

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daptomicină Accordpharma 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Daptomicină Accordpharma 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Daptomicină Accordpharma 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare flacon conține daptomicină 350 mg.

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

Daptomicină Accordpharma 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiecare flacon conține daptomicină 500 mg.

Un 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 sau aglomerat liofilizat de culoare galben deschis până la maroniu deschis.

pH după reconstituire: între 4,0 și 5,0

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daptomicină Accordpharma 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 cutanate și ale țesuturilor moi (cSSTI).
- Pacienți adulți cu endocardită infecțioasă dreaptă (RIE) datorată *Staphylococcus aureus*. Se recomandă ca decizia de a utiliza daptomicina să aibă în vedere sensibilitatea antibacteriană a organismului și trebuie să aibă la bază sfatul unui expert. Vezi pct. 4.4 și 5.1.
- Pacienți adulți și copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani) cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (SAB). La adulți, se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei atunci când aceasta este asociată cu RIE sau cu cSSTI, în timp ce la pacienții copii și adolescenți, se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei atunci când aceasta este asociată cu cSSTI.

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

Trebuie acordată atenție deosebită recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

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 doar la subiecți sănătoși. Cu toate acestea, la compararea cu aceleași doze administrate sub formă de perfuzii intravenoase în decurs de 30 de minute, nu au existat diferențe clinic importante în farmacocinetica și profilul de siguranță al daptomicinei (vezi, de asemenea, pct. 4.8 și 5.2).

Doze

Adulți

- cSSTI fără SAB concomitentă: Daptomicină Accordpharma 4 mg/kg este administrat la fiecare 24 ore timp de 7-14 zile sau până la vindecarea infecției (vezi pct. 5.1).
- cSSTI cu SAB concomitentă: Daptomicină Accordpharma 6 mg/kg este administrat la fiecare 24 ore. Vezi mai jos pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Poate fi nevoie ca durata tratamentului să fie mai mare de 14 zile, în conformitate cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient.
- RIE cunoscută sau suspectată datorată *Staphylococcus aureus*: Daptomicină Accordpharma 6 mg/kg este administrat la fiecare 24 ore. Vezi mai jos pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Durata tratamentului trebuie să corespundă cu recomandările oficiale disponibile.

Daptomicină Accordpharma este administrat intravenos cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 6.6). Daptomicină Accordpharma nu trebuie administrat mai des de o dată pe zi.

Concentrațiile de creatin fosfokinază (CPK) trebuie măsurate 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.

Din cauza experienței clinice limitate (vezi tabelul și notele de subsol de mai jos), Daptomicină Accordpharma trebuie utilizat la pacienții adulți cu un anumit grad de insuficiență renală (ClCr < 80 ml/minut) 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 concentrațiile creatin fosfokinazei (CPK) (vezi și pct. 4.4 și 5.2). Schema terapeutică de administrare a dozelor pentru Daptomicină Accordpharma la pacienții copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Ajustările dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală în funcție de indicație și clearance-ul creatininei

Indicația de utilizare	Clearance-ul creatininei	Doza recomandată	Comentarii
cSSTI fără SAB	≥ 30 ml/minut	4 mg/kg o dată pe zi	Vezi pct. 5.1
	< 30 ml/minut	4 mg/kg la fiecare 48 ore	(1, 2)

RIE sau cSSTI asociată cu SAB	≥ 30 ml/minut	6 mg/kg o dată pe zi	Vezi pct. 5.1
	< 30 ml/minut	6 mg/kg la fiecare 48 ore	(1, 2)

cSSTI = infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi; SAB = bacteriemie cu *S. aureus*

(1) Siguranța și eficacitatea intervalului de modificare 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 modificări 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, Daptomicină Accordpharma trebuie administrat, în zilele cu dializă, după efectuarea dializei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

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

Schemele terapeutice recomandate de administrare a dozelor pentru pacienții copii și adolescenți în funcție de vârstă și de indicație sunt prezentate mai jos.

