(1) Durata minimă a tratamentului cu Daptomicină MIP pentru BSA la copii și adolescenți trebuie să fie în concordanță cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient. Este posibil ca durata tratamentului cu Daptomicină MIP să fie mai mare de 14 zile în concordanță cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient. În studiul de evaluare a BSA la copii și adolescenți, durata medie a tratamentului cu Daptomicină MIP i.v. a fost de 12 zile, cu un interval cuprins între 1 până la 44 zile. Durata tratamentului trebuie să fie în concordanță cu recomandările din ghidurile de tratament curente disponibile.

Daptomicină MIP este administrat intravenos în soluție salină 0,9 % (vezi pct. 6.6). Daptomicină MIP nu trebuie utilizat mai frecvent decât o dată pe zi.

Nivelurile de creatinfosfokinază (CPK) trebuie determinate la momentul inițial și la intervale regulate de timp (cel puțin săptămânal) în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub un an nu trebuie să li se administreze Daptomicină MIP din cauza riscului apariției unor posibile efecte asupra sistemului muscular, neuromuscular și/sau nervos (periferic și/sau central) care au fost observate la puii nou-născuți de câine (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Utilizare intravenoasă după reconstituire.

La adulți, Daptomicină MIP se administrează ca perfuzie intravenoasă (a se vedea pct. 6.6) în interval de 30 minute sau prin injecție intravenoasă (a se vedea pct. 6.6) cu durata de 2 minute.

La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 7 până la 17 ani, Daptomicină MIP este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute (a se vedea pct. 6.6). La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 până la 6 ani, Daptomicină MIP este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 60 minute (a se vedea pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Dacă, după începerea tratamentului cu Daptomicină MIP, este identificată o infecție localizată, alta decât cSSTI sau EID, trebuie avută în vedere instituirea o terapie antibacteriană alternativă, care și-a dovedit eficacitatea în tratamentul tipului (tipurilor) specific(e) de infecție (infecții) prezent(e).

Anafilaxie/reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate anafilaxie/reacții de hipersensibilitate la administrarea de daptomicină. Dacă apare o reacție alergică la administrarea de Daptomicină MIP, întrerupeți administrarea și instituiți un tratament adecvat.

Pneumonie

S-a demonstrat în cadrul studiilor clinice că medicamentul daptomicină nu prezintă eficacitate în tratamentul pneumoniei. Ca urmare, Daptomicină MIP nu este indicat în tratamentul pneumoniei.

EID cauzată de *Staphylococcus aureus*

Datele clinice privind utilizarea daptomicinei pentru a trata EID cauzată de *Staphylococcus aureus* sunt limitate la 19 pacienți adulți (vezi „Eficacitate clinică la adulți” la pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea daptomicinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu endocardită infecțioasă dreaptă (EID) cu *Staphylococcus aureus* sau cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (BSA) atunci când este asociată cu EID sau cSSTI nu au fost stabilite.

Nu a fost demonstrată eficacitatea daptomicinei la pacienții cu infecții ale protezelor valvulare sau cu endocardită infecțioasă stângă cu *Staphylococcus aureus*.

Infecții cu localizare profundă

Pacienții cu infecții cu localizare profundă trebuie supuși oricăror intervenții chirurgicale necesare (de exemplu, debridare, îndepărtarea dispozitivelor protetice, intervenție chirurgicală de înlocuire valvulară) fără întârziere.

Infecții enterococice

Nu există dovezi suficiente pentru a putea trage vreun fel de concluzii cu privire la posibila eficacitate clinică a daptomicinei împotriva infecțiilor enterococice, care includ *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*. În plus, nu au fost identificate dozele de daptomicină care ar putea fi adecvate pentru tratamentul infecțiilor enterococice, cu sau fără bacteriemie. Au fost raportate eșecuri ale tratamentului cu daptomicină în cazul infecțiilor enterococice care au fost, majoritatea, însoțite de bacteriemie. În unele cazuri, eșecul terapeutic a fost asociat cu selectarea de microorganisme cu sensibilitate redusă sau cu rezistență dovedită la daptomicină (vezi pct. 5.1).

Microorganisme rezistente

Utilizarea medicamentelor antibacteriene poate promova dezvoltarea excesivă a microorganismelor rezistente. Dacă apare o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsurile adecvate.

Diaree asociată cu *Clostridioides difficile*

Nu s-a raportat diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD) la administrarea de daptomicină (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează sau se confirmă diagnosticul de DACD, poate fi necesară întreruperea administrării de Daptomicină MIP și instituirea unui tratament adecvat așa cum este indicat clinic.

Interacțiuni medicamentoase/Interacțiuni cu teste de laborator

Au fost observate prelungirea aparentă a timpului de protrombină (TP) și creșterea raportului normalizat internațional (INR) când sunt utilizați anumiți reactivi recombinanți de tromboplastină pentru studiu (vezi pct. 4.5).

Creatinfosfokinază și miopatie

În timpul tratamentului cu daptomicină s-au semnalat creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei plasmatice (CPK; izoenzima MM), asociate cu durere și/sau slăbiciune musculară și cazuri de miozită, mioglobinemie și rabdomioliză (vezi pct. 4.5, 4.8 și 5.3). În cadrul studiilor clinice, au avut loc mai frecvent creșteri marcate ale CPK plasmatice de până la >5x Limita Superioară a Valorilor Normale (LSVN) fără simptome musculare la pacienții tratați cu daptomicină (1,9 %) comparativ cu cei cărora li s-au administrat comparatori (0,5 %).

Prin urmare se recomandă să luați în considerare faptul că:

- Valorile CPK plasmatice trebuie determinate inițial și la intervale regulate (cel puțin o dată pe săptămână) în timpul terapiei pentru toți pacienții.
- Valorile CPK trebuie determinate mai des (de exemplu la fiecare 2-3 zile, cel puțin în primele două săptămâni de tratament) la pacienții cu risc crescut de miopatie. De exemplu, pacienții cu orice grad de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min; a se vedea pct. 4.2), inclusiv cei supuși hemodializei sau DPAC și pacienții care utilizează alte medicamente cunoscute a fi asociate cu miopatia (de exemplu inhibitorii reductazei HMG-CoA, fibrati și ciclosporină).
- Nu se poate exclude faptul că pacienții cu valori inițiale ale CPK mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale prezintă risc sporit de creșteri și mai mari în timpul tratamentului cu daptomicină. Acest lucru trebuie avut în vedere la începerea tratamentului cu daptomicină și, dacă se administrează daptomicină, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent decât o dată pe săptămână.
- Daptomicină MIP nu trebuie administrat pacienților care utilizează alte medicamente asociate cu miopatie decât dacă se consideră că beneficiile pentru pacient sunt mai mari decât riscurile.
- Pacienții trebuie reexaminați periodic în timpul tratamentului pentru orice semne sau simptome care pot diagnostica miopatia.
- Oricărui pacient care dezvoltă dureri musculare, sensibilitate, slăbiciune sau crampe inexplicabile trebuie să i se monitorizeze valorile CPK la fiecare 2 zile. Administrarea de Daptomicină MIP trebuie întreruptă la apariția unor simptome musculare inexplicabile în cazul în care valorile CPK depășesc de 5 ori limita superioară a valorilor normale.

