SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daptomicin MIP 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 350 mg daptomicina.
Nakon rekonstitucije sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml otopine sadrži 50 mg daptomicina.

Daptomicin MIP 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 500 mg daptomicina.
Nakon rekonstitucije s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml otopine sadrži 50 mg daptomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
Liofilizirani žuti ili žućkasti prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika primjenjivana je infuzija daptomicina tijekom najmanje 30 minuta. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s primjenom daptomicina putem injekcije tijekom 2

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

minute. Ovaj način primjene ispitan je samo u zdravih ispitanika. Međutim, kada se usporedio s istim dozama danim putem intravenske infuzije tijekom 30 minuta, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici i sigurnosnom profilu daptomicina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Doziranje

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

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

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

Oštećenje funkcije bubrega
Daptomicin se prvenstveno eliminira bubrezima.

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

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

Indikacija za primjenu	**Klirens kreatinina**	**Preporučeno doziranje**	**Napomene**
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) bez istodobne bakterijemije izazvane bakterijom *S. aureus* (SAB)	≥30 ml/min	4 mg/kg jedanput na dan	Vidjeti dio 5.1
	<30 ml/min	4 mg/kg svakih 48 sati	(1, 2)
Desnostrani infektivni endokarditis ili komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) uz istodobnu bakterijemiju izazvanu bakterijom *S. aureus* (SAB)	≥30 ml/min	6 mg/kg jedanput na dan	Vidjeti dio 5.1
	<30 ml/min	6 mg/kg svakih 48 sati	(1, 2)
cSSTI = komplicirane infekcije kože i mekih tkiva; SAB = bakterijemija izazvana bakterijom *S. aureus* (1) Sigurnost i djelotvornost prilagođavanja intervala doziranja nisu procijenjene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, a preporuka se temelji na rezultatima farmakokinetičkih ispitivanja I modela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). (2) Odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi			

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

preporučuje se jednaka prilagodba doze, koja se temelji na farmakokinetičkim podacima u skupine dobrovoljaca i rezultatima farmakokinetičkih modela. Kad je god to moguće, Daptomicin MIP treba primjenjivati na sam dan dijalize, nakon završetka postupka dijalize (vidjeti dio 5.2).

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

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

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)
U nastavku je prikazan preporučeni režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika na temelju dobi I indikacije.

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

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

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

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

Način primjene
Intravenska primjena nakon rekonstitucije
U odraslih, Daptomicin MIP se daje intravenskom infuzijom (vidjeti dio 6.6) koja se primjenjuje u trajanju od 30 minuta ili intravenskom injekcijom (vidjeti dio 6.6) koja se primjenjuje u trajanju od 2 minute.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Anafilaksija/reakcije preosjetljivosti
Tijekom primjene lijeka daptomicina prijavljene su anafilaksija/reakcije preosjetljivosti. Ako se pojavi alergijska reakcija na Daptomicin MIP, potrebno je prekinuti njegovu primjenu te uvesti odgovarajuću terapiju.

Pneumonija
U kliničkim ispitivanjima je dokazano da daptomicin nije učinkovit u liječenju pneumonije, stoga Daptomicin MIP nije indiciran za liječenje pneumonije.

Desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus*
Klinički podaci o primjeni lijeka daptomicina u liječenju desnostranog infektivnog endokarditisa izazvanog bakterijom *Staphylococcus aureus* ograničeni su na 19 odraslih bolesnika (vidjeti "Klinička djelotvornost u odraslih" u dijelu 5.1). Sigurnost i djelotvornost lijeka daptomicina u djece I adolescenata mlađih od 18 godina s desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu ustanovljene. Djelotvornost lijeka daptomicina u bolesnika s infekcijama umjetnih zalistaka ili s lijevostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nije dokazana.

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

Infekcije izazvane enterokokima
Nema dovoljno podataka koji bi omogućili donošenje bilo kakvih zaključaka o mogućoj kliničkoj djelotvornosti lijeka daptomicina protiv infekcija izazvanih enterokokima, uključujući *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Uz to, doziranje daptomicina koje bi moglo biti odgovarajuće za liječenje enterokoknih infekcija, sa ili bez bakterijemije, nije ustanovljeno. Prijavljeni su neuspjesi s daptomicinom u liječenju enterokoknih infekcija koje su većinom bile praćene bakterijemijom. U

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

nekim je slučajevima neuspješno liječenje bilo povezano s pojavom mikroorganizama smanjene osjetljivosti ili sa evidentnom rezistencijom na daptomicin (vidjeti dio 5.1).