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

cSSTI = infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi; SAB = *S. aureus* bacteriemie;
(1) Durata minimă a tratamentului cu Daptomicină Accordpharma pentru SAB 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 Accordpharma să fie mai mare de 14 zile în concordanță cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient. În studiul de evaluare a SAB la copii și adolescenți, durata medie a tratamentului cu Daptomicină Accordpharma i.v. a fost de 12 zile, cu un intervalul cuprins între 1 până la 44 zile. Durata tratamentului trebuie să fie în concordanță cu recomandările oficiale disponibile.

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

Concentrațiile de creatin fosfokinază (CPK) trebuie măsurate 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 Accordpharma din cauza riscului apariției unor posibile efecte asupra sistemului muscular, neuromuscular și/sau nervos (periferic și/sau central) care au fost observate la câini nou-născuți (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

La adulți, Daptomicină Accordpharma se utilizează sub formă de perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.6) și se administrează pe o perioadă de 30 de minute sau prin injecție intravenoasă (vezi pct. 6.6) și se administrează pe o perioadă de 2 minute.

La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani, Daptomicină Accordpharma este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute (vezi pct. 6.6). La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 6 ani, Daptomicină Accordpharma este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 60 de minute (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, este identificată o infecție localizată, alta decât cSSTI sau RIE, trebuie avută în vedere instituirea unui tratament antibacterian alternativ, care s-a dovedit a fi eficient 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, întrerupeți administrarea și instituiți un tratament adecvat.

Pneumonie

S-a demonstrat în cadrul studiilor clinice că daptomicina nu este eficace în tratarea pneumoniei. Ca urmare, daptomicina nu este indicată pentru tratamentul pneumoniei.

RIE cauzată de *Staphylococcus aureus*

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

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

Infecții cu localizare profundă

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

Infecții datorate enterococilor

Nu există dovezi suficiente pentru a putea trage concluzii cu privire la posibila eficacitate clinică a daptomicinei împotriva infecțiilor datorate enterococilor, inclusiv *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 selecția unor organisme cu sensibilitate redusă sau cu rezistență francă la daptomicină (vezi pct. 5.1).

Microorganisme nesusceptibile

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

Diaree asociată cu *Clostridium difficile*

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

Interacțiuni medicamentoase/analize 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 și pct. 4.5).

Creatin fosfokinază și miopatie

În timpul tratamentului cu daptomicină s-au semnalat creșteri ale valorilor creatin fosfokinazei plasmatică (CPK; izoenzima MM), asociate cu dureri și/sau slăbiciune musculară și cazuri de miozită, mioglobinemie și rhabdomioliză (vezi și pct. 4.5, 4.8 și 5.3). În cadrul studiilor clinice, au avut loc mai frecvent creșteri pronunțate ale CPK plasmatică la >5x decât Limita Superioară a Valorilor Normale (LSVN), fără simptome musculare, la pacienții tratați cu daptomicină (1,9%) decât la cei cărora li s-au administrat comparatori (0,5%). Astfel, se recomandă:

- Valorile CPK plasmatică trebuie determinate inițial și la intervale regulate (cel puțin o dată pe săptămână) în timpul tratamentului tuturor pacienților.
- 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/minut; vezi și 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, fibrați și ciclosporină).
- Nu se poate exclude faptul că pacienții cu valori inițiale ale CPK de peste 5 ori mai mari 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 de o dată pe săptămână.
- Daptomicina nu trebuie administrată pacienților care utilizează alte medicamente asociate cu miopatie decât dacă se consideră că beneficiile pentru pacient sunt mai mari decât riscurile.
- Pacienții trebuie examinați periodic în timpul tratamentului pentru a se detecta orice semne sau simptome care pot reprezenta 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 trebuie întreruptă la apariția unor simptome musculare inexplicabile în cazul în care valorile CPK devin mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale.