Neuropatie periferică

Pacienții care manifestă semne sau simptome de neuropatie periferică în timpul tratamentului cu Daptomicină MIP trebuie investigați și trebuie avută în vedere întreruperea administrării daptomicinei (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Copii și adolescenți

Pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub un an nu trebuie să li se administreze Daptomicină MIP din cauza riscului apariției unor posibile efecte, asupra sistemului muscular, neuromuscular și/sau nervos (periferic și/sau central), care au fost observate la puii nou-născuți de câine (vezi pct. 5.3).

Pneumonie eozinofilică

Pneumonia eozinofilică a fost raportată la pacienți cărora li se administrează daptomicină (vezi pct. 4.8). În majoritatea cazurilor raportate asociate cu daptomicină, pacienții au prezentat febră, dispnee cu insuficiență respiratorie hipoxică și infiltrate pulmonare difuze sau pneumonie focală. Majoritatea cazurilor au apărut după mai mult de 2 săptămâni de tratament cu daptomicină și s-au ameliorat când tratamentul cu daptomicină a fost întrerupt și inițiată terapia cu corticosteroizi. A fost raportată

recidiva pneumoniei eozinofilice la o nouă expunere la medicament. Pacienții care dezvoltă aceste semne și simptome în timpul tratamentului cu Daptomicină MIP trebuie să primească evaluare medicală promptă, care include la nevoie lavaj bronhoalveolar, pentru a exclude alte cauze (de exemplu, infecție bacteriană, infecție fungică, parazitoze, alte medicamente). Tratamentul cu Daptomicină MIP trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul sistemic cu corticosteroizi la nevoie.

Reacții adverse cutanate severe

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS) includ reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS - *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) și erupție tranzitorie cutanată vesiculobuloasă cu sau fără afectare a mucoaselor și membranelor (sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale, au fost raportate pentru daptomicină (vezi pct. 4.8). În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe, și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Daptomicină MIP trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă cutanată severă la utilizarea daptomicinei, tratamentul cu daptomicină nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Nefrită tubulointerstițială

Nefrita tubulointerstițială (NTI) a fost raportată în experiența după punerea pe piață cu daptomicină. Pacienții care dezvoltă febră, erupție cutanată tranzitorie, eozinofilie și/sau insuficiență renală agravată sau nou apărută în timp ce li se administrează Daptomicină MIP, trebuie să fie supuși unei evaluări medicale. Dacă se suspectează NTI, tratamentul cu Daptomicină MIP trebuie întrerupt imediat și instituit un tratament adecvat.

Insuficiență renală

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală în timpul tratamentului cu daptomicină. De asemenea insuficiența renală severă poate să predisună ea însăși la creșterea nivelurilor de daptomicină care pot accentua riscul de dezvoltare a miopatiei (a se vedea mai sus).

O ajustare a intervalului de dozare a Daptomicină MIP este necesară la pacienții adulți al căror clearance al creatininei este < 30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Siguranța și eficacitatea intervalului de modificare a dozei nu au fost evaluate în studii clinice controlate și recomandarea se bazează mai ales pe date ale modelelor farmacocinetice. Daptomicină MIP trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiul clinic așteptat este mai mare decât riscul potențial.

Se recomandă prudență la administrarea Daptomicină MIP la pacienți care prezintă un grad de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min.) înaintea începerii tratamentului cu Daptomicină MIP. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (a se vedea pct. 5.2).

De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale în timpul administrării concomitente a unor medicamente cu potențial nefrototoxic, indiferent de starea preexistentă a funcției renale a pacientului (vezi pct. 4.5).

Schema terapeutică de administrare a dozelor de Daptomicină MIP la pacienții copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Obezitate

La subiecții obezi cu indice al masei corporale (IMC) > 40 kg/m² dar cu clearance al creatininei > 70 ml/min., ASC_{0-∞} pentru daptomicină a fost semnificativ crescută (în medie cu 42% mai mare) comparativ cu controalele corespondente ale pacienților non-obezi. Există informații limitate privind siguranța și eficacitatea daptomicinei la pacienții cu obezitate de grad crescut, prin urmare se recomandă prudență. Cu toate acestea, nu există în prezent nicio dovadă că este necesară o scădere a dozei (a se vedea pct. 5.2).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea Daptomicinei pe calea citocromului P450 (CYP450) este redusă sau absentă. Este puțin probabil ca daptomicina să inhibe sau să inducă metabolizarea medicamentelor în citocromul P450.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile daptomicină cu aztreonam, tobramicină, warfarină și probenecid.

Daptomicina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii warfarinei sau probenecidului, și nici aceste medicamente nu au modificat farmacocinetica daptomicinei. Farmacocinetica daptomicinei nu a fost modificată semnificativ de către aztreonam.

Deși au fost observate mici modificări ale farmacocineticii daptomicinei și tobramicinei în timpul administrării concomitente prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, utilizând o doză de daptomicină de 2 mg/kg corp, modificările nu au avut semnificație statistică. Interacțiunea dintre daptomicină și tobramicină pentru o doză aprobată de daptomicină, nu este cunoscută. La administrarea Daptomicină MIP împreună cu tobramicină este nevoie de atenție.

Experiența privind administrarea daptomicină împreună cu warfarină este limitată. Nu au fost efectuate studii privind administrarea daptomicină împreună cu anticoagulante altele decât warfarină. Activitatea anticoagulantelor la pacienți cărora li se administrează Daptomicină MIP și warfarină trebuie monitorizată în primele câteva zile după începerea tratamentului cu Daptomicină MIP.

Există experiență limitată privind administrarea concomitentă a daptomicinei cu alte medicamente care pot declanșa miopatia (de exemplu inhibitori ai HMG-CoA reductazei). Cu toate acestea, s-au produs unele cazuri de creșteri pronunțate ale valorilor CPK și cazuri de rabdomioliză la pacienții adulți care au utilizat unul din aceste medicamente în același timp cu daptomicină. Se recomandă ca alte medicamente asociate cu miopatia să fie, dacă este posibil, întrerupte temporar în timpul tratamentului cu Daptomicină MIP, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente sunt mai mari decât riscurile. Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, valorile CPK trebuie determinate mai des de o dată pe săptămână, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se detecta orice semne sau simptome care pot reprezenta miopatia. Vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.3.