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

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

Utjecaj lijeka na rezultate laboratorijskih testova
Lažno produljenje protrombinskog vremena (PV) i povećanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR) primijećeni su kada se određeni rekombinantni tromboplastinski reagensi koriste u testu (vidjeti dio 4.5).

Kreatin fosfokinaza i miopatija
Tijekom terapije lijekom daptomicinom prijavljeni su porasti razina kreatin fosfokinaze (CPK; MM izoenzim) u plazmi, povezani s bolovima i/ili slabošću mišića, kao i slučajevi miozitisa, mioglobinemije i rabdomiolize (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.3). U kliničkim su ispitivanjima, izraženi porasti CPK u plazmi do >5x gornje granice normale bez mišićnih simptoma, bili češći u bolesnika liječenih lijekom daptomicinom (1,9 %) nego u onih koji su primali lijekove usporedbe (0,5 %). Stoga se preporučuje:
- U svih bolesnika treba određivati CPK u plazmi prije početka terapije i u pravilnim vremenskim razmacima tijekom terapije (najmanje jedanput tjedno).
- U bolesnika s povećanim rizikom od razvoja miopatije CPK treba češće kontrolirati (npr. Svaka 2-3 dana tijekom najmanje prva dva tjedna terapije). Među te se bolesnike ubrajaju oni s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min; vidjeti dio 4.2), kao i bolesnici na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD), kao I bolesnici koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da su povezani s miopatijom (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze, fibrati i ciklosporin).
- U bolesnika s početnom vrijednošću CPK 5 puta višom od gornje granice normale ne može se isključiti povećan rizik od daljnjih porasta tijekom terapije daptomicinom. To je potrebno uzeti u obzir pri uvođenju terapije daptomicinom, a ako se daptomicin daje, te bolesnike treba kontrolirati češće od jedanput tjedno.
- Daptomicin MIP se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s miopatijom, osim ako se ne smatra da korist za bolesnika nadmašuje rizik.
- Bolesnike treba tijekom terapije redovito provjeravati radi pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju.
- U svakog bolesnika koji razvije neobjašnjivu bol, osjetljivost, slabost ili grčeve mišića, potrebno je kontrolirati razine CPK svaka 2 dana. Daptomicin MIP treba ukinuti ako postoje neobjašnjivi mišićni simptomi, a razina CPK poraste više od 5 puta od gornje granice normale.

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

Pedijatrijska populacija
Pedijatrijskim bolesnicima mlađim od godine dana ne smije se davati Daptomicin MIP zbog rizika od potencijalnih učinaka na mišićni, neuromišićni i/ili živčani sustav (bilo periferni i/ili središnji) koji su bili uočeni u novorođenih pasa (vidjeti dio 5.3).

Eozinofilna pneumonija

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Eozinofilna pneumonija je prijavljena u bolesnika koji su dobivali daptomicin (vidjeti dio 4.8). U većini prijavljenih slučajeva povezanih s lijekom daptomicinom, bolesnici su razvili vrućicu, dispneju s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom te difuzne plućne infiltrate ili organiziranu pneumoniju. Većina slučajeva se pojavila nakon više od 2 tjedna liječenja lijekom daptomicinom, a do poboljšanja je došlo nakon prekida liječenja lijekom daptomicinom i uvođenja terapije steroidima. Nakon ponovnog uvođenja lijeka prijavljena je ponovna pojava eozinofilne pneumonije. Bolesnicima koji razviju ove znakove i simptome tijekom liječenja lijekom Daptomicin MIP treba napraviti hitnu medicinsku obradu uključujući, ukoliko je to potrebno, i bronhoalveolarnu lavažu, kako bi se isključili drugi uzroci (npr. bakterijska infekcija, gljivična infekcija, paraziti, drugi lijekovi). Potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom Daptomicin MIP i započeti liječenje sustavnim steroidima kada je prikladno.

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

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

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

Potrebno je prilagoditi interval doziranja lijeka Daptomicin MIP u odraslih bolesnika čiji je klirens kreatinina <30 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost prilagođavanja intervala doziranja nisu procjenjivani u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te se preporuke uglavnom temelje na podacima dobivenim farmakokinetičkim modelom. Daptomicin MIP se u tih bolesnika smije primjenjivati samo kada se smatra da očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik.

