CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daptomycin Fosun Pharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej fiolce, tzn., że jest zasadniczo „wolny od sodu". Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Żółtawy do jasnobrązowego liofilizowany krążek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z zakażeniami skóry i tkanek miękkich z powikłaniami (ang. complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI);
- u pacjentów dorosłych 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 pacjentów dorosłych 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, produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma powinien być podawany w skojarzeniu z odpowiednimi środkami przeciwbakteryjnymi.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W badaniach klinicznych pacjentom podawano daptomycynę w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 30 minut. 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 Fosun Pharma 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 Fosun Pharma 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 Fosun Pharma 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 Fosun Pharma jest podawany dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6). Produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma nie należy podawać częściej niż raz na dobę.

Stężenie fosfokinazy kreatynowej (ang. creatine phosphokinase, CPK) 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), daptomycyna powinna być stosowana 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 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 stosowania i skuteczność zmodyfikowanych odstępów czasu pomiędzy dawkami nie były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia oparte są na danych farmakokinetycznych, w tym wynikach z badań i modeli farmakokinetycznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).
(2) Dorosłym pacjentom, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową 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 Fosun Pharma należy podawać po zakończeniu dializy w tym samym dniu, w którym wykonano dializę (patrz punkt 5.2).

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

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 w infuzji trwającej 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut	(1)
7 do 11 lat	7 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut		9 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut	
2 do 6 lat	9 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut	
1 do < 2 lat	10 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut	

cSSTI = zakażenie skóry i tkanek miękkich z powikłaniami; SAB = bakteriemia wywołana przez *S. aureus*;
(1) Minimalny czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Fosun Pharma u dzieci i młodzieży z SAB powinien być zgodny z zauważalnym ryzykiem powikłań u danego pacjenta. Czas trwania leczenia produktem leczniczym Daptomycin Fosun Pharma 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 Fosun Pharma 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 Fosun Pharma jest podawany dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6). Produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma nie należy podawać częściej niż raz na dobę.

Stężenie CPK 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 Fosun Pharma dzieciom w wieku poniżej 1 roku, ze względu na ryzyko możliwego wpływu na układ mięśniowy, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) układ nerwowy [obwodowy i (lub) ośrodkowy], co było obserwowane u psich noworodków (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania
U dorosłych produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma 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 Fosun Pharma 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 Fosun Pharma 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 sto

Ogólne
W przypadku zidentyfikowania ogniska zakażenia innego niż cSSTI lub RIE po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Daptomycin Fosun Pharma, 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 jej stosowanie i zastosować odpowiednie leczenie.

Zapalenie płuc
W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności daptomycyny w leczeniu zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma nie jest więc wskazane w leczeniu zapalenia płuc.

RIE wywołane 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 opornością prawdziwą na daptomycynę (patrz punkt 5.1).

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

Biegunka związana z Clostridioides difficile
Podczas stosowania daptomycyny zgłaszano występowanie biegunki związanej z *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* -associated diarrhoea, CDAD) (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono występowanieCDAD, 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 (ang. prothrombin time, PT) oraz zwiększoną wartość współczynnika znormalizowanego międzynarodowego (ang. prothrombin time, 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 CPK (izoenzym mięśniowy MM) w osoczu, w powiązaniu z bólami i (lub) osłabieniem mięśni oraz przypadkami zapalenia mięśni, mioglobinemii i rabdomiolizy (patrz również 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 produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 stosowania produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma, 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 [obwodowy i (lub) ośrodkowy], obserwowanego u noworodków psów (patrz punkt 5.3).

Eozynofilowe zapalenie płuc
U pacjentów leczonych 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. Zgłaszano przypadki nawrotu eozynofilowego zapalenia płuc po ponownym zastosowaniu produktu leczniczego. Pacjentów, u których podczas stosowania produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy eozynofilowego zapalenia płuc, należy poddać szybkiej ocenie medycznej, w tym o ile jest to wskazane, badaniu opłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych w celu wyeliminowania innych przyczyn tej choroby (np. zakażenia bakteryjnego, zakażenia grzybicznego, pasożytów, innych produktów leczniczych). Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma i, jeśli to właściwe, wprowadzić leczenie steroidami o działaniu ogólnym.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne
Po zastosowaniu daptomycyny zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, 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 powodować zgon (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 produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie niepożądane reakcje skórne po zastosowaniu daptomycyny, nie wolno wznawiać leczenia daptomycyną.