Daptomicina se elimină, în principal, prin filtrare renală și astfel nivelurile plasmatice pot fi crescute în timpul administrării concomitente cu alte medicamente care scad filtrarea renală (de exemplu AINS și inhibitorii de COX-2). De asemenea, există un potențial de apariție a unei interacțiuni farmacodinamice în timpul administrării concomitente datorită efectelor renale aditive. Astfel, se recomandă prudență atunci când daptomicina este administrată concomitent cu orice alt medicament despre care se știe că reduce filtrarea renală.

În timpul supravegherii post-autorizare, au fost raportate cazuri de interferență între daptomicină și anumiți reactivi utilizați în unele teste pentru determinarea timpului de protrombină/raportului normalizat internațional (TP/INR). Această interferență a condus la o falsă prelungire a TP și o aparentă creștere a INR. În cazul în care se observă anomalii inexplicabile ale TP/INR la pacienții care utilizează daptomicină, trebuie avută în vedere o eventuală interacțiune *in vitro* cu reactivii de laborator ai testului respectiv. Posibilitatea unor rezultate greșite poate fi minimizată prin recoltarea probelor pentru testarea TP sau INR cât mai aproape de momentul în care concentrațiile plasmatice ale daptomicinei sunt minime (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea daptomicină la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (a se vedea pct. 5.3).

Daptomicină MIP nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar, de exemplu numai atunci când beneficiile așteptate depășesc riscurile posibile.

Alăptarea

Într-un singur studiu de caz la om daptomicina a fost administrată zilnic intravenos pentru 28 de zile unei mame care alăpta, la o doză de 500 mg/zi, fiind recoltate mostre de lapte de la pacientă într-un interval de timp de 24 de ore în ziua 27. Cea mai mare concentrație de daptomicină măsurată în laptele matern a fost de 0,045 µg/ml, adică o concentrație scăzută. În consecință până la acumularea unei experiențe mai ample, alăptarea trebuie întreruptă când se administrează Daptomicină MIP femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea pentru daptomicină. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (a se vedea pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza reacțiilor adverse la medicament raportate, se presupune că Daptomicină MIP este puțin probabil să producă un efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, 2011 subiecți adulți au primit daptomicină. În cadrul acestor studii 1221 subiecți au primit o doză zilnică de 4 mg/kg corp, din care 1108 au fost pacienți și 113 voluntari sănătoși; 460 subiecți au primit o doză zilnică de 6 mg/kg corp, din care 304 au fost pacienți și 156 voluntari sănătoși. În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți, 372 pacienți au primit daptomicină, dintre care 61 au primit o doză unică și 311 au urmat o schemă terapeutică pentru cSSTI sau BSA (doze zilnice cuprinse între 4 mg/kg corp și 12 mg/kg corp). Reacțiile adverse (respectiv cele considerate de investigator a fi posibile, probabile sau în mod clar asociate medicamentului) au fost raportate la frecvențe asemănătoare pentru daptomicină și schemele de tratament comparate.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (reacții frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)) sunt: infecții fungice, infecție a căilor urinare, infecție cu *Candida*, anemie, anxietate, insomnie, amețeală, cefalee, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, durere gastrointestinală și dureri abdominale, greață, vărsături, constipație, diaree, flatulență, balonare și distensie abdominală, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) sau fosfatazei alcaline (FAL)), erupție cutanată tranzitorie, prurit, durere la nivelul membrelor, valori crescute ale creatin fosfokinazei serice (CPK), reacții la locul de perfuzare, febră, astenie.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent, dar mai grave, includ reacții de hipersensibilitate, pneumonie eozinofilică (ocazional prezentându-se sub formă de pneumonie focală), reacții adverse induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), angioedem și rabdomioliză.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse s-au raportat în timpul tratamentului și în timpul urmăririi, cu frecvențe care corespund la foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$

și < 1/100); rare ($\geq 1/10000$ și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse provenite din studii clinice și din raportări de după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Infecții micotice, infecția tractului urinar, infecție cu <i>Candida</i> Fungemie Diaree asociată cu <i>Clostridioides difficile</i> **
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Rare:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Anemie Trombocitemie, eozinofilie, raport internațional normalizat (INR) crescut, leucocitoză Timp de protrombină prelungit (TP) Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Hipersensibilitate**, manifestată prin raportări spontane izolate, care cuprind și nu se limitează la angioedem, eozinofilie pulmonară, senzație de tumefiere orofaringiană, anafilaxie**, reacții la locul de perfuzare care cuprind următoarele simptome: tahicardie, respirație șuierătoare, febră, rigiditate, eritem sistemic, vertij, sincopă și gust metalic
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Apetit alimentar scăzut, hiperglicemie, dezechilibru electrolitic
Tulburări psihice	<i>Frecvente:</i>	Anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Amețeală, cefalee Parestezie, tulburări de gust, tremor, iritație oculară Neuropatie periferică**
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij
Tulburări cardiace	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Tahicardie supraventriculară, extrasistole
Tulburări vasculare	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Pneumonie eozinofilică ¹ **, tuse
Tulburări gastrointestinale	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Durere gastrointestinală și abdominală, greață, vărsături, constipație, diaree, flatulență, umflare și distensie abdominală Dispepsie, glosită
Tulburări hepatobiliare	<i>Frecvente:</i> <i>Rare:</i>	Valori anormale ale testelor funcției hepatice ² [alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST) sau fosfatază alcalină (ALP) crescute] Icter

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Erupție cutanată tranzitorie, prurit Urticarie Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacție adversă indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)**, erupție cutanată tranzitorie veziculobuloasă cu sau fără afectarea mucoaselor sau membranelor (SSJ sau NET)**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Durere la nivelul membrelor, valoare crescută a creatin fosfokinazei serice (CPK) ² Miozită, mioglobină crescută, slăbiciune musculară, durere musculară, artralgie, lactatdehidrogenază serică (LDH) crescută, crampe musculare Rabdomioliză ^{3**}
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Afectare renală, include insuficiență renală și blocaj renal, valoare crescută a creatininei serice Nefrită tubulointerstițială (NTI)**
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vaginită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Reacții la locul de administrare a perfuziei, febră, astenie Fatigabilitate, durere

* Pe baza raportărilor de după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de la o populație de dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea certă a frecvenței acestora care este, prin urmare, clasificată ca fiind necunoscută.

** Vezi pct. 4.4.

¹ În timp ce incidența exactă a pneumoniei eozinofilice asociată cu daptomicina este necunoscută, în prezent, rata raportărilor spontane este foarte redusă (< 1/10000).