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

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

Režim doziranja lijeka Daptomicin MIP u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Pretilost
U pretilih ispitanika s indeksom tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) >40 kg/m^2 i klirensom kreatinina >70 ml/min, $AUC_{0-\infty}$ daptomicina bio je značajno povećan (u prosjeku za 42 % veći) u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika koji nisu bili pretili. Postoje ograničene informacije o

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Provedena su ispitivanja interakcije lijeka daptomicina s aztreonamom, tobramicinom, varfarinom I probenecidom.

Daptomicin nije utjecao na farmakokinetiku varfarina i probenecida, niti su navedeni lijekovi utjecali na farmakokinetiku daptomicina. Aztreonam nije značajno promijenio farmakokinetiku daptomicina.

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.
Na temelju prijavljenih nuspojava, nije vjerojatno da bi Daptomicin MIP utjecao na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

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

Najčešće prijavljene nuspojave (česta učestalost (≥1/100 do <1/10)) su:
Gljivične infekcije, infekcija mokraćnog sustava, infekcija Candidom, anemija, anksioznost, nesanica, omaglica, glavobolja, hipertenzija, hipotenzija, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, flatulencija, napuhnutost i distenzija trbuha, promijenjeni nalazi jetrene funkcije (povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)), osip, pruritus, bolovi u ekstremitetima, povišenje razine kreatin fosfokinaze u serumu (CPK), reakcije na mjestu primjene infuzije, vrućica, astenija.

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

Tablični prikaz nuspojava
Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom terapije i u razdoblju praćenja s učestalošću koja je definirana kao vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

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

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i sigurnosnih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	*Često:*	Gljivične infekcije, infekcija mokraćnog sustava, infekcija Candidom
	Manje često:	Fungemija
	Nepoznato:*	*Proljev povezan s Clostridioides difficile***
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*Često:*	Anemija
	Manje često:	Trombocitemija, eozinofilija, povećanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR), leukocitoza
	Rijetko:	Produljenje protrombinskog vremena (PV)
	Nepoznato:*	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	*Nepoznato*:*	Preosjetljivost**, koja se očitovala kao izolirana spontana sigurnosna izvješća koja su uključivala, ali nisu bila ograničena na angioedem, plućnu eozinofiliju, osjećaj orofaringealnog oticanja, anafilaksija**, reakcije na infuziju, uključujući sljedeće simptome: tahikardiju, piskanje, vrućicu, tresavicu, sistemsku pojavu crvenila uz osjećaj vrućine, vrtoglavicu, sinkopu i metalni okus u ustima
Poremećaji metabolizma i prehrane	*Manje često:*	Smanjen apetit, hiperglikemija, elektrolitni disbalans
Psihijatrijski poremećaji	*Često:*	Anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	*Često:*	Omaglica, glavobolja
	Manje često:	Parestezija, poremećaj osjeta okusa, tremor, iritacija oka
	Nepoznato:*	Periferna neuropatija**
Poremećaji uha i labirinta	*Manje često:*	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	*Manje često:*	Supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	*Često:*	Hipertenzija, hipotenzija
	Manje često:	Navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	*Nepoznato*:*	Eozinofilna pneumonija[1]**, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	*Često:*	Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, flatulencija, napuhnutost i distenzija trbuha
	Manje često:	Dispepsija, glositis
Poremećaji jetre i žuči	*Često:*	Promijenjeni nalazi jetrene funkcije[2] (povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP))
	Rijetko:	Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Često:*	Osip, pruritus
	Manje često:	Urtikarija
	Nepoznato:*	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćanja sluznica (SJS ili TEN)**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	*Često:*	Bolovi u ekstremitetima, povišenje razine kreatin fosfokinaze u serumu (CPK)[2]
	Manje često:	Miozitis, povišen mioglobin, slabost mišića, bol u mišićima, artralgija, povišena razina laktat dehidrogenaze u serumu (LDH), grčevi u mišićima
	Nepoznato:*	Rabdomioliza[3]**