Neuropatie periferică

Pacienții care manifestă semne sau simptome care pot reprezenta o neuropatie periferică în timpul tratamentului cu daptomicină 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 din cauza riscului apariției unor posibile efecte asupra sistemului muscular, neuromuscular și/sau nervos (periferice și/sau centrale) 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 avut loc la mai mult de 2 săptămâni de tratament cu daptomicină, iar starea lor s-a ameliorat când tratamentul cu daptomicină a fost întrerupt și terapia cu steroizi inițiată. A fost raportată recidiva pneumoniei eozinofilice la o nouă expunere la medicament. Pacienții care dezvoltă aceste semne și simptome în timpul tratamentului cu daptomicină trebuie să se supună unei evaluări medicale prompte, inclusiv, dacă este cazul, unui lavaj bronhoalveolar, pentru a exclude alte cauze (de exemplu, infecție bacteriană, infecție fungică, paraziți, alte medicamente). Tratamentul cu daptomicină trebuie întrerupt imediat, iar tratamentul cu steroizi sistemici trebuie inițiat când este cazul.

Insuficiență renală

S-au semnalat cazuri de insuficiență renală în timpul tratamentului cu Daptomicină Accordpharma. Insuficiența renală severă poate să predisună ea însăși, de asemenea, la creșteri ale concentrațiilor de daptomicină care pot mări riscul de dezvoltare a miopatiei (vezi mai sus).

O ajustare a intervalului de dozare a daptomicinei este necesară la pacienții adulți al căror clearance al creatininei este < 30 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2). Siguranța și eficacitatea intervalului de modificare a dozei nu au fost evaluate în studii clinice controlate, iar recomandarea, în principal, se bazează pe datele modelelor farmacocinetice. Daptomicina trebuie utilizată la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiul clinic estimat este mai mare decât riscul potențial.

Se recomandă prudență la administrarea daptomicinei pacienților care au deja un anumit grad de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/minut.) înainte începerii tratamentului cu daptomicină. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi și 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 și pct. 4.5).

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

Obezitate

La subiecții obezi cu un indice al masei corporale (IMC) > 40 kg/m², dar cu clearance al creatininei > 70 ml/minut, ASC_{0-∞} a daptomicinei a crescut semnificativ (în medie cu 42% mai mare) în comparație cu determinările corespondente la pacienții care nu sunt obezi. Există informații limitate privind siguranța și eficacitatea daptomicinei la pacienții foarte obezi, prin urmare recomandându-se prudență. Cu toate acestea, în prezent nu există dovezi că ar fi necesară o reducere a dozei (vezi pct. 5.2).

Excipienți

Conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe flacon, adică se poate spune că practic ”nu conține

sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Daptomicina este puțin sau chiar deloc metabolizată pe calea Citocromului P450 (CYP450). Este improbabil ca daptomicina să inhibe sau să inducă metabolismul medicamentelor metabolizate de sistemul P450.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile daptomicinei 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 aztreonam.

Deși au fost observate mici modificări ale farmacocineticii daptomicinei și tobramicinei în timpul administrării concomitente prin perfuzie intravenoasă într-o perioadă de 30 de minute, utilizând o doză de daptomicină de 2 mg/kg, modificările nu au fost statistic semnificative. Nu se cunoaște interacțiunea dintre daptomicină și tobramicină administrate cu o doză aprobată de daptomicină. Administrarea concomitentă de daptomicină cu tobramicină necesită precauție.

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

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 rhabdmioliză 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, 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 semn 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 concentrațiile plasmatice pot fi crescute în timpul administrării concomitente a altor 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, s-au semnalat cazuri de interferență între daptomicină și anumiți reactivi utilizați în anumite teste ale 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 analiza de laborator. Posibilitatea unor rezultate greșite poate fi minimizată prin prelevarea de probe pentru analize pentru TP sau INR în apropierea momentului în care concentrațiile plasmatice ale daptomicinei sunt minime (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Daptomicină Accordpharma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, cu excepția cazului în care beneficiile anticipate sunt mai mari decât eventualele riscuri.