² În unele cazuri de miopatie, care implică valori crescute ale CPK și simptome musculare, pacienții au prezentat și valori crescute ale transaminazelor. Este posibil ca aceste valori crescute ale transaminazelor să fie legate de efectele musculo-scheletice. Majoritatea valorilor crescute ale transaminazelor au fost asociate cu toxicitate de grad 1-3 și au dispărut la întreruperea tratamentului.

³ Când au fost disponibile informații clinice privind pacienții pentru a se putea exprima o opinie, aproximativ 50 % dintre cazuri au apărut la pacienți cu insuficiență renală preexistentă sau la pacienți cărora li s-au administrat medicații concomitente despre care se cunoaște că pot determina rabdomioliză.

Datele privind siguranța de administrare a daptomicinei prin injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute sunt derivate din două studii farmacocinetice la voluntari adulți sănătoși. Pe baza rezultatelor acestor studii, ambele metode de administrare a daptomicinei, injecția intravenoasă cu durată de 2 minute și perfuzia intravenoasă cu durată de 30 minute, au avut un profil de siguranță și tolerabilitate similar. Nu au existat diferențe semnificative de tolerabilitate locală sau cu privire la natura și frecvența reacțiilor adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj, se recomandă tratament de susținere. Daptomicina se elimină lent din organism prin hemodializă (aproximativ 15 % din doza administrată este eliminată în 4 ore) sau prin dializă peritoneală (aproximativ 11 % din doza administrată este eliminată în 48 de ore).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice pentru uz sistemic, Alte antibiotice, codul ATC: J01XX09

Mecanism de acțiune

Daptomicina este un lipopeptid ciclic natural activ exclusiv pe bacterii Gram pozitive.

Mecanismul de acțiune presupune legarea (în prezența ionilor de calciu) de membranele bacteriene ale celulelor atât în fază de creștere, cât și staționară, producând depolarizarea și ducând la o inhibare rapidă a sintezei proteinelor, ADN-ului și ARN-ului. Acest lucru duce la moartea celulelor bacteriene cu o liză neglijabilă a celulelor.

Relația FC/FD

Daptomicina prezintă *in vitro* și la modele animale *in vivo* o activitate bactericidă rapidă, dependentă de concentrație, împotriva organismelor Gram pozitiv. La modelele animale, ASC/CIM și C_{max}/CIM se corelează cu eficacitatea și distrugerea anticipată a bacteriilor *in vivo* la doze unice echivalente dozelor la adult de 4 mg/kg și 6 mg/kg o dată pe zi.

Mecanisme de rezistență

Tulpinile cu sensibilitate scăzută la daptomicină au fost raportate îndeosebi în timpul tratamentului pacienților cu infecții greu tratabile și/sau după administrarea pe perioade îndelungate de timp. În special la pacienți infectați cu *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* sau *Enterococcus faecium*, inclusiv pacienți cu bacteriemie, au fost raportate eșecuri terapeutice, care au fost asociate cu selecția unor organisme cu sensibilitate redusă sau rezistență francă la daptomicină.

Mecanismul(e) de rezistență la daptomicină nu este (sunt) complet înțeles(e).

Valorile critice

Valorile critice ale concentrației inhibitorii minime (CIM) stabilite de Comisia Europeană privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru stafilococi și streptococi (cu excepția *S. pneumoniae*) sunt: sensibilitate ≤ 1 mg/l și rezistență > 1 mg/l.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței poate varia în spațiu și timp la speciile selectate și sunt necesare informații locale referitoare la rezistență, în special când se tratează infecții severe. În funcție de caz, trebuie solicitată consultanță de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței are o valoare care face ca utilizarea medicamentului pentru cel puțin unele tipuri de infecții să fie discutabilă.

Specii sensibile în mod frecvent
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Stafilococi coagulazo-negativ

<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococi de grupa G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Germei inerent rezistenți
Germei Gram negativi

* denotă specia împotriva căreia se consideră că activitatea a fost demonstrată în mod satisfăcător în cadrul studiilor clinice.

Eficacitate clinică la adulți

În două studii clinice la adulți pentru infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate, 36 % din pacienți tratați cu daptomicină au îndeplinit criteriile privind sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS). Cel mai frecvent tip de infecție tratată a fost infecția plăgilor (38 % din pacienți), în timp ce 21 % au avut abcese majore. Aceste limitări ale populației de pacienți tratate trebuie avute în vedere atunci când se va decide utilizarea Daptomicină MIP.

Într-un studiu controlat, randomizat, cu design deschis care a inclus 235 pacienți adulți cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (adică cel puțin o cultură pozitivă din sânge cu *Staphylococcus aureus* înainte de a primi prima doză), 19 din cei 120 pacienți tratați cu daptomicină au întrunit criteriile pentru EID. Dintre acești 19 pacienți, 11 au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* metilicilin-sensibil și 8 cu *Staphylococcus aureus* metilicilin-rezistent. Procentele de succes la pacienții cu EID sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Populație	Daptomicină	Comparator	Diferențe ale succesului
	n/N (%)	n/N (%)	Procente (În 95 %)
Populație ITT (intenție de tratament)			
EID	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Populație PP (per protocol)			
EID	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

Eșecul tratamentului datorită infecțiilor persistente sau recurente cu *Staphylococcus aureus* a fost observat la 19/120 (15,8 %) pacienți tratați cu daptomicină, 9/53 (16,7 %) pacienți tratați cu vancomicină și 2/62 (3,2 %) pacienți tratați cu o penicilină de semi-sinteză anti-stafilococică. Dintre aceste eșecuri, șase pacienți tratați cu daptomicină și un pacient tratat cu vancomicină au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* care a determinat o creștere a CIM a daptomicinei în timpul sau după tratament (vezi mai sus „Mecanisme de rezistență”). Majoritatea pacienților la care tratamentul a eșuat datorită infecției persistente sau recurente cu *Staphylococcus aureus* au avut infecții profunde și nu li s-a efectuat intervenția chirurgicală necesară.