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji bubrega I mokraćnog sustava	*Manje često:*	Oštećenje funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega i bubrežnu insuficijenciju, povišena razina kreatinina u serumu
	Nepoznato:*	Tubulointersticijski nefritis (TIN)**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	*Manje često:*	Vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*Često:*	Reakcije na mjestu primjene infuzije, vrućica, astenija
	Manje često:	Umor, bolovi

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

** Vidjeti dio 4.4.

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

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

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

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

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja
Daptomicin je prirodni ciklički lipopeptid koji djeluje samo na Gram-pozitivne bakterije.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

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

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

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

Uobičajeno osjetljive vrste
Staphylococcus aureus *
Staphylococcus haemolyticus
Koagulaza-negativni stafilokoki
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae subsp *equisimilis**
*Streptococcus pyogenes**
Streptokoki skupine G
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp
Mikroorganizmi s prirođenom rezistencijom
Gram-negativni mikroorganizmi

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

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

U randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju na 235 odraslih bolesnika s bakterijemijom izazvanom *Staphylococcus aureus* (odnosno s najmanje jednom pozitivnom kulturom krvi na *Staphylococcus aureus* prije primjene prve doze), 19 od 120 bolesnika liječenih lijekom daptomicinom

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

zadovoljilo je mjerila za desnostrani infektivni endokarditis. Od tih 19 bolesnika, 11 je imalo infekciju izazvanu *Staphylococcus aureus* osjetljivim na meticilin, a njih 8 imalo je infekciju izazvanu *Staphylococcus aureus* rezistentnim na meticilin. Stope uspjeha u bolesnika s desnostranim infektivnim endokarditisom prikazane su u tablici niže.

Populacija	**Daptomicin**	**Komparator**	**Razlike u uspjehu**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Stope (95 % CI)**
Populacija planirana za liječenje (engl. *intention to treat*, ITT)			
Desnostrani infektivni endokarditis	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Populacija po protokolu (PP)			
Desnostrani infektivni endokarditis	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

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

Klinička djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika

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

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

Primarni cilj ispitivanja DAP-PEDS-07-03 bio je ocijeniti sigurnost liječenja. Sekundarni ciljevi bili su procjena djelotvornosti doza intravenskog daptomicina koje su ovisile o dobi u usporedbi s liječenjem standardnom skrbi. Ključna mjera djelotvornosti bio je klinički ishod prema definiciji naručitelja ispitivanja kod utvrđivanja izlječenja, koju je definirao medicinski direktor koji nije bio upoznat s pojedinostima. U ispitivanju je liječeno ukupno 389 ispitanika, uključujući 256 ispitanika koji su primali daptomicin i 133 bolesnika koji su primali SOC. U svim populacijama stope kliničkog uspjeha bile su usporedive između skupina liječenih daptomicinom i skupina liječenih SOC-om, što podupire primarnu analizu djelotvornosti u populaciji planiranoj za liječenje.

Sažetak kliničkog ishoda prema definiciji naručitelja ispitivanja kod utvrđivanja izlječenja:

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

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

[a] Ispitanici koji su postigli klinički uspjeh (Klinički odgovor „Izlječenje“ ili „Poboljšanje“) I mikrobiološki uspjeh (odgovor „Iskorijenjen“ ili „Pretpostavka iskorijenjivanja“ za patogen) klasificirani su kao ukupni terapijski uspjeh.

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

- Dobna skupina 1 (n=21): 12 do 17 godina liječeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC kao komparatorom;
- Dobna skupina 2 (n=28): 7 do 11 godina liječeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Dobna skupina 3 (n=32): 1 do 6 godina liječeni daptomicinom u dozi od 12 mg/kg ili SOC.

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

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

Sažeti prikaz kliničkog ishoda prema slijepoj procjeni ocjenitelja pri utvrđivanju izlječenja:

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

Mikrobiološki ishod kod utvrđivanja izlječenja infekcija uzrokovanih MRSA ili MSSA u skupinama liječenima daptomicinom i standardnom skrbi prikazan je u tablici niže (mMITT populacija).