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Po wprowadzeniu daptomycyny do obrotu zgłaszano przypadki cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. Pacjenci, u których podczas przyjmowania produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma i (lub) 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 stosowania i skuteczność 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 produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma należy stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Należy zachować ostrożność w podawaniu produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia daptomycyną już występują zaburzenia czynności nerek jakiegokolwiek stopnia (klirens kreatyniny < 80 mL/min). Zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz 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 produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności daptomycyny u osób bardzo otyłych, zaleca się zatem ostrożność podczas jej stosowania u tych pacjentów. Nie ma jednak danych świadczących o konieczności zmniejszenia dawki (patrz punkt 5.2).

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 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 te substancje 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 mc. podawanej 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 produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma i warfarynę 9 należy kontrolować aktywność przeciwzakrzepową przez kilka pierwszych dni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma.

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 stosowania produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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, podczas leczenia skojarzonego 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 zgłaszano przypadki interferencji między daptomycyną a określonymi odczynnikami stosowanymi w niektórych oznaczeniach czasu protrombinowego/współczynnika znormalizowanego międzynarodowego (PT/INR). Objawiało się to pozornym wydłużeniem PT i wzrostem INR. Jeżeli u pacjentów otrzymujących daptomycynę wystąpiły niewyjaśnione nieprawidłowości PT/INR, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji leku z laboratoryjnym testem *in vitro*. Prawdopodobieństwo błędnego wyniku można zminimalizować pobierając próbki 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 u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 karmiącej piersią matce przez 28 dni; w dniu 27. pobrano w ciągu 24 godzin próbki mleka. Największe zmierzone stężenie daptomycyny w mleku ludzkim 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 Fosun Pharma.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Badania kliniczne objęły 2011 dorosłych osób 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 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), reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), 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***
	Często:	Anemia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: Rzadko: Częstość nieznana*:	Trombocytoza, eozynofilia, zwiększony współczynnik znormalizowany międzynarodowy (INR), leukocytoza Wydłużony czas protrombinowy (PT) 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:	Tachykardia nadkomorowa, 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 [(zespół Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksyczna martwica naskórka (TEN)]**

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często*:*	Ból kończyn, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK)[2] w surowicy krwi
	Niezbyt często*:*	Zapalenie mięśni, zwiększone stężenie mioglobiny, osłabienie mięśniowe, bóle mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi, skurcze mięśni
	Częstość nieznana:*	Rabdomioliza[3]**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często:	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi
	Częstość nieznana*:*	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN)**
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często*:*	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często*:*	Odczyn w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie
	Niezbyt często*:*	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 181 C, 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 wspomagające. 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: leki przeciwbakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, inne leki przeciwbakteryjne, 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 produktu leczniczego. 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 opornością prawdziwą na daptomycynę.

Mechanizm oporności na daptomycynę nie został całkowicie poznany.

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

Wrażliwość
Występowanie oporności może być zmienne u różnych gatunków, w zależności od czasu i położenia geograficznego; pożądana jest lokalna informacja o oporności, zwłaszcza gdy leczy się ciężkie zakażenia. W razie konieczności, 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
Organizmy Gram-ujemne

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

Skuteczność kliniczna u dorosłych
W dwóch badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, 36% pacjentów leczonych daptomycyną spełniało kryteria zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. 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 stosowaniu produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma.

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 u których stosowano produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma 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 (%)**	**Wskaźnik (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, jako lek porównawczy;
- Grupa wiekowa 2 (n = 113): 7 do 11 lat była leczona daptomycyną w dawce 7 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie;
- Grupa wiekowa 3 (n = 125): 2 do 6 lat była leczona daptomycyną w dawce 9 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie;
- Grupa wiekowa 4 (n = 45): 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 (ang. test of cure, TOC), 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 ME (populacja z oceną mikrobiologiczną - ang. mcrobiologically evaluable)	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 chorobotwórczego:

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

Pierwszorzędowym celem badania DAP-PEDBAC-11-02 była ocena bezpieczeństwa stosowania 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 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**
Populacja MITT (zmodyfikowana populacja ITT – ang. modified intent-to-treat)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Populacja mMITT (zmodyfikowana populacja ITT z oceną mikrobiologiczną – ang. microbiologically modified intent-to-treat)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Populacja CE (populacja z oceną kliniczną – ang. clinically evaluable)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Odpowiedź mikrobiologiczną podczas 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.