Alăptarea

Într-un singur studiu de caz la om, daptomicina a fost administrată zilnic, intravenos, timp de 28 de zile, unei mame care alăpta, la o doză de 500 mg/zi, fiind prelevate mostre din laptele pacientei într-un interval de timp de 24 de ore în ziua 27. Concentrația cea mai mare măsurată de daptomicină din laptele matern a fost de 0,045 mcg/ml, fiind un nivel scăzut al concentrației. Ca urmare, până la dobândirea unei experiențe mai vaste, alăptarea trebuie întreruptă când se administrează Daptomicină Accordpharma 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 (vezi 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 sau de a folosi utilaje.

Pe baza reacțiilor adverse raportate, se presupune că este puțin probabil ca administrarea de Daptomicină Accordpharma să producă efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau 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, din care 1108 au fost pacienți și 113 voluntari sănătoși; 460 subiecți au primit o doză zilnică de 6 mg/kg, 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 SAB (doze zilnice cuprinse între 4 mg/kg și 12 mg/kg). Reacțiile adverse (respectiv cele considerate de investigator a fi posibil, probabil sau în mod clar asociate medicamentului) au fost raportate la frecvențe similare pentru daptomicină și schemele de tratament comparatoare.

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, amețeli, cefalee, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, durere gastrointestinală și abdominală, greață, vărsături, constipație, diaree, flatulență, balonare și distensie abdominală, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), ale aspartaminotransferazei (AST) sau ale fosfatazei alcaline (FAL)), erupție cutanată tranzitorie, prurit, durere la nivelul membrelor, valori crescute ale creatin fosfokinazei serice (CPK), reacții la locul de perfuzare, pirexie, astenie.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent, dar mai grave, includ reacții de hipersensibilitate, pneumonie eozinofilică (ocazional prezentându-se sub formă de pneumonie focală), erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament asociate cu eozinofilia 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 ($\square 1/10$), 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 candida Fungemie Diaree asociată cu <i>Clostridium 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, erupții cutanate tranzitorii cauzate de medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eozinofilie pulmonară, erupție cutanată tranzitorie vezicobuloasă, cu implicarea membranei bucale și senzație de umflare orofaringiană, anafilaxie**, reacții la locul de perfuzare care cuprind următoarele simptome: tahicardie, respirație șuierătoare, pirexie, 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 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
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 acută generalizată
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, valori mari de mioglobină, slăbiciune musculară, durere musculară, artralgie, valoare crescută a lactatdehidrogenazei serice (LDH), crampe musculare Rabdomioliză ^{3**}
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Insuficiență renală, inclusiv afectare renală și blocaj renal, valoare crescută a creatininei serice
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, pirexie, 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 eozinoflice 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 de 2 minute și perfuzia intravenoasă cu durata de 30 minute, au avut un profil de siguranță și tolerabilitate similar. Nu au existat diferențe relevante 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:
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

În eventualitatea 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: Antibacteriene pentru uz sistemic, Alte antibiotice, codul ATC: J01XX09

Mecanism de acțiune

Daptomicina este un lipopeptid ciclic natural activ exclusiv pe bacteriile Gram pozitiv.

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(ele) 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</i> subspecia <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococi de grupa G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Organisme inerent rezistente
Organisme Gram negative

* 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 daptomicinei.

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 RIE. Dintre acești 19 pacienți, 11 au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* meticilin-sensibil și 8 cu *Staphylococcus aureus* meticilin-rezistent. Procentele de succes la pacienții cu RIE sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Populație	Daptomicină	Comparator	Diferențe ale succesului
	n/N (%)	n/N (%)	Procente (ÎI 95%)
Populație ITT (intenție de tratament)			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
Populație PP (per protocol)			
RIE	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 SAB 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 (88,6%)	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 SAB la copii și adolescenți ^a n/N (%)	
	Daptomicină	Comparator
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la metilicilină (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la metilicilină (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 plasmatiche 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 14C-daptomicinei 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/h/kg, iar clearance-ul renal este de 4 până la 7 ml/h/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 (vârsta 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, clearance-ul 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
ASC0-24hr (μg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (□g/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
t _{1/2} aparent (hr)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/G (ml/hr/kg)	13,3 (2,9)	16	21,4 (5)	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

^bAnaliza 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 SAB

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 SAB. 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 SAB (după administrarea a 6 mg/kg o dată pe zi la adulți).

Table 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 Durata perfuziei	7 mg/kg 30 minute	9 mg/kg 30 minute	12 mg/kg 60 minute
ASC0-24hr (μg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
t _{1/2} aparent (hr)	7,5 (2,3)	6 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/G (ml/hr/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 ne-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.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de 4 mg/kg sau de 6 mg/kg daptomicină, administrată intravenos, pe o perioadă de 30 de 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 cu insuficiență renală, 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 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 C) nu a fost evaluată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea daptomicinei a fost asociată cu modificări degenerative/regenerative minime până la uşoare 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 rbdomioliză. 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 câine 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 miopatice 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 șobolan și câine 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 să fie 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 membrilor și afectarea capacității funcționale a membrilor, 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 corelare histopatologică la nivelul sistemului nervos periferic și central sau la nivelul mușchilor scheletici, indiferent de doză, și, prin urmare, mecanismul și relevanța clinică a semnelor clinice 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

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Daptomicină Accordpharma 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

2 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 concentrații de 2,5 mg/ml, 10 mg/ml și 20 mg/ml.

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).

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. Acest medicament nu conține agenți conservanți sau bacteriostatici. 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.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Daptomicină Accordpharma 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Flacoane pentru o singură utilizare din sticlă transparentă de tip I, de 20 ml, cu dopuri din cauciuc bromobutilic de culoare gri și sisteme de închidere din aluminiu cu capace „flip-off” din plastic de culoare galbenă.

Daptomicină Accordpharma 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Flacoane pentru o singură utilizare din sticlă transparentă de tip I, de 20 ml, cu dopuri din cauciuc bromobutilic de culoare gri și sisteme de închidere din aluminiu cu capace „flip-off” din plastic de culoare albastru regal.

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

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină Accordpharma **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%).

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină Accordpharma 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%).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 20 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Daptomicină Accordpharma 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

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

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

Pentru reconstituire:

1. Capacul „flip-off” 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 asigura absența particulelor înaintea utilizării. Soluțiile reconstituite de Daptomicină Accordpharma variază în colorit de la galben deschis la maron 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 Accordpharma 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

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

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

Pentru reconstituire:

1. Capacul „flip-off” 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 asigura absența particulelor înaintea utilizării. Soluțiile reconstituite de Daptomicină Accordpharma variază în colorit de la galben deschis la maron 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.

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

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

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

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină Accordpharma 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%).

O concentrație de 50 mg/ml de Daptomicină Accordpharma 350 mg pulbere pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 20 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Daptomicină Accordpharma 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Pentru a prepara Daptomicină Accordpharma pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Daptomicină Accordpharma.

1. Capacul fără filet „flip-off” 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 cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înaintea utilizării. Soluțiile reconstituite de Daptomicină Accordpharma variază în colorit de la galben deschis la maron 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 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 din flaconul răsturnat.
 7. Înlocuiți acul cu unul 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 Accordpharma 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Pentru a prepara Daptomicină Accordpharma pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Daptomicină Accordpharma.

1. Capacul „flip-off” 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 umețare 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 asigura absența particulelor înaintea utilizării. Soluțiile reconstituite de Daptomicină Accordpharma variază în colorit de la galben deschis la maron 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 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 din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul cu unul 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.

Flacoanele de Daptomicină Accordpharma sunt destinate exclusiv pentru o singură utilizare.

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

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12970/2020/01-02

12971/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020