Patogen	**Stopa mikrobiološkog uspjeha u**

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

	pedijatrijskih bolesnika s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus* - n/N (%)	
	Daptomicin	**Komparator**
Staphylococcus aureus osjetljiv na meticilin (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Posebne populacije

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

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

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)
Farmakokinetika daptomicina u pedijatrijskih ispitanika bila je procijenjena u 3 farmakokinetička ispitivanja primjene jednokratne doze. Nakon jednokratne doze lijeka daptomicina od 4 mg/kg, ukupni klirens normaliziran prema tjelesnoj težini i poluvijek eliminacije daptomicina u adolescenata (u dobi od 12-17 godina) s Gram-pozitivnom infekcijom bili su slični onima u odraslih. Nakon jednokratne doze lijeka daptomicina od 4 mg/kg, ukupni klirens daptomicina u djece u dobi od 7 do 11 godina s Grampozitivnom infekcijom bio je viši nego u adolescenata, dok je poluvijek eliminacije bio kraći. Nakon jednokratne doze lijeka daptomicina od 4, 8 ili 10 mg/kg, ukupni klirens i poluvijek eliminacije daptomicina u djece u dobi od 2 do 6 godina bili su slični pri različitim dozama; ukupni klirens bio je viši, a poluvijek eliminacije kraći nego u adolescenata. Nakon jednokratne doze lijeka daptomicina od 6 mg/kg, klirens i poluvijek eliminacije daptomicina u djece u dobi od 13 do 24 mjeseca bili su slični onima u djece u dobi od 2 do 6 godina koja su primila jednokratnu dozu od 4-10 mg/kg. Rezultati ovih ispitivanja pokazuju da je izloženost (AUC) u pedijatrijskih bolesnika pri svim dozama općenito niža od one u odraslih pri usporedivim dozama.

Pedijatrijski bolesnici s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva
Ispitivanje faze 4 (DAP-PEDS-07-03) provedeno je radi procjene sigurnosti, djelotvornosti I farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do uključivo 17 godina) s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva uzrokovanima Gram-pozitivnim patogenima. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika u ovom ispitivanju sažeto je prikazana u Tablici 2. Nakon primjene višekratnih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim dobnim skupinama nakon prilagodbe doze na temelju tjelesne težine i dobi. Izloženost u plazmi postignuta uz ove doze bila je sukladna onoj postignutoj u ispitivanju kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva u odraslih (nakon doze od 4 mg/kg jedanput na dan u odraslih).

Tablica 2: Srednja vrijednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva u ispitivanju DAP-PEDS-07-03

Raspon dobi	12-17 godina (N=6)	7-11 godina (N=2)[a]	2-6 godina (N=7)	1 do <2 godina (N=30)[b]
Doza Trajanje infuzije	5 mg/kg 30 minuta	7 mg/kg 30 minuta	9 mg/kg 60 minuta	10 mg/kg 60 minuta
AUC_{0-24h} (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
Prividni $t_{1/2}$ (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara procijenjene analizom bez uključivanja odjeljaka.
[a] Prijavljene pojedinačne vrijednosti jer su se farmakokinetički uzorci dobili od samo dva bolesnika u ovoj dobnoj skupini da bi se omogućila farmakokinetička analiza; AUC, prividni t1/2 i CL/wt mogli su se odrediti samo u jednog od ta dva bolesnika.
[b] Farmakokinetička analiza provedena na objedinjenom farmakokinetičkom profilu sa srednjim vrijednostima koncentracija u svih ispitanika u svakoj vremenskoj točki.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijski bolesnici s bakterijemijom izazvanom bakterijom S. aureus
Ispitivanje faze 4 (DAP-PEDBAC-11-02) bilo je provedeno radi procjene sigurnosti, djelotvornosti I farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do uključivo 17 godina) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus*. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika u ovom ispitivanju sažeto je prikazana u Tablici 3. Nakon primjene višestrukih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim dobnim skupinama nakon prilagodbe doze na temelju tjelesne težine i dobi. Izloženost u plazmi postignuta uz ove doze bila je sukladna onoj postignutoj u ispitivanju bakterijemije izazvane bakterijom *S. aureus* u odraslih bolesnika (nakon doze od 6 mg/kg jedanput na dan u odraslih).

Tablica 3: Srednja vrijednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus* u ispitivanju DAP-PEDBAC-11-02

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

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

Pretilost
U usporedbi s ispitanicima koji nisu bili pretili, sustavna izloženost daptomicinu, mjerena pomoću AUC, bila je za oko 28 % veća u umjereno pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase 25-40 kg/m^2) a 42 % veća u ekstremno pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase >40 kg/m^2). Međutim, smatra se da samo zbog pretilosti dozu ne treba prilagođavati.