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 bilansu masy 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

Pacjenci 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 od 4 do 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
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 lat) w badaniu DAP-PEDS-07-03

Grupa wiekowa	12-17 lat (N = 6)	7-11 lat (N = 2)[a]	2-6 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
AUC_{0-24h} (µg×h/mL)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} (µg/mL)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Pozorny okres półtrwania $t_{1/2}$(h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/mc. (mL/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Wartości 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	12-17 lat (N = 13)	7-11 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
AUC_{0-24h} (µg×h/mL)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} (µg/mL)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Pozorny okres półtrwania $t_{1/2}$(h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/mc. (mL/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

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

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

Płeć
Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce daptomycyny w zależności od płci u osób rasy czarnej lub japońskiej w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej.

Zaburzenia czynności nerek
Po pojedynczym podaniu dożylnym daptomycyny w dawce 4 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w ciągu 30 minut dorosłym pacjentom z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, całkowity klirens 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 mc. 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 mc. 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 mc. u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na tej podstawie zalecane jest, aby dorośli pacjenci, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, otrzymywali daptomycynę raz na 48 godzin w dawce zalecanej dla danego rodzaju leczonego zakażenia (patrz punkt 4.2).

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Najmniejsze stężenie, przy którym obserwowano miopatię (ang. lowest observed effect level, LOEL) u szczurów i psów było od 0,8 do 2,3 razy większe od stężenia terapeutycznego u ludzi, wynoszącego 6 mg/kg mc. (w 30-minutowej infuzji 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

Daptomycyna jest fizycznie i chemicznie niezgodna z roztworami zawierającymi glukozę. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rekonstytucji: chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstytuowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin w temperaturze 2°C-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 przypadku 30-minutowej infuzji dożylnej, łączny czas przechowywania (zrekonstytuowanego 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 zrekonstytuowanego roztworu w fiolce (patrz punkt 6.6) w temperaturze 25°C 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 zużyty natychmiast. Ten produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Jeśli nie zostanie zużyty 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

Jednorazowa fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 15mL z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym wieczkiem oraz z ciemnoszarą plastikową nakładką typu flip-off.

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

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.

<u>Daptomycin Fosun Pharma podawany w 30 lub 60-minutowej infuzji dożylnej</u>
Stężenie produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji wynoszące 50 mg/mL osiąga się przez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 7 mL roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.

Rozpuszczenie liofilizowanego produktu trwa zazwyczaj 15 minut. Całkowicie zrekonstytuowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma do infuzji dożylnej, należy postępować według poniższej instrukcji.
Podczas rekonstytucji lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

<u>Rekonstytucja:</u>
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 21G 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 fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez parę minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.

4. Zrekonstytuowany 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 Fosun Pharma ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Zrekonstytuowany roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/mL) (zwykle w 50 mL).

Rozcieńczanie:
1. Powoli usunąć odpowiednią ilość zrekonstytuowanego roztworu (50 mg daptomycyny/mL) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21G 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 zrekonstytuowanej dawki do 50 mL roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%).
4. Zrekonstytuowany 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 infuzji dożylnej) produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma: aztreonam, ceftazydym, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma podawany w postaci 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego (wyłącznie pacjentom dorosłym)

Nie należy używać wody w celu rekonstytucji produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Daptomycin Fosun Pharma należy zrekonstytuować wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/mL).

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

Produkt liofilizowany rozpuszcza się w około 15 minut. Całkowicie rozpuszczony produkt staje się przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Daptomycin Fosun Pharma, 350 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji Aby przygotować Daptomycin Fosun Pharma do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.
Podczas rekonstytucji liofilizowanego produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma 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 21G 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 fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez parę minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.

4. Zrekonstytuowany roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Daptomycin Fosun Pharma ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Powoli usunąć zrekonstytuowany roztwór (50 mg daptomycyny/mL) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21G 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. Zrekonstytuowanyroztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Masuu Pharma Europe Limited
Unit 3d North Point House,
North Point Business Park,
New Mallow Road, Cork,
Co. Cork, T23 WYK5,
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr : 27414

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO