

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zolbifen 350 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση
Zolbifen 500 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zolbifen 350 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Το κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg δαπτομυκίνης.

Ένα ml παρέχει 50 mg δαπτομυκίνης κατόπιν ανασύστασης με 7 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Zolbifen 500 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Το κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg δαπτομυκίνης.

Ένα ml παρέχει 50 mg δαπτομυκίνης κατόπιν ανασύστασης με 10 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Ελαφρώς κίτρινο προς ανοικτό καφέ λυοφιλοποιημένο στερεό υλικό ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zolbifen ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

- Ενήλικες και παιδιατρικούς (1 έως 17 ετών) ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (cSSTI).
- Ενήλικες ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δεξιάς κοιλότητας (RIE) λόγω *Staphylococcus aureus*. Η απόφαση χρήσης της δαπτομυκίνης συνιστάται να λαμβάνεται βάσει της αντιβακτηριακής ευαισθησίας του οργανισμού και εξειδικευμένης συμβουλής. Βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.
- Ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (1 έως 17 ετών) με βακτηριαμία από *Staphylococcus aureus* (SAB). Στους ενήλικες, η χρήση σε βακτηριαμία θα πρέπει να συσχετίζεται με RIE ή με cSSTI, ενώ στους παιδιατρικούς ασθενείς, η χρήση σε βακτηριαμία θα πρέπει να συσχετίζεται με cSSTI.

Η δαπτομυκίνη είναι δραστική μόνο κατά Gram θετικών βακτηρίων (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μεικτές λοιμώξεις όπου υπάρχει υπόνοια για Gram αρνητικά βακτήρια ή/και ορισμένους τύπους αναερόβιων βακτηρίων, το Zolbifen θα πρέπει να συγχρησιμοποιείται μαζί με τον/τους κατάλληλο/ους αντιμικροβιακό/ούς παράγοντα/ες.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς υιοθετήθηκε η έγχυση της δαπτομυκίνης για τουλάχιστον 30 λεπτά. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς για τη χορήγηση της δαπτομυκίνης σαν ενέσιμο για 2 λεπτά. Αυτή η μέθοδος χορήγησης μελετήθηκε μόνο σε υγιή άτομα. Όμως, συγκρινόμενη με τις ίδιες δόσεις που χορηγήθηκαν σαν ενδοφλέβια έγχυση για 30 λεπτά δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και στα εικόνα ασφάλειας της δαπτομυκίνης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8 και 5.2).

Δοσολογία

Ενήλικες

- cSSTI χωρίς ταυτόχρονη SAB: Χορηγούνται 4 mg/kg Zolbifen άπαξ κάθε 24 ώρες για 7-14 μέρες ή μέχρι υποχώρησης της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 5.1).
- cSSTI με ταυτόχρονη SAB: Χορηγούνται 6 mg/kg Zolbifen μια φορά κάθε 24 ώρες. Βλέπε παρακάτω για ρυθμίσεις της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να χρειαστεί να είναι μεγαλύτερη από 14 ημέρες σύμφωνα με τον εκληφθέντα κίνδυνο επιπλοκών για τον κάθε ασθενή.
- Γνωστή ή υποπτευόμενη RIE από *Staphylococcus aureus*: Χορηγούνται 6 mg/kg Zolbifen άπαξ κάθε 24 ώρες. Βλ παρακάτω για ρυθμίσεις της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με τις διαθέσιμες και επίσημες συστάσεις.

Το Zolbifen χορηγείται ενδοφλέβια σε 0,9% χλωριούχο νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6). Το Zolbifen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πιο συχνά από άπαξ ημερησίως.

Τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης (CPK) πρέπει να μετρώνται κατά την έναρξη και σε τακτικά διαστήματα (τουλάχιστον εβδομαδιαίως) κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η δαπτομυκίνη απομακρύνεται κυρίως από τα νεφρά.

Επειδή υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία (βλ πίνακα και υποσημειώσεις παρακάτω) το Zolbifen θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ενήλικες ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (Cr- Cl < 80 ml/min) όταν το προσδοκώμενο κλινικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία, η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα φωσφοκινάσης της κρεατινίνης (CPK) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε όλους τους ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.2). Το δοσολογικό σχήμα για το Zolbifen σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει καθοριστεί.

Ρυθμίσεις της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ανάλογα με την ένδειξη και την κάθαρση της κρεατινίνης

Ένδειξη για χρήση	Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση	Σχόλια
cSSTI χωρίς SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg μια φορά ημερησίως	Βλ. Παράγραφο 5.1
	<30 ml/min	4 mg/kg κάθε 48 ώρες	(1, 2)
RIE ή cSSTI που σχετίζεται με SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg μια φορά ημερησίως	Βλ. Παράγραφο 5.1
	<30 ml/min	6 mg/kg κάθε 48 ώρες	(1, 2)

cSSTI= επιλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, SAB= βακτηριαμιά από *S. aureus*

(1) Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της προσαρμογής του δοσολογικού διαστήματος δεν έχουν αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και η σύσταση βασίζεται σε στοιχεία μελετών φαρμακοκινητικής και αποτελεσμάτων μοντέλου φαρμακοκινητικής (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.2).

(2) Οι ίδιες ρυθμίσεις της δόσης, οι οποίες βασίζονται μόνο σε στοιχεία φαρμακοκινητικής σε εθελοντές συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων μοντέλου PK, συνιστώνται σε ενήλικους ασθενείς σε αιμοδιύλιση (HD) ή συνεχή περιπατητική περιτοναιοδιύλιση (CAPD). Όποτε είναι δυνατό, το Zolbifen θα πρέπει να χορηγείται μετά τη ολοκλήρωση της διύλισης τις ημέρες της διύλισης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας όταν το Zolbifen χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμός B) (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς με βαρεία ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμός C). Συνεπώς, θα πρέπει να ασκείται προσοχή αν το Zolbifen χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στους ηλικιωμένους ασθενείς εκτός από εκείνους με βαρεία νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγούνται οι συνιστώμενες δοσολογίες (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς (1 έως 17 ετών)

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για παιδιατρικούς ασθενείς με βάση την ηλικία και την ένδειξη φαίνονται παρακάτω.

Ηλικιακή ομάδα	Ένδειξη			
	cSSTI χωρίς SAB		cSSTI συσχετιζόμενη με SAB	
	Δοσολογικό σχήμα	Διάρκεια της Θεραπείας	Δοσολογικό σχήμα	Διάρκεια της Θεραπείας
12 έως 17 ετών	5 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 30 λεπτών	Έως 14 Ημέρες	7 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 30 λεπτών	(1)
7 έως 11 ετών	7 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 30 λεπτών		9 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 30 λεπτών	
2 έως 6 ετών	9 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 60 λεπτών		12 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 60 λεπτών	
1 έως < 2 ετών	10 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 60 λεπτών		12 mg/kg άπαξ κάθε 24 ώρες με έγχυση σε περίοδο 60 λεπτών	
cSSTI= επιλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, SAB= βακτηριαμμία από <i>S. aureus</i> (1) Η ελάχιστη διάρκεια του Zolbifen για την παιδιατρική SAB θα πρέπει να επιλέγεται σύμφωνα με τον εκληφθέντα κίνδυνο επιπλοκών για τον κάθε ασθενή. Η διάρκεια του Zolbifen ενδέχεται να πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 14 ημέρες σύμφωνα με τον εκληφθέντα κίνδυνο επιπλοκών για τον συγκεκριμένο ασθενή. Στην παιδιατρική μελέτη SAB, η μέση διάρκεια της IV δαπτομυκίνης ήταν 12 ημέρες, με εύρος από 1 έως 44 ημέρες. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με τις διαθέσιμες επίσημες συστάσεις.				

Το Zolbifen χορηγείται ενδοφλεβίως σε 0,9 % διάλυμα χλωριούχου νατρίου (βλ. παράγραφο 6.6). Το Zolbifen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πιο συχνά από άπαξ ημερησίως.

Θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις στα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) κατά την έναρξη και σε τακτά διαστήματα (τουλάχιστον άπαξ εβδομαδιαίως) κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Zolbifen δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω του ενός έτους λόγω του κινδύνου δυνητικών επιπτώσεων στο μυϊκό, νευρομυϊκό και/ή το νευρικό σύστημα (είτε περιφερειακό και/ή κεντρικό) που παρατηρήθηκαν σε νεογέννητα σκυλιά (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Σε ενήλικες, το Zolbifen χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6) και χορηγείται σε περίοδο 30 λεπτών ή με ενδοφλέβια ένεση (βλ. παράγραφο 6.6) και χορηγείται σε περίοδο 2 λεπτών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών, το Zolbifen χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε περίοδο των 30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6). Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών, το Zolbifen χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε περίοδο των 60 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Εάν ταυτοποιηθεί η εστία λοίμωξης διαφορετική από cSSTI και RIE μετά την έναρξη της θεραπείας με Zolbifen θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η έναρξη εναλλακτικής αντιβακτηριακής θεραπείας που έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου της υφιστάμενης λοίμωξης (εων).

Αναφυλαξία/αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλαξία/αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί με το Zolbifen. Εάν παρουσιαστεί μια αλλεργική αντίδραση στο Zolbifen, διακόψτε τη χρήση και χορηγήστε την κατάλληλη θεραπεία.

Πνευμονία

Έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι η δαπτομυκίνη δεν είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία πνευμονίας. Έτσι το Zolbifen δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονίας.

RIE από *Staphylococcus aureus*

Κλινικά δεδομένα για τη χρήση της δαπτομυκίνης για θεραπεία RIE από *Staphylococcus aureus* περιορίζονται σε 19 ενήλικες ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 5.1 «Πληροφορίες από κλινικές μελέτες»). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δεξιάς κοιλότητας (RIE) λόγω *Staphylococcus aureus* δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Η αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης σε ασθενείς με λοιμώξεις της προσθετικής βαλβίδας ή με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα δεξιάς πλευράς από *Staphylococcus aureus* δεν έχει καταδειχθεί.

Εν τω βάθει λοιμώξεις

Σε ασθενείς με εν τω βάθει λοιμώξεις θα πρέπει να διεξάγονται οι απαιτούμενες χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. χειρουργικό καθαρισμό, απομάκρυνση προσθετικών συσκευών, εγχείρηση αντικατάστασης βαλβίδας) χωρίς καθυστέρηση.

Λοιμώξεις από εντερόκοκκο

Υπάρχουν ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να μπορούν να εξαχθούν οποιοδήποτε συμπέρασμα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης ενάντια σε λοιμώξεις λόγω εντερόκοκκων συμπεριλαμβανομένων των *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus faecium*. Επιπλέον, η δόση της δαπτομυκίνης στη θεραπευτική αγωγή που μπορεί να είναι κατάλληλη για τη θεραπεία των λοιμώξεων από εντερόκοκκο, με ή χωρίς βακτηριαμία, δεν έχει προσδιοριστεί. Έχουν αναφερθεί αποτυχίες στην θεραπεία με δαπτομυκίνη, λοιμώξεων από εντερόκοκκο που ως επί το πλείστον συνοδεύονταν από βακτηριαμία. Σε μερικές περιπτώσεις, η αποτυχία της θεραπείας έχει συσχετιστεί με την επιλογή των οργανισμών με μειωμένη ευαισθησία ή απλά αντίσταση στην δαπτομυκίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη-ευαίσθητοι μικροοργανισμοί

Η χρήση αντιβακτηριακών μπορεί να προωθήσει την υπερβολική ανάπτυξη μη-ευαίσθητων μικροοργανισμών. Εάν επέλθει επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Διάρροια σχετιζόμενη με *clostridium difficile*

Έχει αναφερθεί διάρροια σχετιζόμενη με *clostridium difficile* (CDAD) με δαπτομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν υπάρχει υποψία ή επιβεβαιωμένη CDAD, μπορεί να χρειαστεί η διακοπή του Zolbifen και η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου/εργαστηριακών εξετάσεων

Έχει παρατηρηθεί ψευδής παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και αύξηση της διεθνούς ομαλοποιημένης αναλογίας (INR) όταν χρησιμοποιούνται για την ανάλυση συγκεκριμένα ανασυνδυασμένα θρομβοπλαστικά αντιδραστήρια (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Φωσφοκινάση της κρεατίνης και μυοπάθεια

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις στα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης πλάσματος (CPK, ισοένζυμο MM) σε σχέση με μυϊκούς πόνους ή/και αδυναμία και περιστατικά μυοσίτιδας μυοσφαιριναίμιας και ραβδομύδωσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με δαπτομυκίνη (βλ. επίσης παραγράφους 4.5, 4.8 και 5.3). Σε κλινικές μελέτες, αξιοσημείωτες αυξήσεις των επιπέδων CPK πλάσματος σε > 5x από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN) χωρίς μυϊκά συμπτώματα εμφανίστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με δαπτομυκίνη (1,9%) παρά σε εκείνους οι οποίοι έλαβαν παράγοντες σύγκρισης (0,5%).

Συνεπώς, συνιστώνται τα εξής:

- Θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις της CPK πλάσματος κατά την έναρξη καθώς και σε τακτά διαστήματα (τουλάχιστον άπαξ εβδομαδιαίως) κατά τη διάρκεια της θεραπείας από όλους τους ασθενείς.
- Οι μετρήσεις της CPK θα πρέπει να λαμβάνονται πιο συχνά (π.χ. κάθε 2-3 ημέρες τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας) σε ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας. Για παράδειγμα ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/λεπτό, βλ. επίσης παράγραφο 4.2), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιύλιση ή CAPD, και ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με μυοπάθεια (π.χ. HMG-CoA, φιμπράτες και κυκλοσπορίνη).
- Δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί ότι οι ασθενείς με CPK υψηλότερο από 5πλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού κατά την έναρξη μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο περαιτέρω αυξήσεων κατά τη θεραπεία με δαπτομυκίνη. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ξεκινά θεραπεία με δαπτομυκίνη, και εάν χορηγείται δαπτομυκίνη, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά από άπαξ εβδομαδιαίως.
- Το Zolbifen δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι παίρνουν και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν σχέση με τη μυοπάθεια εκτός εάν θεωρείται ότι το αναμενόμενο όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από το κίνδυνο.
- Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τυχόν σημεία ή συμπτώματα τα οποία μπορεί να αντιπροσωπεύουν μυοπάθεια.
- Οποιοσδήποτε ασθενής αναπτύξει ανεξήγητο μυϊκό άλγος, ευαισθησία, αδυναμία ή κράμπα θα πρέπει να υποβάλλεται σε παρακολούθηση των επιπέδων CPK κάθε 2 μέρες. Το Zolbifen πρέπει να διακόπτεται όταν υπάρχουν ανεξήγητα μυϊκά συμπτώματα εάν η CPK φτάσει σε επίπεδο υψηλότερο από 5πλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού.

Περιφερική νευροπάθεια

Ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν περιφερική νευροπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zolbifen θα πρέπει να διερευνώνται και θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο διακοπής της δαπτομυκίνης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παιδιατρικοί ασθενείς κάτω του ενός έτους δεν πρέπει να λαμβάνουν Zolbifen λόγω του κινδύνου εμφάνισης δυνητικών επιδράσεων στο μυϊκό, νευρομυϊκό, και/ή νευρικό σύστημα (είτε περιφερικό και/ή κεντρικό) οι οποίες παρατηρήθηκαν σε νεογνά σκύλων (βλ. παράγραφο 5.3).

Ηωσινοφιλική πνευμονία

Έχει αναφερθεί ηωσινοφιλική πνευμονία σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Στα περισσότερα αναφερόμενα περιστατικά που σχετίζονταν με την δαπτομυκίνη, οι ασθενείς παρουσίασαν πυρετό, δύσπνοια με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια, και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις ή οργανούμενη πνευμονία. Η πλειοψηφία των περιστατικών παρουσιάστηκαν μετά από περισσότερες από 2 εβδομάδες θεραπείας με δαπτομυκίνη και η κατάστασή τους βελτιώθηκε μετά τη διακοπή της δαπτομυκίνης και την έναρξη στεροειδούς αγωγής. Έχει αναφερθεί επανεμφάνιση της ηωσινοφιλικής πνευμονίας μετά από επανέκθεση. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα σημεία και συμπτώματα ενώ λαμβάνουν δαπτομυκίνη θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση ιατρική αξιολόγηση,

συμπεριλαμβανομένου, εάν ενδείκνυται, του βργγοκυψελιδικού εκπλύματος, για να αποκλειστούν άλλες αιτίες (π.χ. βακτηριακή λοίμωξη, μυκητιασική λοίμωξη, παράσιτα, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα). Συνιστάται η άμεση διακοπή του Zolbifen και εάν ενδείκνυται η έναρξη θεραπείας με συστηματικά στεροειδή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Έχει αναφερθεί νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια θεραπείας με δαπτομυκίνη. Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί από μόνη της να προδιαθέτει για αυξήσεις των επιπέδων δαπτομυκίνης, πράγμα που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μυοπάθειας (βλ. πιο πάνω).

Απαιτείται μια ρύθμιση του δοσολογικού διαστήματος της δαπτομυκίνης στους ενήλικες ασθενείς των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι < 30 ml/λεπτό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρύθμισης του δοσολογικού διαστήματος δεν έχουν αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και η σύσταση στηρίζεται κυρίως σε αποτελέσματα μοντέλου φαρμακοκινητικής. Το Zolbifen θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο όταν θεωρείται ότι το αναμενόμενο κλινικό όφελος είναι μεγαλύτερο από το δυνητικό κίνδυνο.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση Zolbifen σε ασθενείς που ήδη έχουν κάποιο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/λεπτό) πριν από την έναρξη θεραπείας Zolbifen. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Επιπλέον, συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης δυνητικώς νεφροτοξικών παραγόντων, ανεξαρτήτως της προϋπάρχουσας νεφρικής λειτουργίας του ασθενή (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Το δοσολογικό σχήμα της δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Παχυσαρκία

Σε παχύσαρκα άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος BMI > 40 kg/m² αλλά με κάθαρση κρεατινίνης > 70 ml/λεπτό, η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-∞}) δαπτομυκίνης ήταν σημαντικά αυξημένη (μέση τιμή 42% ψηλότερη) σε σύγκριση με μη-παχύσαρκα άτομα της ομάδας μαρτύρων. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης σε πολύ παχύσαρκα άτομα και συνεπώς συνιστάται προσοχή. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία ότι απαιτείται μείωση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δαπτομυκίνη υφίσταται μικρού βαθμού έως μηδαμινό μεταβολισμό με τη διαμεσολάβηση του Κυτοχρώματος P450 (CYP450). Είναι απίθανο η δαπτομυκίνη να αναστείλει ή να επαγάγει το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το σύστημα διαμεσολάβησης του P450.

Έχουν γίνει μελέτες της αλληλεπίδρασης της δαπτομυκίνης με αζτρεονάμη, τομπραμυκίνη, βαρφαρίνη και προβενεσίδη. Η δαπτομυκίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης ή της προβενεσίδης, αλλά ούτε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν τροποποίησαν τη φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης. Η φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης δεν άλλαξε σημαντικά από την αζτρεονάμη.

Παρόλο που παρατηρήθηκαν μικρές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης και της τομπραμυκίνης κατά τη συγχορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης για μια περίοδο 30-λεπτών χρησιμοποιώντας μια δόση δαπτομυκίνης 2 mg/ml, οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της δαπτομυκίνης και της τομπραμυκίνης με μια εγκεκριμένη δόση δαπτομυκίνης είναι άγνωστη. Απαιτείται προσοχή όταν το Zolbifen συγχορηγείται με την τομπραμυκίνη.

Η εμπειρία της ταυτόχρονης χορήγησης της δαπτομυκίνης και της βαρφαρίνης είναι περιορισμένη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες της δαπτομυκίνης με άλλα αντιπηκτικά εκτός της βαρφαρίνης. Θα πρέπει να παρακολουθείται η αντιπηκτική δράση στους ασθενείς που παίρνουν Zolbifen και βαρφαρίνη για τις πρώτες αρκετές ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με Zolbifen.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση δαπτομυκίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανό να πυροδοτήσουν μυοπάθεια (π.χ. αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA). Ωστόσο παρουσιάστηκαν ορισμένα περιστατικά αξιοσημείωτων αυξήσεων των επιπέδων CPK και περιστατικά ραβδομυόλυσης σε ασθενείς που έπαιρναν ένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ταυτόχρονα με δαπτομυκίνη. Συνιστάται, εάν είναι δυνατό, παροδική διακοπή της χορήγησης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με τη μυοπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με Zolbifen εκτός και αν τα οφέλη της συντρέχουσας χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Αν η συγχορήγηση δε μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει τα επίπεδα της CPK να μετρώνται πιο συχνά από μία φορά την εβδομάδα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα τα οποία πιθανό να αντιπροσωπεύουν μυοπάθεια. Βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.3.

Η δαπτομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω νεφρικής διήθησης και έτσι τα επίπεδα πλάσματος μπορεί να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τη νεφρική διήθηση (π.χ. ΜΣΑΦ και αναστολείς της COX-2). Επιπλέον, υπάρχει ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης κατά τη συγχορήγηση λόγω των προσθετικών νεφρικών επιδράσεων. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν η δαπτομυκίνη συγχορηγείται με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι μειώνει τη νεφρική διήθηση.

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλληλεπίδρασης μεταξύ της δαπτομυκίνης και συγκεκριμένων αντιδραστηρίων τα οποία χρησιμοποιούνται σε μερικές αναλύσεις χρόνου προθρομβίνης/διεθνούς ομαλοποιημένης αναλογίας (PT/INR). Αυτή η αλληλεπίδραση οδήγησε σε λανθασμένη επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης και αύξηση της INR. Εάν παρατηρηθούν μη αναμενόμενες μη φυσιολογικές τιμές του PT/ INR σε ασθενείς οι οποίοι παίρνουν δαπτομυκίνη, θα πρέπει να μελετάται πιθανή αλληλεπίδραση *in vitro* κατά τον εργαστηριακό έλεγχο. Η πιθανότητα λανθασμένων αποτελεσμάτων μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη λήψη δειγμάτων για ελέγχους του PT αύξησης της INR κοντά στο χρόνο ύφεσης των συγκεντρώσεων της δαπτομυκίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη δαπτομυκίνη σχετικά με τις εγκυμοσύνες. Μελέτες σε ζώα δεν

καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες αρνητικές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Zolbifen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, δηλαδή μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Θηλασμός

Σε μια μελέτη μιας μεμονωμένης περίπτωσης σε άνθρωπο, χορηγήτο ενδοφλεβίως δαπτομυκίνη δόσης 500 mg/ημέρα για 28 ημέρες σε μια θηλάζουσα μητέρα, και το μητρικό γάλα της ασθενούς συλλεγόταν για μια περίοδο 24 ωρών κατά την 27^η ημέρα. Η υψηλότερη συγκέντρωση δαπτομυκίνης που μετρήθηκε στο μητρικό γάλα ήταν 0,045 mcg/ml, η οποία είναι μια μικρή συγκέντρωση. Έτσι, μέχρι την απόκτηση περισσότερης εμπειρίας, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται όταν το Zolbifen χορηγείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στη δαπτομυκίνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες αρνητικές επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Με βάση τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, υπολογίζεται ότι η δαπτομυκίνη δεν είναι πιθανό να προκαλέσει επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές μελέτες, 2.011 ενήλικα άτομα έλαβαν δαπτομυκίνη. Σε αυτές τις δοκιμές, 1.221 άτομα έλαβαν μια ημερήσια δόση των 4 mg/kg από τους οποίους οι 1.108 ήταν ασθενείς και οι 113 ήταν υγιείς εθελοντές. 406 άτομα έλαβαν μια ημερήσια δόση 6 mg/kg από τους οποίους οι 304 ήταν ασθενείς και οι 156 ήταν υγιείς εθελοντές. Σε παιδιατρικές μελέτες, 372 ασθενείς έλαβαν δαπτομυκίνη, εκ των οποίων 61 έλαβαν μία εφάπαξ δόση και 311 έλαβαν ένα θεραπευτικό σχήμα για cSSTI ή SAB (ημερήσιες δόσεις που ποικίλλουν από 4 mg/kg έως 12 mg/kg). Ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλ. αυτές που θεωρούνται από τον ερευνητή ως ενδεχομένως, πιθανώς ή σίγουρα σχετιζόμενες με το φαρμακευτικό προϊόν) αναφέρθηκαν σε παρόμοιες συχνότητες για τους ασθενείς που έλαβαν δαπτομυκίνη και τους ασθενείς που έλαβαν τα συγκριτικά θεραπευτικά σχήματα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα (συχνότητα συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)) είναι: Μυκητιασικές λοιμώξεις, ουρολοίμωξη, λοίμωξη από κάντιντα, αναιμία, άγχος, αϋπνία, ζάλη, κεφαλαλγία, υπέρταση, υπόταση, γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, μη-φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αμινοτρανσφεράση του ασπαραγινικού οξέος (AST) ή αλκαλική φωσφατάση (ALP), εξάνθημα, κνησμός, πόνος στα άκρα, αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης ορού (CPK), αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, πυρεξία, εξασθένιση.

Λιγότερο συχνά αναφερόμενες, αλλά περισσότερο σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ηωσινοφιλική πνευμονία, (περιστασιακά εμφανιζόμενη ως οργανούμενη πνευμονία), φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), αγγειοοίδημα και ραβδομυόλυση.

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά την περίοδο παρακολούθησης με συχνότητα που αντιστοιχεί σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές

(δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κατηγορία οργανικό σύστημα		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> <i>Μη</i> <i>γνωστές*:</i>	Μυκητιασικές λοιμώξεις, ουρολοίμωξη, λοίμωξη από κάντιντα Μυκητιασαιμία Διάρροια σχετιζόμενη με <i>clostridium difficile</i> **
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> <i>Σπάνιες:</i> <i>Μη γνωστές*:</i>	Αναιμία Θρομβοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, αύξησης της διεθνούς ομαλοποιημένης αναλογίας (INR), λευκοκυττάρωση Παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT) Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<i>Μη</i> <i>γνωστές*:</i>	Υπερευαισθησία** που εκδηλώνεται με μεμονωμένες αυτόματες αναφορές που περιλαμβάνουν χωρίς να περιορίζονται στα ακόλουθα: αγγειοοίδημα, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), πνευμονική ηωσινοφιλία, φυμαλλιδώδες εξάνθημα με επίδραση στο βλεννογόνο υμένα και αίσθηση στοματοφαρυγγικού οιδήματος, αναφυλαξία**, αντιδράσεις στην έγχυση μεταξύ των οποίων και τα εξής συμπτώματα: ταχυκαρδία, συριγμός, πυρεξία, ρίγη, συστηματική έξαψη, ίλιγγος, συγκοπή και μεταλλική γεύση

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<i>Όχι συχνές:</i>	Μειωμένη όρεξη, υπεργλυκαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές
Ψυχιατρικές διαταραχές	<i>Συχνές:</i>	Άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> <i>Μη γνωστές*:</i>	Ζάλη, κεφαλαλγία Παραισθησία, διαταραχές της γεύσης, τρόμος, ερεθισμός του οφθαλμού Περιφερική νευροπάθεια**
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<i>Όχι συχνές:</i>	Ύλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	<i>Όχι συχνές:</i>	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, έκτακτη συστολή
Αγγειακές διαταραχές	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i>	Υπέρταση, υπόταση Εξάψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, οξυγόνα και του μεσοθωράκιου	<i>Μη γνωστές*:</i>	Ηωσινοφιλική πνευμονία ^{1**} , βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i>	Γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση Δυσπεψία, γλωσσίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<i>Συχνές:</i> <i>Σπάνιες:</i>	Μη-φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ² (αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αμινοτρανσφεράση του ασπαραγινικού οξέος (AST) ή αλκαλική φωσφατάση (ALP)) Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> <i>Μη γνωστές*</i>	Εξάνθημα, κνησμός Κνίδωση Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i> <i>Μη γνωστές*:</i>	Πόνος στα άκρα, αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης ορού (CPK) ² Μυοσίτιδα, αύξηση μυοσφαιρίνης, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός πόνος, αρθραλγία, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση ορού (LDH), μυϊκές κράμπες Ραβδομύλυση ³ **
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<i>Όχι συχνές:</i>	Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένη κρεατινίνη ορού
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<i>Όχι συχνές:</i>	Κολπίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης _____	<i>Συχνές:</i> <i>Όχι συχνές:</i>	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, πυρεξία, εξασθένιση Κόπωση, πόνος

* Με βάση αναφορές που έγιναν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Αφού αυτές οι ενέργειες αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αμφιβόλου μεγέθους, δεν είναι δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους και ως εκ τούτου κατηγοροποιούνται ως μη γνωστές.

** Βλέπε παράγραφο 4.4.

- ¹ Ενώ η ακριβής εμφάνιση ηωσινοφιλικής πνευμονίας που συνδέεται με τη δαπτομυκίνη δεν είναι γνωστή, το μέχρι σήμερα ποσοστό αναφοράς των αυθόρμητων αναφορών είναι πολύ χαμηλό (< 1/10.000).
- ² Σε μερικές περιπτώσεις μυοπάθειας με συμμετοχή αυξημένης φωσφοκινάσης της κρεατίνης και μυϊκά συμπτώματα, οι ασθενείς παρουσίασαν επίσης αυξημένες τρανσαμινάσες. Αυτές οι αυξήσεις τρανσαμινασών είναι δυνατό να είχαν σχέση με τις επιδράσεις στους σκελετικούς μυς. Η πλειονότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών ήταν τοξικότητας κατηγορίας 1-3 και υποχώρησαν με τη διακοπή της αγωγής.
- ³ Στις περιπτώσεις όπου υπήρχαν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σχετικά με τους ασθενείς προκειμένου να γίνει κάποια αξιολόγηση, περίπου 50% των περιστατικών επισυνέβησαν σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, ή σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ραβδομυόλυση.

Τα δεδομένα ασφάλειας για τη χορήγηση της δαπτομυκίνης μέσω ενδοφλέβιας ένεσης 2-λεπτών προέρχονται από δύο φαρμακοκινητικές μελέτες σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Βάση των αποτελεσμάτων αυτών των ερευνών, και οι δύο μέθοδοι χορήγησης της δαπτομυκίνης, η 2-λεπτών ενδοφλέβια ένεση και η 30-λεπτών ενδοφλέβια έγχυση, έχουν ένα παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας. Δεν παρουσιάστηκε καμία σημαντική διαφορά στην τοπική ανεκτικότητα ή στη φύση και συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η χορήγηση υποστηρικτικής φροντίδας. Η δαπτομυκίνη απομακρύνεται αργά από τον οργανισμό μέσω της αιμοδιύλισης (περίπου 15% της χορηγηθείσας δόσης απομακρύνεται σε διάρκεια 4 ωρών) ή μέσω περιτοναϊκής διύλισης (περίπου 11% της χορηγηθείσας δόσης απομακρύνεται σε διάρκεια 48 ωρών).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, Άλλα αντιβακτηριακά, κωδικός ATC: J01XX09

Μηχανισμός δράσης

Η δαπτομυκίνη είναι ένα κυκλικό λιποπεπτίδιο φυσικό προϊόν το οποίο είναι δραστικό μόνο κατά των Gram θετικών βακτηρίων.

Ο μηχανισμός δράσης, περιλαμβάνει τη δέσμευση (κατά την παρουσία ιόντων ασβεστίου) στις

μεμβράνες των βακτηριακών κυττάρων που βρίσκονται τόσο σε φάση ανάπτυξης όσο και σε στατική φάση, και οδηγεί σε αποπόλωση που προκαλεί ταχεία αναστολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών, του DNA και του RNA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο των βακτηριακών κυττάρων με αμελητέα κυτταρική λύση.

Σχέση PK/PD

Η δαπτομυκίνη *in vitro* και *in vivo* σε ζωικά μοντέλα παρουσιάζει ταχεία, εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, βακτηριοκτόνο δράση κατά των Gram θετικών οργανισμών. Σε ζωικά μοντέλα οι AUC/MIC και C_{max}/MIC συσχετίζονται με την αποτελεσματικότητα και την προβλεπόμενη νέκρωση βακτηριδίων *in vivo* σε εφάπαξ δόσεις που ισοδυναμούν με ανθρώπινες ενήλικες δόσεις των 4 mg/kg και 6 mg/kg άπαξ ημερησίως.

Μηχανισμοί αντοχής

Στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στη δαπτομυκίνη έχουν αναφερθεί κυρίως κατά τη διάρκεια αγωγής σε ασθενείς των οποίων η θεραπεία είναι δύσκολη ή/και κατόπιν χορήγησης για μεγάλες χρονικές περιόδους. Συγκεκριμένα, έχουν γίνει αναφορές για αποτυχία της θεραπείας σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ή *Enterococcus faecium*, συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών ασθενών, όπου έχουν συσχετιστεί με την επιλογή των οργανισμών με μειωμένη ευαισθησία ή απλά αντίσταση στην δαπτομυκίνη κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Ο/οι μηχανισμός(οί) αντίστασης στη δαπτομυκίνη δεν έχει(ουν) κατανοηθεί πλήρως.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) που έχει καθιερωθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (EUCAST) για τον Σταφυλόκοκκο και Στρεπτόκοκκο (εκτός από το *S. pneumoniae*) είναι ευαίσθητα ≤ 1 mg/l και ανθεκτικά > 1 mg/l.

Ευαισθησία

Ο επιπολασμός της ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλει γεωγραφικά και χρονικά για τα επιλεγμένα είδη και είναι προτιμότερο να υπάρχουν τοπικές πληροφορίες σχετικά με την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζονται σοβαρές λοιμώξεις. Ανάλογα με τις ανάγκες, θα πρέπει να επιζητείται συμβουλή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασμός της ανθεκτικότητας είναι τέτοιος που η χρησιμότητα του φαρμάκου τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοιμώξεων είναι αμφισβητήσιμη.

Συνήθως Ευαίσθητα Είδη
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Σταφυλόκοκκοι πηκτάση αρνητικοί
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Στρεπτόκοκκοι Ομάδας G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
Οργανισμοί Gram αρνητικοί

* υποδεικνύει είδη κατά των οποίων θεωρείται ότι έχει αποδειχθεί ικανοποιητικά η δραστηριότητα σε κλινικές μελέτες.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ενήλικες

Σε δύο κλινικές δοκιμές ενηλίκων με επιπεπλεγμένες δερματικές λοιμώξεις και λοιμώξεις των μαλακών μορίων, 36% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δαπτομυκίνη ανταποκρίθηκαν στα κριτήρια του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS). Ο πιο συχνός τύπος λοίμωξης για την οποία χορηγήθηκε θεραπεία ήταν λοίμωξη πληγής (38% των ασθενών) ενώ ποσοστό 21% είχαν μείζονα αποστήματα. Αυτοί οι περιορισμοί των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία θα πρέπει να εξετάζονται όταν λαμβάνεται απόφαση χρήσης Zepgraxen.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη σε 235 ενήλικες ασθενείς με βακτηριαμία από *Staphylococcus aureus* (π.χ. τουλάχιστον μια θετική καλλιέργεια αίματος στον *Staphylococcus aureus* πριν τη λήψη της πρώτης δόσης) 19 από τους 120 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με δαπτομυκίνη πληρούσαν τα κριτήρια για RIE. Από αυτούς τους 19 ασθενείς οι 11 είχαν λοίμωξη από *Staphylococcus aureus* ευαίσθητο στη μεθυκυλίνη και οι 8 με *Staphylococcus aureus* ανθεκτικό στη μεθυκυλίνη. Τα ποσοστά επιτυχίας σε ασθενείς με RIE παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πληθυσμός	Δαπτομυκίνη	Συγκριτικό φάρμακο	Διαφορές στην επιτυχία
	n/N (%)	n/N (%)	Κλάσματα (95% CI)
Πληθυσμός ITT (intention to treat)			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
Πληθυσμός PP (per protocol)			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Αποτυχία στη θεραπεία λόγω εμμένουσων ή υποτροπιάζόντων λοιμώξεων από *Staphylococcus aureus* παρατηρήθηκε σε 19/120 (15,8%) των ασθενών που έλαβαν δαπτομυκίνη, σε 9/53 (16,7%) αυτών που έλαβαν βανκομυκίνη και σε 2/62 (3,2%) των ασθενών που έλαβαν αντι-σταφυλοκοκκική ημισυνθετική πενικιλίνη. Αυτή συμπεριλαμβάνει έξι ασθενείς που έλαβαν δαπτομυκίνη και έναν που έλαβε βανκομυκίνη που παρουσίασαν αύξηση στις MICs της δαπτομυκίνης κατά τη διάρκεια ή έπειτα από τη θεραπεία (βλ. παρακάτω «Μηχανισμοί αντοχής»). Οι περισσότεροι ασθενείς που απέτυχαν λόγω αντοχής ή υποτροπής της λοίμωξης από *Staphylococcus aureus* είχαν εν τω βάθει λοίμωξη και δεν είχαν λάβει την απαραίτητη χειρουργική παρέμβαση.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών (Μελέτη DAP-PEDS-07-03) με cSSTI που προκλήθηκε από θετικά κατά Gram παθογόνα. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με σταδιακή προσέγγιση σε προσδιορισμένες ηλικιακές ομάδες και έλαβαν δόσεις ανάλογα με την ηλικία άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες, ως εξής:

- Ηλικιακή ομάδα 1 (n=113): 12 έως 17 ετών έλαβαν δόσεις δαπτομυκίνης των 5 mg/kg ή την καθιερωμένη θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο(SOC)
- Ηλικιακή ομάδα 2 (n=113): 7 έως 11 ετών έλαβαν δόσεις δαπτομυκίνης των 7 mg/kg ή SOC
- Ηλικιακή ομάδα 3 (n=125): 2 έως 6 ετών έλαβαν δόσεις δαπτομυκίνης των 9 mg/kg ή SOC
- Ηλικιακή ομάδα 4 (n=45): 1 έως < 2 ετών έλαβαν δόσεις δαπτομυκίνης των 10 mg/kg ή SOC

Ο πρωταρχικός στόχος της Μελέτης DAP-PEDS-07-03 ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας της θεραπείας. Οι δευτερεύοντες στόχοι περιελάμβαναν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δόσεων ενδοφλέβιας δαπτομυκίνης ανάλογα με την ηλικία σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία (SOC). Το βασικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το κλινικό αποτέλεσμα όπως ορίστηκε από το χορηγό στη δοκιμή της θεραπείας (test-of-cure, TOC), το οποίο ορίστηκε τυφλοποιημένα από ιατρικό διευθυντή.

Συνολικά 389 άτομα υποβλήθηκαν σε αγωγή στην μελέτη, συμπεριλαμβανομένων, 256 ατόμων που έλαβαν δαπτομυκίνη και 133 ατόμων που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Σε όλους τους πληθυσμούς

τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας δαπτομυκίνης και SOC, υποστηρίζοντας την πρωτογενή ανάλυση αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό ITT.

Περίληψη των κλινικών αποτελεσμάτων που ορίστηκαν από το χορηγό για τη TOC:

Κλινική Επιτυχία σε Παιδιατρικές cSSTI

	Δαπτομυκίνη n/N(%)	Συγκριτικό φάρμακο n/N(%)	Διαφορά(%)
Πρόθεση-για-θεραπεία	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Τροποποιημένη πρόθεση-για-θεραπεία	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Κλινικά αξιολογήσιμη	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Μικροβιολογικά αξιολογήσιμη (MA)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Το συνολικό ποσοστό θεραπευτικής ανταπόκρισης ήταν επίσης παρόμοιο στα δύο σκέλη θεραπείας με δαπτομυκίνη και SOC για λοιμώξεις από MRSA, MSSA και *Streptococcus pyogenes* (βλ. παρακάτω πίνακα, MA πληθυσμός). Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν > 94% για τα δυο σκέλη θεραπείας σε αυτούς τους κοινούς παθογόνους οργανισμούς.

Περίληψη των συνολικών ποσοστών θεραπευτικής ανταπόκρισης με βάση τον τύπο του αρχικού παθογόνου οργανισμού (MA πληθυσμός):

Παθογόνος οργανισμός	Συνολικό Ποσοστό Επιτυχίας σε Παιδιατρικές cSSTI ^a	
	Δαπτομυκίνη	Συγκριτικό φάρμακο
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ευαίσθητος στη μεθυκυλλίνη	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ανθεκτικός στη μεθυκυλλίνη	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Άτομα με κλινική επιτυχία (Κλινική Ανταπόκριση «Θεραπεύθηκε» ή «Βελτιώθηκε») και μικροβιολογική επιτυχία (με ανταπόκριση στα επίπεδα παθογόνου «Εξαιλείφθηκε» ή Θεώρηση Εξάλειψης») ταξινομούνται ως συνολική θεραπευτική επιτυχία.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 έως 17 ετών (Μελέτη DAP-PEDBAC-11-02) με βακτηραιμία που προκλήθηκε από *Staphylococcus aureus*. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες και τους δόθηκαν δόσεις εξαρτώμενες από την ηλικία άπαξ ημερησίως για έως και 42 ημέρες, ως ακολούθως:

- Ηλικιακή ομάδα 1 (n=21): 12 έως 17 ετών σε θεραπεία με δαπτομυκίνη δόσης 7 mg/kg ή SOC συγκριτικό φάρμακο
- Ηλικιακή ομάδα 2 (n=28): 7 έως 11 ετών σε θεραπεία με δαπτομυκίνη δόσης 9 mg/kg ή SOC
- Ηλικιακή ομάδα 3 (n=32): 1 έως 6 ετών σε θεραπεία με δαπτομυκίνη δόσης 12 mg/kg ή SOC συγκριτικό φάρμακο

Ο πρωτεύον στόχος της Μελέτης DAP-PEDBAC-11-02 ήταν να αξιολογηθεί η ασφάλεια της ενδοφλεβίως χορηγούμενης δαπτομυκίνης σε σύγκριση με τα SOC αντιβιοτικά. Δευτερεύοντες στόχοι συμπεριλάμβαναν: Κλινική έκβαση βασιζόμενη στην αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης του τυφλού Αξιολογητή (επιτυχία

(θεραπεία, βελτίωση], αποτυχία, ή μη αξιολογήσιμη) κατά την TOC Επίσκεψη, και Μικροβιολογική ανταπόκριση (επιτυχία, αποτυχία, ή μη αξιολογήσιμη) με βάση την αξιολόγηση του παθογόνου που προκάλεσε τη λοίμωξη κατά την έναρξη στην TOC.

Συνολικά 81 άτομα έλαβαν θεραπεία στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 55 ατόμων οι οποίοι έλαβαν δαπτομυκίνη και 26 άτομα τα οποία έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Δε συμμετείχαν στη μελέτη ασθενείς ηλικίας 1 έως <2 ετών.

Σε όλους τους πληθυσμούς τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ του θεραπευτικού σκέλους της δαπτομυκίνης και του σκέλους της SOC.

Σύνοψη της καθορισμένης από τον τυφλό Αξιολογητή κλινικής έκβασης στην TOC:

Κλινική Επιτυχία σε Παιδιατρική SAB

	Δαπτομυκίνη n/N (%)	Συγκριτικό Φάρμακο n/N (%)	% διαφορά
Τροποποιημένη πρόθεση-για-θεραπεία (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Μικροβιολογικά τροποποιημένη πρόθεση-για-θεραπεία (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Κλινικά αξιολογήσιμη (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Το μικροβιολογικό αποτέλεσμα στην TOC για τα θεραπευτικά σκέλη της δαπτομυκίνης και SOC για τις λοιμώξεις από MRSA και MSSA παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα (πληθυσμός mMITT).

Παθογόνο	Ποσοστά μικροβιολογικής επιτυχίας στην Παιδιατρική SAB n/N (%)	
	Δαπτομυκίνη	Συγκριτικό φάρμακο
<i>Staphylococcus aureus</i> ευαίσθητος στη μεθυκιλλίνη (MSSA)	43/44 (97,7%)	6/7 (85,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i> ανθεκτικός στη μεθυκιλλίνη(MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαπτομυκίνης είναι γενικώς γραμμικές και ανεξάρτητες από τον χρόνο σε δόσεις από 4 έως 12 mg/kg χορηγούμενες ως μία εφάπαξ δόση ημερησίως μέσω 30-λεπτών ενδοφλέβιας έγχυσης για διάστημα έως 14 ημερών σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μέχρι την τρίτη ημερήσια δόση.

Η χορήγηση της δαπτομυκίνης ως μια 2-λεπτών ενδοφλέβια ένεση επίσης παρουσίασε ανάλογη με τη δοσολογία φαρμακοκινητική στο εγκεκριμένο διάστημα θεραπευτικής δόσης από 4 σε 6 mg/kg. Συγκριτική έκθεση (AUC και C_{max}) παρουσιάστηκε σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μετά από χορήγηση δαπτομυκίνης ως μια 30-λεπτών ενδοφλέβια έγχυση ή ως μια 2-λεπτών ενδοφλέβια ένεση.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η δαπτομυκίνη δεν απορροφάται σε σημαντικό βαθμό κατόπιν χορήγησης από του στόματος.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση της δαπτομυκίνης σε υγιή ενήλικα άτομα ήταν περίπου 0,1 l/kg και ήταν ανεξάρτητος από τη δόση. Μελέτες κατανομής στους ιστούς που πραγματοποιήθηκαν σε

αρουραίους έδειξαν ότι η δαπτομυκίνη φαίνεται να διαπερνά ελάχιστα το φραγμό αίματος-εγκεφάλου και το φραγμό του πλακούντα κατόπιν άπαξ και πολλαπλών δόσεων.

Η δαπτομυκίνη δεσμεύεται αναστρέψιμα σε πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος κατά τρόπο που δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε δαπτομυκίνη, η δέσμευση στις πρωτεΐνες παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο στο 90% συμπεριλαμβανομένων και ενηλίκων ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτες *in vitro*, η δαπτομυκίνη δεν μεταβολιζόταν στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Οι μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα δείχνουν ότι η δαπτομυκίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις δραστηριότητες των ακόλουθων ισόμορφων μορφών του ανθρώπινου P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4. Είναι απίθανο η δαπτομυκίνη να αναστείλει ή να επαγάγει το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το σύστημα διαμεσολάβησης του P450.

Μετά από έγχυση ¹⁴C- δαπτομυκίνης σε υγιείς ενήλικες, η ραδιενέργεια πλάσματος ήταν παρόμοια με τη συγκέντρωση που καθορίζεται από τη μικροβιολογική ανάλυση. Ανενεργοί μεταβολίτες είχαν ανιχνευθεί στα ούρα, όπως καθορίζει η διαφορά των συνολικών ραδιενεργών συγκεντρώσεων και των μικροβιολογικά ενεργών συγκεντρώσεων. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, δεν είχαν παρατηρηθεί μεταβολίτες στο πλάσμα, και μικρές ποσότητες τριών οξειδωτικών μεταβολιτών και μιας μη ταυτοποιημένης ουσίας ανιχνεύθηκαν στα ούρα. Ο τύπος του μεταβολισμού δεν έχει ταυτοποιηθεί.

Αποβολή

Η δαπτομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεκίδης και δαπτομυκίνης δεν επιδρά στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαπτομυκίνης στον άνθρωπο, πράγμα που υποδεικνύει ότι υπάρχει ελάχιστη έως μηδενική δραστική σωληναριακή έκκριση δαπτομυκίνης.

Κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης, η κάθαρση της δαπτομυκίνης στο πλάσμα είναι περίπου 7 ως 9 ml/h/kg και η νεφρική της κάθαρση 4 ως 7 ml/h/kg.

Σε μια μελέτη mass balance χρησιμοποιώντας ραδιοσημασμένο υλικό, το 78% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε από τα ούρα με βάση τη συνολική ραδιενέργεια, ενώ η ανάκτηση στα ούρα αμετάβλητης δαπτομυκίνης ήταν περίπου το 50% της δόσης. Περίπου 5% της χορηγηθείσας ραδιοσήμανσης απεκκρίθηκε μέσω των κοπράνων.

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Μετά τη χορήγηση μιας ενδοφλέβιας δόσης δαπτομυκίνης 4 mg/kg για μια περίοδο 30 λεπτών, η μέση συνολική κάθαρση της δαπτομυκίνης ήταν περίπου 35% χαμηλότερη και η μέση AUC_(0-∞) περίπου 58% υψηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα (≥ 75 ετών) συγκρινόμενα με τις τιμές των υγιών νέων ατόμων (18 έως 30 ετών). Δεν υπήρχαν διαφορές στην C_{max}. Οι διαφορές που παρουσιάστηκαν οφείλονται πιο πιθανόν στην φυσιολογική μείωση της νεφρικής λειτουργίας που παρατηρείται στο γηριατρικό πληθυσμό.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με βάση μόνο την ηλικία. Ωστόσο, θα πρέπει να αξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία και η δόση θα πρέπει να μειωθεί αν υπάρχει ένδειξη σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας.

Παιδιά και έφηβοι (1 έως 17 χρονών)

Η φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης σε παιδιατρικά άτομα αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσεων. Μετά από εφάπαξ δόση 4 mg/kg δαπτομυκίνη, η συνολική κάθαρση κανονικοποιημένη από το βάρος και το χρόνο ημιζωής αποβολής της δαπτομυκίνης σε εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών) με λοίμωξη από Gram θετικά βακτήρια ήταν όμοια με αυτή των ενηλίκων.

Μετά από μία εφάπαξ δόση 4 mg/kg δαπτομυκίνης, η συνολική κάθαρση της δαπτομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 7-11 χρονών με λοίμωξη από Gram θετικά βακτήρια ήταν υψηλότερη από αυτή των εφήβων, ενώ ο χρόνος ημιζωής αποβολής ήταν μικρότερος. Μετά από εφάπαξ δόση 4, 8, ή 10 mg/kg δαπτομυκίνης, η

συνολική κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής αποβολής της δαπτομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 2-6 ετών ήταν παρόμοιες στις διαφορετικές δόσεις. Η συνολική κάθαρση ήταν υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής αποβολής ήταν μικρότερος από ότι στους εφήβους. Μετά από μία εφάπαξ δόση 6 mg/kg δαπτομυκίνης, η κάθαρση και ο χρόνος αποβολής ημιζωής της δαπτομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 13 - 24 μηνών ήταν παρόμοια σε αυτή σε παιδιά ηλικίας 2-6 ετών τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ δόση 4- 10 mg/kg. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι οι εκθέσεις (AUC) σε παιδιατρικούς ασθενείς στις διάφορες δόσεις είναι γενικά χαμηλότερες από ότι στους ενήλικες σε συγκρίσιμες δόσεις.

Παιδιατρικοί ασθενείς με cSSTI

Μία Μελέτη Φάσης 4 (DAP-PEDS-07-03) διεξάχθηκε για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, και η φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων αυτών ηλικίας 1 έως 17 ετών) με cCCTI που προκλήθηκε από Gram θετικά παθογόνα. Η φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης στους ασθενείς σε αυτή τη μελέτη συνοψίζεται στον Πίνακα 2. Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων, η έκθεση της δαπτομυκίνης ήταν παρόμοια στις διάφορες ηλικιακές ομάδες μετά από προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος και την ηλικία. Οι εκθέσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν με αυτές τις δόσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν στη cSSTI μελέτη με ενήλικες (μετά από δόση 4 mg/kg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες).

Πίνακας 2 Μέση (Τυπική Απόκλιση) της Φαρμακοκινητικής της Δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με cSSTI (Ηλικίας 1 έως 17 ετών) στη Μελέτη DAP-PEDS-07-03

Ηλικιακό εύρος	12-17 ετών (N=6)	7-11 ετών (N=2) ^a	2-6 ετών (N=7)	1 έως <2 ετών (N=30) ^b
Δόση	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Χρόνος έγχυσης	30 λεπτά	30 λεπτά	60 λεπτά	60 λεπτά
AUC _{0-24hr} (μg×hr/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
Προκύπτων t _{1/2} (hr)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/hr/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Τιμές παραμέτρων φαρμακοκινητικής εκτιμώμενες από μη διαμερισματική ανάλυση

^aΜειονωμένες τιμές που αναφέρθηκαν καθώς μόνο δύο ασθενείς σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα έδωσαν φαρμακοκινητικά δείγματα για να μπορεί να διεξαχθεί φαρμακοκινητική ανάλυση. AUC, εμφανιζόμενο t_{1/2} και CL/wt μπορούσε να οριστεί μόνο για έναν από τους δύο ασθενείς

^bΦαρμακοκινητική ανάλυση που διεξάχθηκε στο ομαδοποιημένο φαρμακοκινητικό προφίλ με μέσες συγκεντρώσεις ανάμεσα στα άτομα σε κάθε χρονικό σημείο

Παιδιατρικοί ασθενείς με SAB

Μία Μελέτη Φάσης 4 (DAP-PEDS-11-02) διεξάχθηκε για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, και η φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών συμπεριλαμβανομένων) με SAB. Η φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε αυτή τη μελέτη συνοψίζεται στον Πίνακα 3. Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, η έκθεση της δαπτομυκίνης στις διάφορες ηλικιακές ομάδες μετά από προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος και την ηλικία ήταν παρόμοια. Οι εκθέσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν με αυτές τις δόσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν στη SAB μελέτη με ενήλικες (μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση 6mg/kg σε ενήλικες).

Πίνακας 3 Μέση τιμή (Τυπική Απόκλιση) της Φαρμακοκινητικής της δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με SAB (Ηλικίας 1 έως 17 ετών, στη Μελέτη DAP-PEDBAC-11-02)

Ηλικιακό εύρος	12-17 ετών (N=13)	7-11 ετών (N=19)	2 <6 ετών (N=19) [*]
Δόση	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg

Χρόνος έγχυσης	30 λεπτά	30 λεπτά	60 λεπτά
AUC0-24hr ($\mu\text{g}\times\text{hr}/\text{ml}$)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Προκύπτων t1/2 (hr)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt ($\text{ml}/\text{hr}/\text{kg}$)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Εκτιμώμενες τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίζονται χρησιμοποιώντας προσέγγιση μοντέλου με φαρμακοκινητικά δείγματα που μαζεύονται αραία από μεμονωμένους ασθενείς στη μελέτη.

* Μέση τιμή (τυπική απόκλιση) υπολογισμένη για ασθενείς 2 έως 6 ετών, αφού κανένας ασθενής 1 έως < 2 ετών δεν συμμετείχε στη μελέτη. Προσομοίωση στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού κατέδειξε ότι η AUCss (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σε σταθερή κατάσταση) δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς 1 έως < 2 ετών που λαμβάνουν 12 mg/kg άπαξ ημερησίως θα ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων ασθενών που λαμβάνουν 6 mg/kg άπαξ ημερησίως.

Παχυσαρκία

Σχετικά με μη-παχύσαρκα άτομα, η συστηματική έκθεση στη δαπτομυκίνη καταμετρηθείσα ως AUC ήταν περίπου 28% υψηλότερη σε μετρίως παχύσαρκα άτομα (Δείκτης Μάζας Σώματος 25-40 kg/m²) και 42% υψηλότερη σε εξαιρετικά παχύσαρκα άτομα (Δείκτης Μάζας Σώματος > 40 kg/m²). Ωστόσο, δεν θεωρείται αναγκαία οποιαδήποτε ρύθμιση της δοσολογίας με βάση και μόνο την παχυσαρκία.

Φύλο

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων ανάλογα με το φύλο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Κατόπιν χορήγησης εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 4 mg/kg ή 6 mg/kg δαπτομυκίνης για μια περίοδο 30 λεπτών σε άτομα με διαφόρων βαθμών νεφρική δυσλειτουργία, η συνολική κάθαρση δαπτομυκίνης (CL) μειώθηκε και η συστηματική έκθεση (AUC) αυξήθηκε καθώς η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης) μειώθηκε.

Με βάση τα δεδομένα και το μοντέλο φαρμακοκινητικής, η AUC της δαπτομυκίνης κατά την πρώτη ημέρα μετά τη χορήγηση μιας δόσης 6 mg/kg σε ενήλικες ασθενείς σε HD ή CAPD ήταν 2-φορές υψηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που έλαβαν την ίδια δόση. Κατά τη δεύτερη ημέρα μετά τη χορήγηση μιας δόσης 6 mg/kg σε ενήλικες ασθενείς σε HD και CAPD η AUC της δαπτομυκίνης ήταν περίπου 1,3-φορές υψηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά από μια δεύτερη δόση 6 mg/kg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση αυτά, συνιστάται οι ενήλικες ασθενείς σε HD ή CAPD να λαμβάνουν δαπτομυκίνη μια φορά κάθε 48 ώρες στη συνιστώμενη δόση για το είδος της λοίμωξης που χορηγείται η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Το δοσολογικό σχήμα της δαπτομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαπτομυκίνης δεν μεταβάλλονται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινόμηση ηπατικής δυσλειτουργίας κατά Child-Pugh B) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές του ίδιου φύλου, ηλικίας και βάρους κατόπιν χορήγησης εφάπαξ δόσης 4 mg/kg. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας όταν η δαπτομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαπτομυκίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Τάξη C) δεν έχουν αξιολογηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση δαπτομυκίνης συσχετίστηκε με ελάχιστες έως ήπιες εκφυλιστικές αλλαγές / αλλαγές αναδόμησης στο σκελετικό μυ του αρουραίου και του σκύλου. Μικροσκοπικές αλλαγές στο σκελετικό μυ ήταν ελάχιστες (περίπου το 0,05% των μυϊκών ινών επηρεάστηκαν) και στις υψηλότερες δόσεις

συνοδεύτηκαν από αυξήσεις της CPK. Δεν παρατηρήθηκε ίνωση ή ραβδομύωση. Ανάλογα με τη διάρκεια της μελέτης όλες οι δράσεις στους μυς συμπεριλαμβανομένων των μικροσκοπικών αλλαγών ήταν πλήρως αναστρέψιμες μέσα σε 1-3 μήνες μετά τη διακοπή της δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν παθολογικές ή λειτουργικές αλλαγές σε λείους ή καρδιακούς μυς.

Το χαμηλότερο επίπεδο συγκέντρωσης που παρατηρήθηκε (LOEL) για μυοπάθεια σε αρουραίους και σκύλους εμφανίστηκε σε επίπεδα έκθεσης από 0,8 έως 2,3 φορές των θεραπευτικών επιπέδων στον άνθρωπο σε δόση 6 mg/kg (30-λεπτών ενδοφλέβια έγχυση) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Καθώς οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες (βλ. παράγραφο 5.2) είναι συγκρίσιμες, τα περιθώρια ασφάλειας για τις δύο μεθόδους χορήγησης είναι πολύ παρόμοια.

Μια μελέτη σε σκύλους έδειξε ότι η μυοπάθεια των σκελετικών μυών σε σκύλους μειώθηκε με μια χορήγηση την ημέρα σε σύγκριση με την τμηματική δοσολόγηση στην ίδια συνολική ημερήσια δόση, υποδεικνύοντας ότι οι μυοπαθολογικές επιδράσεις στα ζώα ήταν κατά κύριο λόγο σχετιζόμενες με το χρόνο μεταξύ των δόσεων.

Επιδράσεις σε περιφερικά νεύρα παρατηρήθηκαν σε υψηλότερες δόσεις από εκείνες που συσχετίζονται με τις επιδράσεις στο σκελετικό μυ ενηλίκων αρουραίων και σκύλων, και κατά πρώτο λόγο σχετίζονταν με τη C_{max} πλάσματος. Οι αλλαγές των περιφερικών νεύρων χαρακτηρίζονταν από ελάχιστο έως ελαφρύ νευραξονικό εκφυλισμό συχνά συνοδευόμενο από λειτουργικές αλλαγές. Η αναστροφή τόσο των μικροσκοπικών όσο και των λειτουργικών επιδράσεων ολοκληρώθηκε εντός 6 μηνών μετά τη χορήγηση της δοσολογίας. Τα περιθώρια ασφάλειας για επιδράσεις σε περιφερικά νεύρα σε αρουραίους και σκύλους είναι οκταπλάσια και εξαπλάσια αντιστοίχως βάσει σύγκρισης των τιμών C_{max} στη μέγιστη συγκέντρωση Μη Παρατηρούμενης Επίδρασης (NOEL) με τη C_{max} να επιτυγχάνεται σε δόση των 6 mg/kg με 30-λεπτών ενδοφλέβια έγχυση μια φορά την ημέρα σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Τα ευρήματα από *in vitro* και μερικές *in vivo* μελέτες που σχεδιάστηκαν για τη διερεύνηση του μηχανισμού της μυοτοξικότητας της δαπτομυκίνης έδειξαν πως ο πλασματικός υμένας των διαφοροποιούμενων αυθόρμητα συσπόμενων μυϊκών κυττάρων είναι ο στόχος της τοξικότητας. Το συγκεκριμένο συστατικό της κυτταρικής επιφάνειας το οποίο στοχεύεται άμεσα δεν έχει ταυτοποιηθεί. Έχει παρατηρηθεί απώλεια/καταστροφή των μιτοχονδρίων, ωστόσο ο ρόλος και η σημαντικότητα αυτού του ευρήματος στην γενική παθολογία είναι άγνωστα. Αυτό το εύρημα δεν έχει συνδεθεί με κάποια επίδραση στη μυϊκή σύσπαση.

Σε αντίθεση με τους ενήλικες σκύλους, οι νεαράς ηλικίας σκύλοι εμφανίστηκαν περισσότερο ευαίσθητοι σε περιφερικές νευρικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με τη σκελετική μυοπάθεια. Νεαράς ηλικίας σκύλοι ανέπτυξαν βλάβες των περιφερικών νεύρων και νωτιαίων νεύρων σε δόσεις χαμηλότερες από εκείνες που σχετίζονται με σκελετική μυϊκή τοξικότητα.

Σε νεογνά σκύλων, η δαπτομυκίνη προκάλεσε εμφανή κλινικά συμπτώματα δεσμιδώσεων, μυϊκή ακαμψία των άκρων και ανεπαρκή χρήση των άκρων, τα οποία είχαν σαν αποτέλεσμα τις μειώσεις στο σωματικό βάρος και στη γενική κατάσταση του σώματος σε δοσολογίες ≥ 50 mg/kg/ημέρα και επέβαλαν την πρόωρη διακοπή της θεραπείας σε αυτές τις δοσολογικές ομάδες. Σε χαμηλότερα δοσολογικά επίπεδα (25 mg/kg/ημέρα), παρατηρήθηκαν ήπια και αναστρέψιμα κλινικά συμπτώματα δεσμιδώσεων και ένα περιστατικό μυϊκής ακαμψίας χωρίς καμία επίδραση στο σωματικό βάρος. Δεν υπήρχε καμία ιστοπαθολογική συσχέτιση στον ιστό του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος, ή στο σκελετικό μυ, σε κανένα δοσολογικό επίπεδο, και επομένως ο μηχανισμός και η κλινική σημασία των ανεπιθύμητων κλινικών συμπτωμάτων είναι άγνωστα.

Δοκιμές για την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγική δεν έδειξαν οποιαδήποτε στοιχεία επιδράσεων στη γονιμότητα, εμβρυϊκή ή μεταγεννητική ανάπτυξη. Ωστόσο, η δαπτομυκίνη μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα σε κυοφορούντες επίμυες (βλ. παράγραφο 5.2). Η έκκριση δαπτομυκίνης στο γάλα θηλαζόντων ζώων δεν έχει μελετηθεί.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Η δαπτομυκίνη δεν είχε μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση σε μια σειρά δοκιμών *in vivo* και *in vitro* τοξικότητας στο γενετικό

υλικό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Το Zolbifen δεν είναι φυσικώς και χημικώς συμβατό με διαλύματα που περιέχουν γλυκόζη. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Μετά την ανασύσταση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια χρήσης του ανασυσταθέντος διαλύματος εντός του φιαλιδίου έχει αποδειχθεί για 12 ώρες στους 25°C και μέχρι 48 ώρες σε 2°C ως 8°C. Η χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος σε σάκους έγχυσης καθιερώνεται ως 12 ώρες στους 25°C ή 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

Για την 30-λεπτών ενδοφλέβια έγχυση, ο συνδυασμένος χρόνος φύλαξης (ανασυσταθέν διάλυμα σε φιαλίδιο και αραιωμένο διάλυμα σε σάκο έγχυσης: βλ. παράγραφο 6.6) σε 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες (ή 24 σε 2°C - 8°C).

Για την 2-λεπτών ενδοφλέβια ένεση, ο χρόνος φύλαξης του ανασυσταμένου διαλύματος σε φιαλίδιο (βλέπε παράγραφο 6.6) σε 25°C δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες (ή 48 σε 2°C - 8°C).

Όμως, από μικροβιολογικής άποψης το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Δεν υπάρχουν συντηρητικά ή βακτηριοστατικοί παράγοντες σε αυτό το προϊόν. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έλαβε χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και μετά την ανασύσταση και τη αραιώση διαλύματος του φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Zolbifen 350 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Διαφανή φιαλίδια από γυαλί τύπου I μίας χρήσης με ελαστικό πώμα και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Zolbifen 500 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Διαφανή φιαλίδια από γυαλί τύπου I μίας χρήσης με ελαστικό πώμα και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο ή 5 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Στους ενήλικες, η δαπτομυκίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ως μια έγχυση για 30 ή 60 λεπτά ή ως μια ένεση για 2 λεπτά. Η δαπτομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται ως 2-λεπτών ένεση σε παιδιατρικούς ασθενείς. Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν τη δαπτομυκίνη με έγχυση για 30 λεπτά. Στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 7 ετών οι οποίοι λαμβάνουν μία δόση 9-12 mg/kg, η δαπτομυκίνη θα πρέπει να χορηγείται σε 60 λεπτά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση απαιτεί ένα επιπλέον στάδιο διάλυσης όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Zolbifen που χορηγείται υπό μορφή 30 ή 60-λεπτών ενδοφλέβιας έγχυσης

Συγκέντρωση 50 mg/ml Zolbifen 350mg κόνις για έγχυση προκύπτει κατόπιν ανασύστασης του λυοφιλοποιημένου προϊόντος με 7 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Συγκέντρωση 50 mg/ml Zolbifen 500mg κόνις για έγχυση προκύπτει κατόπιν ανασύστασης του λυοφιλοποιημένου προϊόντος με 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το λυοφιλοποιημένο προϊόν χρειάζεται περίπου 15 λεπτά για να διαλυθεί. Το πλήρως ανασυσταθέν προϊόν θα είναι διαυγές και μπορεί να υπάρχουν μερικές φυσαλίδες ή αφρός γύρω από τα τοιχώματα του φιαλιδίου.

Zolbifen 350 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Για να προετοιμάσετε Zolbifen για ενδοφλέβια έγχυση, παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις πιο κάτω οδηγίες:

Θα πρέπει να εφαρμοστούν μέθοδοι άσηπτες μέθοδοι κατά την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου Zolbifen.

Για την ανασύσταση:

1. Θα πρέπει να αφαιρεθεί το αποσπώμενο κάλυμμα από πολυπροπυλένιο για να αποκαλυφθούν τα κεντρικά τμήματα του πώματος από καουτσούκ. Σκουπίστε το πάνω μέρος του πώματος από καουτσούκ με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα ή κάποιο άλλο αντισηπτικό διάλυμα και περιμένετε να στεγνώσει. Μετά το καθάρισμα, μην αγγίζετε το πώμα από καουτσούκ ή μην το αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια άλλη επιφάνεια. Τραβήξτε 7 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσα σε μια σύριγγα χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη, ή μια συσκευή χωρίς βελόνη, και μετά εγχύστε αργά διαμέσου του κέντρου του πώματος από καουτσούκ μέσα στο φιαλίδιο κατευθύνοντας την άκρη της βελόνης προς το τοίχωμα του φιαλιδίου.