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

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

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

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

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

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

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

u skeletnim mišićima, pri bilo kojoj dozi, pa su mehanizam i klinički značaj tih štetnih kliničkih znakova stoga nepoznati.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidroksid otopina 5 N (za podešavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije:
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C te do 48 sati pri 2 °C – 8 °C

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

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

Nakon razrjeđivanja
Utvrđena kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskim vrećicama iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata pri 2 °C – 8 °C.

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

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah osim ako metoda rekonstitucije i razrjeđivanja ne eliminira rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se otopina spremna za uporabu ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Daptomicin MIP 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Prozirne staklene bočice (staklo tip I) od 15 ml, za jednokratnu upotrebu, s bromobutilnim sivim gumenim čepovima, aluminijskim kapicama i žutim plastičnim " flip-off" poklopcima.

Daptomicin MIP 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Prozirne staklene bočice (staklo tip I) od 15 ml, za jednokratnu upotrebu, s bromobutilnim sivim gumenim čepovima, aluminijskim kapicama i plavim plastičnim "flip-off" poklopcima.

Dostupno u pakiranjima s 1 bočicom ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Daptomicin MIP za primjenu 30 ili 60-minutnom intravenskom infuzijom

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Daptomicin MIP 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka Daptomicin MIP 350 mg prašak za infuziju sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se otopina u koncentraciji od 50 mg/ml.

Za pripremu lijeka Daptomicin MIP za intravensku infuziju, molimo da slijedite sljedeće upute:
Za rekonstituciju ili razrjeđivanje liofiliziranog lijeka Daptomicin MIP potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Potrebno je odstraniti polipropilenski „flip-off" poklopac da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin MIP kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Za razrjeđivanje:

1. Polako izvucite odgovarajuću rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću nove sterilne igle promjera 21 G ili manjeg tako što ćete bočicu preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći se štrcaljkom, umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla potrebna otopina iz preokrenute bočice.
2. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite potrebnu rekonstituiranu dozu u 50 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta.

<u>Daptomicin MIP 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju</u>

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

Za pripremu lijeka Daptomicin MIP za intravensku infuziju, molimo da slijedite sljedeće upute:
Za rekonstrukciju ili razrjeđivanje liofiliziranog lijeka Daptomicin MIP potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Potrebno je odstraniti polipropilenski „flip-off“ poklopac da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin MIP kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

Za razrjeđivanje:

1. Polako izvucite odgovarajuću rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću nove sterilne igle promjera 21 G ili manjeg tako što ćete bočicu preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći se štrcaljkom, umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla potrebna otopina iz preokrenute bočice.
2. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite potrebnu rekonstituiranu dozu u 50 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta.

Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskoj otopini koja sadrži Daptomicin MIP: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

Daptomicin MIP za primjenu 2-minutnom intravenskom injekcijom (samo za odrasle bolesnike)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Daptomicin MIP za intravensku injekciju.
Daptomicin MIP se smije rekonstituirati samo s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %).

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Daptomicin MIP 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

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

Za pripremu lijeka Daptomicin MIP za intravensku injekciju, molimo da slijedite sljedeće upute:
Za rekonstrukciju liofiliziranog lijeka Daptomicin MIP potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilenski „flip-off" poklopac da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin MIP kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle promjera 21 G ili manjeg.
6. Bočicu treba preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Iglu treba zamijeniti novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina se zatim treba polagano primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute.

Daptomicin MIP 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

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

Za pripremu lijeka Daptomicin MIP za intravensku injekciju, molimo da slijedite sljedeće upute:
Za rekonstrukciju liofiliziranog lijeka Daptomicin MIP potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilenski „flip-off" poklopac da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO

2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Daptomicin MIP kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle promjera 21 G ili manjeg.
6. Bočicu treba preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Iglu treba zamijeniti novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina se zatim treba polagano primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute.

Bočice lijeka Daptomicin MIP su samo za jednokratnu uporabu.

Treba koristiti samo bistre otopine koje nemaju čestica.

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MIP Pharma Croatia d.o.o
Ulica Šandora Brešćenskoga 11
10000 Zagreb
Hrvatska

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

Daptomicin MIP 350 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-708408283
Daptomicin MIP 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-579936412

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. siječnja 2025.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. veljače 2026.

HALMED
13 - 10 - 2026
ODOBRENO