Eficacitate clinică la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea daptomicinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (Studiul DAP-PEDS-07-03) cu cSSTI cauzat de agenți patogeni Gram pozitivi. Pacienții au fost înrolați treptat în grupe bine definite de vârstă și li s-au administrat doze în funcție de vârstă, o dată pe zi, timp de până la 14 zile, după cum urmează:

- Grupa de vârstă 1 (n=113): 12 până la 17 ani, tratați cu daptomicină în doze de 5 mg/kg sau comparatorul reprezentat de îngrijire medicală standard (standard-of-care comparator (SOC));
- Grupa de vârstă 2 (n=113): 7 până la 11 ani, tratați cu daptomicină în doze de 7 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 3 (n=125): 2 până la 6 ani, tratați cu daptomicină în doze de 9 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 4 (n=45): 1 până la < 2 ani, tratați cu daptomicină în doze de 10 mg/kg sau SOC;

Criteriul principal al Studiului DAP-PEDS-07-03 a fost evaluarea siguranței tratamentului. Criteriile secundare au inclus o evaluare a eficacității dozelor de daptomicină administrată intravenos în funcție de vârstă în comparație cu tratamentul standard de îngrijire. Criteriul principal final de evaluare a

eficacității a fost rezultatul clinic definit de sponsor la testarea tratamentului (test-of-cure, TOC), care a fost definit de un director medical în sistem „orb”. Un total de 389 subiecți au fost tratați în studiu, incluzând 256 subiecți cărora li s-a administrat daptomicină și 133 subiecți care au primit îngrijire medicală standard. La toate grupele de pacienți, ratele succesului clinic au fost comparabile între brațele de tratament în care s-a administrat daptomicină și SOC, susținând analiza primară a eficacității la populația ITT.

Rezumatul rezultatului clinic definit de sponsor la TOC:

	Succes clinic pentru cSSTI la copii și adolescenți		
	Daptomicină n/N (%)	Comparator n/N (%)	% diferență
Intenție de tratare	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Intenție de tratare modificată	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Evaluabil clinic	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Evaluabil microbiologic (EM)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Rata de răspuns terapeutic global a fost, de asemenea, similară pentru brațele de tratament în care s-a administrat daptomicină și SOC pentru infecțiile cauzate de MRSA, MSSA și *Streptococcus pyogenes* (vezi tabelul de mai jos; populație EM); în rândul acestor agenți patogeni frecvent întâlniți, ratele de răspuns au fost > 94% pentru ambele brațe de tratament

Rezumatul răspunsului terapeutic global după tipul de agent patogen la momentul inițial (populație EM):

Agent patogen	Rata succesului global pentru cSSTI la copii și adolescenți ^a n/N (%)	
	Daptomicină	Comparator
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Subiecții care au obținut succes clinic (Răspuns clinic „Vindecare” sau „Ameliorare”) și succes microbiologic (răspuns la nivelul agentului patogen de „Eradicat” sau „Presupus eradicat”) sunt clasificați ca succes terapeutic general.

Siguranța și eficacitatea daptomicinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (Studiul DAP-PEDBAC-11-02) cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus*. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 în următoarele grupe de vârstă și li s-au administrat doze în funcție de vârstă, o dată pe zi, timp de până la 42 zile, după cum urmează:

- Grupa de vârstă 1 (n=21): 12 până la 17 ani, tratați cu daptomicină în doze de 7 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 2 (n=28): 7 până la 11 ani, tratați cu daptomicină în doze de 9 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 3 (n=32): 1 până la 6 ani, tratați cu daptomicină în doze de 12 mg/kg sau SOC;

Criteriul principal al Studiului DAP-PEDBAC-11-02 a fost evaluarea siguranței administrării intravenoase cu daptomicină versus antibiotice SOC. Criteriile secundare au inclus: rezultatul clinic bazat pe evaluarea răspunsului clinic, realizată de evaluator în „orb” (succes [tratament, ameliorat], eșec, sau care nu poate fi evaluat) la vizita TOC; și răspuns microbiologic (succes, eșec; sau care nu poate fi evaluat) bazat pe evaluarea agentului patogen la momentul inițial la TOC.

Un total de 81 subiecți au fost tratați în studiu, incluzând 55 subiecți cărora li s-a administrat daptomicină și 26 subiecți care au primit îngrijire medicală standard. Niciun pacient cu vârsta cuprinsă între 1 până la <2 ani nu a fost înrolat în studiu. La toate grupele de pacienți, ratele succesului clinic au fost comparabile între brațele de tratament la care s-a administrat daptomicină și SOC.

Rezumatul rezultatului clinic definit de evaluator în „orb” la TOC

	Succes clinic pentru BSA la copii și adolescenți		
	Daptomicină n/N (%)	Comparator n/N (%)	% diferență
Intenție de tratare modificată (ITM)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Intenție de tratare modificată microbiologic (ITMm)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Evaluabil clinic	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Rezumatul microbiologic la TOC pentru brațele de tratament în care s-a administrat daptomicină sau SOC pentru infecții cauzate de MRSA și MSSA sunt prezentate în tabelul de mai jos (populația ITMm):

Agent patogen	Rata succesului microbiologic pentru BSA la copii și adolescenți a n/N (%)	
	Daptomicină	Comparator
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica daptomicinei este, în general, liniară și independentă de timp la doze de 4 până la 12 mg/kg administrate ca doză zilnică unică prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 minute timp de maxim 14 zile la voluntari adulți sănătoși. Concentrațiile în starea de echilibru sunt obținute la a treia doză zilnică.

Daptomicina administrată sub formă de injecție intravenoasă timp de 2 minute a prezentat, de asemenea, o farmacocinetică proporțională cu doza în intervalul de doză terapeutic aprobat de 4 până la 6 mg/kg. O expunere comparabilă (ASC și C_{max}) a fost demonstrată la subiecți adulți sănătoși în urma administrării de daptomicină sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 minute sau sub formă de injecție intravenoasă timp de 2 minute.

Studiile la animale au arătat că daptomicina nu este absorbită într-o măsură semnificativă în urma administrării orale.

Distribuție:

Volumul de distribuție al daptomicinei în starea de echilibru la subiecți adulți sănătoși a fost de aproximativ 0,1 l/kg și independent de doză. Studiile privind distribuția în țesuturi la șobolan au arătat că daptomicina pare să traverseze într-o proporție minimă bariera hemato-encefalică și bariera placentară în urma unor doze unice și multiple.

Daptomicina se leagă reversibil de proteinele plasmatice umane într-un mod independent de concentrație. La voluntarii adulți sănătoși și la pacienții adulți tratați cu daptomicină, legarea proteică a fost, în medie, de aproximativ 90 % incluzând subiecții cu insuficiență renală

Metabolizare

În studiile *in vitro*, daptomicina nu a fost metabolizată de microzomii hepatici umani. Studiile *in vitro* cu hepatocite umane indică faptul că daptomicina nu inhibă sau nu induce activitatea următoarelor izoforme ale citocromului uman P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Este improbabil ca daptomicina să inhibe sau să inducă metabolismul medicamentelor metabolizate de sistemul P450.

După perfuzarea ^{14}C -daptomicinei marcată radioactiv la adulți sănătoși, radioactivitatea plasmatică a fost similară concentrației determinate prin evaluare microbiologică. Metaboliți inactivi au fost detectați în urină, așa cum s-a determinat prin diferența dintre concentrațiile radioactive totale și concentrațiile microbiologic active. Într-un studiu separat, nu au fost observați metaboliți în plasmă și au fost detectate în urină cantități minore din trei metaboliți obținuți prin oxidare și un compus neidentificat. Nu a fost identificat locul metabolizării.

Eliminare

Daptomicina este excretată, în principal, pe cale renală. Administrarea concomitentă de probenecid și daptomicină nu are nici un efect asupra farmacocineticii daptomicinei la om, sugerând o secreție tubulară a daptomicinei minimă spre inactivă.

În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al daptomicinei este de aproximativ 7 până la 9 ml/oră/kg, iar clearance-ul renal este de 4 până la 7 ml/oră/kg.

Într-un studiu de echilibru al maselor utilizând substanțe marcate radioactiv, 78 % din doza administrată a fost regăsită în urină pe baza radioactivității totale, în timp ce recuperarea urinară a daptomicinei nemodificate a fost de aproximativ 50 % din doză. Aproximativ 5 % din substanțele marcate radioactiv administrate s-au excretat în fecale.

Populații speciale

Vârstnici

În urma administrării intravenoase a unei doze unice de 4 mg/kg de daptomicină într-o perioadă de 30 de minute, clearance-ul mediu total al daptomicinei a fost mai mic cu aproximativ 35 %, iar media $ASC_{0-\infty}$ a fost mai mare cu aproximativ 58 % la pacienți vârstnici (≥ 75 de ani) în comparație cu subiecții tineri, sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 30 de ani). Nu există diferențe privind C_{max} . Diferențele observate sunt, cel mai probabil, determinate de scăderea normală a funcției renale observate la populația geriatrică

Nu este necesară ajustarea dozei doar pe baza vârstei. Cu toate acestea, funcția renală trebuie evaluată, iar doza trebuie redusă dacă există semne de insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți (vârstă cuprinsă între 1 până la 17 ani)

Farmacocinetica daptomicinei a fost evaluată la subiecți copii și adolescenți în 3 studii farmacocinetice cu doze unice. După administrarea unei doze unice de 4 mg/kg de daptomicină, clearanceul total normalizat al daptomicinei în funcție de greutate și timpul de înjumătățire, la adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu infecție cu germeni Gram pozitivi a fost similar cu cel de la adulți. După o doză unică de 4 mg/kg de daptomicină, clearance-ul total al daptomicinei la copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani cu infecție cu germeni Gram pozitivi a fost mai mare decât cel de la adolescenți, în timp ce timpul de înjumătățire a fost mai scurt. După o doză unică de 4, 8 sau 10 mg/kg de daptomicină, clearance-ul total și timpul de înjumătățire ale daptomicinei la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani a fost similar la doze diferite; clearance-ul total a fost mai mare iar timpul de înjumătățire a fost mai scurt decât la adolescenți. După administrarea unei doze unice de 6 mg/kg de daptomicină, clearance-ul și timpul de înjumătățire ale daptomicinei la copii cu vârsta cuprinsă între 13 și 24 luni au fost similare cu cele de la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani cărora li s-a administrat o doză unică de 4-10 mg/kg. Rezultatele acestor studii arată că expunerea (ASC) la pacienții copii și adolescenți pe tot intervalul de doze sunt în general mai mici decât cele de la adulți la doze comparabile.

Pacienți copii și adolescenți cu cSSTI

Un studiu clinic de fază 4 (DAP-PEDS-07-03) a fost efectuat pentru a evalua siguranța, eficacitatea și proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu cSSTI produs de germeni Gram pozitivi. Proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei la pacienții din acest studiu sunt sumarizate în Tabelul 2. După administrarea unor doze multiple, expunerea la daptomicină a fost similară în rândul diferitelor grupe de vârste după ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală și vârstă. Expunerile plasmatice obținute cu aceste doze au fost conform celor obținute în studiul la adulți cu cSSTI (după administrarea a 4 mg/kg o dată pe zi, la adulți).

Tabelul 2: Proprietăți farmacocinetice medii ale daptomicinei la pacienți copii și adolescenți cu cSSTI (vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) din studiul DAP-PEDS-07-03

Interval de vârstă	12-17 ani (N=6)	7-11 ani (N=2) ^a	2-6 ani (N=7)	1 până la <2 ani (N=30) ^b
Doză	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Durata perfuziei	30 minute	30 minute	60 minute	60 minute
ASC _{0-24hr} (μg×oră/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
t _{1/2} aparent oră	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/G (ml/oră/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Valorile parametrilor farmacocinetici estimate printr-o analiză noncompartimentală

^aValori individuale raportate întrucât doar doi pacienți din acest grup de vârste au furnizat probe pentru a permite analiza farmacocinetică; ASC, t_{1/2} aparent și Cl/G au fost determinate doar pentru unul din cei doi pacienți

^b Analiza farmacocinetică efectuată ținând cont de profilul farmacocinetic obținut cu rezultate cumulate pe baza concentrațiilor medii din rândul subiecților, la fiecare perioadă de timp stabilită

Pacienți cu BSA

Un studiu de fază 4 (DAP-PEDBAC-11-02) a fost efectuat pentru a evalua siguranța, eficacitatea și proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, inclusiv) cu BSA. Proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei ale pacienților din acest studiu sunt sumarizate în Tabelul 3. După administrarea unor doze multiple, expunerea la daptomicină a fost similară în rândul diferitelor grupe de vârstă după ajustarea dozei în funcție de greutate corporală și vârstă. Expunerile plasmatice obținute cu aceste doze au fost conform celor obținute în studiul la adulți cu BSA (după administrarea a 6 mg/kg o dată pe zi la adulți).

Tabelul 3: Proprietăți farmacocinetice medii ale daptomicinei la pacienți copii și adolescenți cu cSSTI (vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) din studiul DAP-PEDBAC-11-02

Interval de vârstă	12-17 ani (N=13)	7-11 ani (N=19)	1 până la 6 ani (N=19)*
Doză	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Durata perfuziei	30 minute	30 minute	60 minute
ASC _{0-24hr} (μg×oră/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
t _{1/2} aparent (oră)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/G (ml/oră/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Valorile estimate ale parametrilor farmacocinetici folosind abordarea modelelor farmacocinetice cu probe rar colectate de la pacienții din studiu.

*Valoarea medie (deviația standard) calculată pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 până la 6 ani, deoarece niciun pacient cu vârsta cuprinsă între 1 până la <2 ani nu a fost înrolat în studiu. Simularea efectuată utilizând un model de studiu farmacocinetic populațional a demonstrat faptul că valorile ASC (aria de sub curba concentrație-timp la starea de echilibru) pentru daptomicina administrată în doză de 12 mg/kg o dată pe zi, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 până la <2 ani, sunt comparabile cu cele obținute la pacienți adulți cărora li s-a administrat 6 mg/kg o dată pe zi.

Obezitate

Comparativ cu subiecții non-obezi, expunerea sistemică la daptomicină măsurată prin determinarea ASC a fost mai mare cu aproximativ 28 % la subiecții moderat obezi (Indice al masei corporale de 25-40 kg/m²) și cu 42 % mai mare la subiecții extrem de obezi (Indice al masei corporale de > 40 kg/m²). Cu toate acestea, nu se consideră necesară o ajustare a dozei doar pe baza obezitității.

Sex

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic legate de sex în farmacocinetica daptomicinei.

Rasă

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica daptomicinei la subiecții de rasă neagră sau subiecții japonezi comparativ cu subiecții de rasă caucaziană.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de 4 mg/kg sau de 6 mg/kg daptomicină, administrată intravenos, pe o perioadă de 30 minute subiecților adulți cu diverse grade de insuficiență renală, clearance-ul (CL) total al daptomicinei a scăzut și expunerea sistemică (ASC) a crescut pe măsură ce funcția renală (clearance-ul creatininei) a scăzut.

Pe baza datelor și modelului farmacocinetice, ASC a daptomicinei, pe durata primei zile de administrare a unei doze de 6 mg/kg la pacienți adulți cu HD sau DPAC, a fost de 2 ori mai mare decât cea observată la pacienți adulți cu funcție renală normală cărora li s-a administrat aceeași doză. În a doua zi de la administrarea unei doze de 6 mg/kg pacienților adulți cu HD și DPAC, ASC a daptomicinei a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare decât cea observată după a doua doză de 6 mg/kg la pacienți adulți cu funcție renală normală. În acest context, se recomandă ca pacienților adulți cu HD sau DPAC să li se administreze daptomicină o dată la 48 ore, la doza recomandată pentru tipul de infecție tratat (vezi pct. 4.2).

La pacienți copii și adolescenți, schema terapeutică de administrare a dozelor de daptomicină nu a fost stabilită

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica daptomicinei nu se modifică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea insuficienței hepatice Child-Pugh clasa B) în comparație cu voluntarii sănătoși de sex, vârstă și greutate corespunzătoare în urma administrării unei doze unice de 4 mg/kg. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea daptomicinei pacienților cu insuficiență hepatică moderată.

Farmacocinetica daptomicinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C) nu a fost evaluată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea daptomicinei a fost asociată cu modificări degenerative/regenerative minime până la ușoare ale musculaturii scheletice la șobolan și câine. Modificările microscopice la nivelul mușchiului scheletic au fost minime (aproximativ 0,05 % miofibre afectate) și dozele mari au fost însoțite de creșteri ale CPK. Nu s-a observat fibroză sau rabdomioliză. În funcție de durata studiului, toate efectele musculare, incluzând modificările microscopice, au fost complet reversibile în 1-3 luni după întreruperea administrării. Nu s-au observat modificări funcționale sau patologice ale musculaturii netede sau cardiace.

Concentrația cea mai mică cu efecte observabile (lowest observable effect level = LOEL) de miopatie la șobolani și câini a apărut la niveluri de expunere de 0,8 până la 2,3 ori concentrațiile terapeutice la om, la pacienții cu funcție renală normală cărora li s-a administrat 6 mg/kg (perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute). Deoarece farmacocinetica (vezi pct. 5.2) este comparabilă, marjele de siguranță pentru ambele moduri de administrare sunt foarte asemănătoare.

Un studiu efectuat la câini a demonstrat că miopatia scheletică a fost redusă prin administrarea o dată pe zi comparativ cu administrarea fracționată a aceleiași doze totale zilnice, sugerând că efectele miopatie la animale au fost, în primul rând, asociate cu timpul dintre administrări.

S-au observat efecte asupra nervilor periferici la doze mai mari decât cele asociate cu efectele asupra musculaturii scheletice la șobolani și câini adulți și acestea au fost dependente, în primul rând, de C_{max} plasmatică. Modificările nervilor periferici s-au caracterizat printr-o degenerare axonală minimă până la ușoară și au fost însoțite frecvent de modificări funcționale. Reversibilitatea efectelor microscopice și a celor funcționale a fost completă în 6 luni de la ultima doză. Marjele de siguranță pentru reacțiile asupra nervilor periferici la șobolani și la câini sunt de 8 ori și, respectiv 6 ori mai mari pe baza comparației valorilor C_{max} la concentrația fără efecte observate (NOEL) cu C_{max} obținută prin

administrarea a 6 mg/kg prin perfuzie intravenoasă de 30 minute o dată pe zi la pacienții cu funcție renală normală.

Datele obținute din studiile *in vitro* și din unele studii *in vivo* destinate investigării mecanismului miotoxicității daptomicinei indică faptul că ținta toxicității daptomicinei este membrana plasmatică a celulelor musculare scheletice diferențiate, cu contracție spontană. Componenta celulară specifică de suprafață direct afectată nu a fost identificată. S-a observat, de asemenea, pierderea/deteriorarea mitocondrială; totuși, sunt necunoscute rolul și însemnătatea acestei concluzii în patologia generală. Aceasta concluzie nu a fost asociată cu niciun efect asupra contracției musculare.

Spre deosebire de câinii adulți, câinii tineri au părut mai sensibili la leziunile nervilor periferici comparativ cu miopatia scheletică. Câinii tineri au dezvoltat leziuni ale nervilor periferici și ale nervilor spinali la doze mai mici decât cele asociate cu toxicitatea musculară scheletică.

La puii nou-născuți de câine, daptomicina a determinat semne clinice accentuate de spasme musculare, rigiditate musculară la nivelul membrelor și afectarea capacității funcționale a membrelor, ceea ce a dus la scădere în greutate și scăderea condiției generale a organismului, la administrarea de doze de ≥ 50 mg/kg și zi, și a necesitat o întrerupere prematură a tratamentului la aceste grupe de dozare. La administrarea de doze mai mici (25 mg/kg și zi), au fost observate semne clinice ușoare și reversibile de spasme musculare și un incident de rigiditate musculară, fără efecte asupra greutății corporale. Nu a existat nicio corelație histopatologică între sistemul nervos periferic și central, sau la nivelul mușchilor scheletici, indiferent de doză, și, prin urmare, mecanismul și semnificația clinică a reacțiilor adverse sunt necunoscute.

Analize ale toxicității asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte asupra fertilității, dezvoltării embriofetale sau postnatale. Cu toate acestea, daptomicina poate traversa placenta la femelele de șobolan gestante (vezi pct. 5.2). Nu a fost studiată excreția daptomicinei în laptele animalelor care alăptează.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate pe termen lung la rozătoare. Daptomicina nu a avut efecte mutagene sau clastogene într-o serie de teste de genotoxicitate *in vivo* și *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție de hidroxid de sodiu 5 N (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Medicamentul nu este compatibil din punct de vedere fizic sau chimic cu soluțiile care conțin glucoză. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite din flacon a fost demonstrată până la 12 ore la 25°C și până la 48 de ore la 2 °C – 8 °C. Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate în pungile de perfuzie este stabilită la 12 ore la 25°C sau 24 de ore la 2°C – 8°C.

Pentru injecția intravenoasă cu durata de 2 minute, timpul de păstrare al soluției reconstituite din flacon (vezi pct. 6.6) la 25°C nu trebuie să depășească 12 ore (sau 48 la 2 °C – 8 °C).

Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C decât dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate în pungile de perfuzie este stabilită la 12 ore la 25°C sau 24 de ore la 2°C – 8°C.

Pentru perfuzia intravenoasă cu durata de 30 minute, timpul de păstrare combinat (soluția reconstituită din flacon și soluția diluată din punga de perfuzie; vezi pct. 6.6) la 25°C nu trebuie să depășească 12 ore (sau 24 ore la 2 °C – 8 °C).

Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, decât dacă reconstituirea/diluarea elimină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabil

Flacoane pentru o singură utilizare din sticlă transparentă de tip I, de 15 ml, cu dopuri gri din cauciuc bromobutlic și sisteme de închidere din aluminiu cu capace detașabile din plastic de culoare galbenă.

Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabil

Flacoane pentru o singură utilizare din sticlă transparentă de tip I, de 15 ml, cu dopuri gri din cauciuc bromobutlic și sisteme de închidere din aluminiu cu capace detașabile din plastic de culoare galbenă.

Disponibil în ambalaje cu câte 1 flacon sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

La adulți, daptomicina poate fi administrată intravenos sub formă de perfuzie în decurs de 30 sau 60 minute sau sub formă de injecție în decurs de 2 minute. Daptomicina nu trebuie administrată sub formă de injecție în decurs de 2 minute la pacienții copii și adolescenți. Pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani trebuie să li se administreze daptomicina sub formă de perfuzie în decurs de 30 minute. La pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 7 ani, cărora li se administrează o doză de daptomicină de 9-12 mg/kg, aceasta trebuie administrată în decurs de 60 minute (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pentru prepararea soluției perfuzabile este necesar un pas de diluare suplimentar detaliat mai jos.

Daptomicină MIP administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 sau 60 minute

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabil

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru perfuzie se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru a prepara Daptomicină MIP pentru perfuzie intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea sau diluarea liofilizatului Daptomicină MIP.

Pentru reconstituire:

1. Capacul detașabil din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre pereții flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată atent, pentru a fi siguri că medicamentul este în soluție, și inspectată vizual pentru absența particulelor înaintea utilizării. Culoarea soluțiilor reconstituite de Daptomicină MIP variază de la galben deschis la maro deschis.
5. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată cu clorură de sodiu sau 9 mg/ml (0,9%) (volum obișnuit 50 ml).

Pentru diluare:

1. Extrageți lent lichidul reconstituit corespunzător (50 mg daptomicină/ml) din flacon utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic și răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția corespunzătoare din flaconul răsturnat.
2. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
3. Transferați doza reconstituită corespunzătoare în 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
4. Soluția reconstituită și diluată trebuie apoi perfuzată intravenos timp de 30 sau 60 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabil

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru perfuzie se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru a prepara Daptomicină MIP pentru perfuzie intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea sau diluarea liofilizatului Daptomicină MIP.

Pentru reconstituire:

1. Capacul detașabil din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic

- sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
 3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
 4. Soluția reconstituită trebuie verificată atent, pentru a fi siguri că medicamentul este în soluție, și inspectată vizual pentru absența particulelor înaintea utilizării. Culoarea soluțiilor reconstituite de Daptomicină MIP variază de la galben deschis la maro deschis.
 5. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată cu clorură de sodiu sau 9 mg/ml (0,9%) (volum obișnuit 50 ml).

Pentru diluare:

1. Extrageți lent lichidul reconstituit corespunzător (50 mg daptomicină/ml) din flacon utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic și răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon pentru a extrage soluția în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul corpului seringii pentru a extrage complet soluția corespunzătoare din flaconul răsturnat.
2. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
3. Transferați doza reconstituită corespunzătoare în 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
4. Soluția reconstituită și diluată trebuie apoi perfuzată intravenos timp de 30 sau 60 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Următoarele medicamente au fost demonstrate ca fiind compatibile atunci când sunt adăugate la soluțiile perfuzabile care conțin Daptomicină MIP: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicină, fluconazol, levofloxacin, dopamină, heparină și lidocaină.

Daptomicină MIP administrat sub formă de injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute (numai la pacienți adulți)

Nu trebuie să se utilizeze apă pentru reconstituirea Daptomicină MIP pentru injecție intravenoasă. Daptomicină MIP trebuie reconstituit doar cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabil

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină MIP 350 mg pulbere pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru a prepara Daptomicină MIP pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Daptomicină MIP.

1. Capacul detașabil din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.

2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a fi siguri de absența particulelor înaintea utilizării. Culoarea soluțiilor reconstituite de Daptomicină MIP variază de la galben deschis la maro deschis.
5. Extrageți lent lichidul reconstituit (50 mg daptomicină/ml) din flacon, utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic.
6. Răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă nouă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon pentru a extrage soluția în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul corpului seringii pentru a extrage complet soluția din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul folosit cu un ac nou pentru administrarea injecției intravenoase.
8. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
9. Soluția reconstituită trebuie apoi injectată intravenos lent timp de 2 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabil

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină MIP 500 mg pulbere pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Pentru a prepara Daptomicină MIP pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni:

Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Daptomicină MIP.

1. Capacul detașabil din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată atent, pentru a fi siguri că medicamentul este în soluție, și inspectată vizual pentru absența particulelor înaintea utilizării. Culoarea soluțiilor reconstituite de Daptomicină MIP variază de la galben deschis la maro deschis.
5. Extrageți lent lichidul reconstituit (50 mg daptomicină/ml) din flacon, utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic.
6. Răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă nouă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon când extrageți soluția în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul corpului seringii pentru a extrage complet soluția din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul folosit cu un ac nou pentru administrarea injecției intravenoase.
8. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza necesară.
9. Soluția reconstituită trebuie apoi injectată intravenos lent timp de 2 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Flacoanele de Daptomicină MIP sunt numai pentru o singură utilizare.

Trebuie utilizate numai soluțiile clare, fără particule.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16035/2025/01-02
16036/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025