2. Περιστρέψετε το φιαλίδιο απαλά έτσι ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης ύγρανση του προϊόντος και στη συνέχεια αφήστε το για 10 λεπτά.
3. Τέλος, θα πρέπει να περιστρέψετε/στριφογυρίσετε απαλά το φιαλίδιο για μερικά λεπτά, όσο χρειαστεί, μέχρι να προκύψει ένα διαυγές ανασυσταμένο διάλυμα. Αποφύγετε την έντονη ανακίνηση του φιαλιδίου για να μη δημιουργηθεί αφρός στο προϊόν.
4. Πριν από τη χρήση θα πρέπει να ελέγξετε το ανασυσταθέν διάλυμα προσεκτικά για να βεβαιωθείτε ότι το προϊόν έχει γίνει διάλυμα και για να το εξετάσετε οπτικά για τυχόν παρουσία σωματιδίων. Το χρώμα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων του Zolbifen κυμαίνεται από απαλό κίτρινο έως ανοιχτό καφέ.
5. Στη συνέχεια το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιωθεί με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) (συνήθης όγκος 50 ml).

Για την αραιώση:

1. Αφαιρέστε αργά το απαραίτητο ανασυσταμένο υγρό (50 mg δαπτομυκίνης/ml) από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια νέα στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη, αντιστρέφοντας το φιαλίδιο επιτρέποντας έτσι το διάλυμα να διοχετευθεί προς το πόμα. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο αντιστραμμένο φιαλίδιο. Κρατώντας το φιαλίδιο αντιστραμμένο, τοποθετήστε την άκρη της βελόνης εντελώς στον πυθμένα του διαλύματος μέσα στο φιαλίδιο καθώς ανασύρετε το διάλυμα στη σύριγγα. Πριν να αφαιρέσετε τη σύριγγα από το φιαλίδιο, πιέστε το έμβολο μέχρι το πίσω μέρος του σωλήνα της σύριγγας έτσι ώστε να αφαιρεθεί το απαραίτητο διάλυμα από το αντιστραμμένο φιαλίδιο.

2. Εκδώστε τον αέρα, τις μεγάλες φυσαλίδες, και οποιοδήποτε επιπλέον διάλυμα έτσι ώστε να πετύχετε την απαιτούμενη δόση.

3. Μεταφέρετε την απαιτούμενη ανασυσταθείσα δόση σε 50 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

4. Στη συνέχεια το ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να εγχυθεί ενδοφλεβίως για διάρκεια 30 ή 60 λεπτών σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 4.2.

Zolbifen 500 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Για να προετοιμάσετε Zolbifen για ενδοφλέβια έγχυση, παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις πιο κάτω οδηγίες:

Θα πρέπει να εφαρμοστούν μέθοδοι άσηπτες μέθοδοι κατά την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου Zolbifen.

Για την ανασύσταση:

1. Θα πρέπει να αφαιρεθεί το αποσπώμενο κάλυμμα από πολυπροπυλένιο για να αποκαλυφθούν τα κεντρικά τμήματα του πόματος από καουτσούκ. Σκουπίστε το πάνω μέρος του πόματος από καουτσούκ με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα ή κάποιο άλλο αντισηπτικό διάλυμα και περιμένετε να στεγνώσει. Μετά το καθάρισμα, μην αγγίζετε το πόμα από καουτσούκ ή μην το αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια άλλη επιφάνεια. Τραβήξτε 10 ml είτε ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσα σε μια σύριγγα χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη, ή μια συσκευή χωρίς βελόνη, και μετά εγχύστε αργά διαμέσου του κέντρου του πόματος από καουτσούκ μέσα στο φιαλίδιο κατευθύνοντας την άκρη της βελόνης προς το τοίχωμα του φιαλιδίου.
2. Περιστρέψετε το φιαλίδιο απαλά έτσι ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης ύγρανση του προϊόντος και στη συνέχεια αφήστε το για 10 λεπτά.
3. Τέλος, θα πρέπει να περιστρέψετε/στριφογυρίσετε απαλά το φιαλίδιο για μερικά λεπτά, όσο χρειαστεί, μέχρι να προκύψει ένα διαυγές ανασυσταμένο διάλυμα. Αποφύγετε την έντονη ανακίνηση του φιαλιδίου για να μη δημιουργηθεί αφρός στο προϊόν.
4. Πριν από τη χρήση θα πρέπει να ελέγξετε το ανασυσταθέν διάλυμα προσεκτικά για να βεβαιωθείτε ότι το προϊόν έχει γίνει διάλυμα και για να το εξετάσετε οπτικά για τυχόν παρουσία σωματιδίων. Το χρώμα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων του Zolbifen κυμαίνεται από απαλό κίτρινο έως ανοιχτό καφέ.
5. Στη συνέχεια το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιωθεί με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) (συνήθης όγκος 50 ml).

Για την αραιώση:

1. Αφαιρέστε αργά το απαραίτητο ανασυσταμένο υγρό (50 mg δαπτομυκίνης/ml) από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια νέα στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη, αντιστρέφοντας το φιαλίδιο επιτρέποντας έτσι το διάλυμα να διοχετευθεί προς το πώμα. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο αντιστραμμένο φιαλίδιο. Κρατώντας το φιαλίδιο αντιστραμμένο, τοποθετήστε την άκρη της βελόνης εντελώς στον πυθμένα του διαλύματος μέσα στο φιαλίδιο καθώς ανασύρετε το διάλυμα στη σύριγγα. Πριν να αφαιρέσετε τη σύριγγα από το φιαλίδιο, πιέστε το έμβολο μέχρι το πίσω μέρος του σωλήνα της σύριγγας έτσι ώστε να αφαιρεθεί το απαραίτητο διάλυμα από το αντιστραμμένο φιαλίδιο.

2. Εκδιώξτε τον αέρα, τις μεγάλες φυσαλίδες, και οποιοδήποτε επιπλέον διάλυμα έτσι ώστε να πετύχετε την απαιτούμενη δόση.

3. Μεταφέρετε την απαιτούμενη ανασυσταθείσα δόση σε 50 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

4. Στη συνέχεια το ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να εγχυθεί ενδοφλεβίως για διάρκεια 30 ή 60 λεπτών σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 4.2.

Τα ακόλουθα έχουν καταδειχθεί ως συμβατά όταν προστίθενται σε διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δαπτομυκίνη: αζτρεονάμη, κεφταζιδίμη, κεφτριαξόνη, γενταμικίνη, φλουκοναζόλη, λεβοφλοξασίνη, ντοπαμίνη, ηπαρίνη και λιδοκαΐνη.

Zolbifen που χορηγείται υπό μορφή 2-λεπτών ενδοφλέβιας ένεσης

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ύδωρ για ενέσιμα για την ανασύσταση του Zolbifen για ενδοφλέβια ένεση. Το Zolbifen πρέπει μόνο να ανασύσταται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%).

Ενέσιμο Zolbifen 350mg κόνις συγκέντρωσης 50 mg/ml δημιουργείται με την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου προϊόντος με 7 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Ενέσιμο Zolbifen 500mg κόνις συγκέντρωσης 50 mg/ml δημιουργείται με την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου προϊόντος με 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το λυοφιλοποιημένο προϊόν χρειάζεται περίπου 15 λεπτά για να διαλυθεί. Το πλήρως ανασυσταθέν προϊόν θα είναι διαυγές και μπορεί να υπάρχουν μερικές φυσαλίδες ή αφρός γύρω από τα τοιχώματα του φιαλιδίου.

Zolbifen 350 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Για να προετοιμάσετε Zolbifen για ενδοφλέβια ένεση, παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις πιο κάτω οδηγίες:

Θα πρέπει να εφαρμοστούν μέθοδοι ασηψίας κατά την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου Zolbifen.

1. Θα πρέπει να αφαιρεθεί το αποσπώμενο κάλυμμα από πολυπροπυλένιο για να αποκαλυφθούν τα κεντρικά τμήματα του πώματος από καουτσούκ. Σκουπίστε το πάνω μέρος του πώματος από καουτσούκ με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα ή κάποιο άλλο αντισηπτικό διάλυμα και περιμένετε να στεγνώσει. Μετά το καθάρισμα, μην αγγίζετε το πώμα από καουτσούκ ή μην το αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια άλλη επιφάνεια. Ανασύρετε 7 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσα σε μια σύριγγα χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη, ή μια συσκευή χωρίς βελόνη, και μετά εγχύστε αργά διαμέσου του κέντρου του πώματος από καουτσούκ μέσα στο φιαλίδιο κατευθύνοντας την άκρη της βελόνης προς το τοίχωμα του φιαλιδίου.

2. Περιστρέψτε το φιαλίδιο απαλά έτσι ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης ύγρανση του προϊόντος και στη συνέχεια αφήστε το για 10 λεπτά.

3. Τέλος, θα πρέπει να περιστρέψετε/στριφογυρίσετε απαλά το φιαλίδιο για μερικά λεπτά, όσο χρειαστεί, μέχρι να προκύψει ένα διαυγές διάλυμα. Αποφύγετε την έντονη ανακίνηση του φιαλιδίου για να μη δημιουργηθεί αφρός στο προϊόν.

4. Πριν από τη χρήση θα πρέπει να ελέγξετε το ανασυσταθέν διάλυμα προσεκτικά για να βεβαιωθείτε ότι το προϊόν έχει γίνει διάλυμα και για να το εξετάσετε οπτικά για τυχόν παρουσία σωματιδίων. Το χρώμα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων του Zolbifen κυμαίνεται από απαλό κίτρινο έως ανοιχτό

καφέ.

5. Αφαιρέστε αργά το ανασυσταθέν διάλυμα (50 mg δαπτομυκίνης/ml) από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη.

6. Αντιστρέψετε το φιαλίδιο αφήνοντας έτσι το διάλυμα να διοχετευθεί προς το πώμα. Χρησιμοποιώντας μια νέα σύριγγα, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο αντιστραμμένο φιαλίδιο. Κρατώντας το φιαλίδιο αντιστραμμένο, τοποθετήστε την άκρη της βελόνης εντελώς στον πυθμένα του διαλύματος μέσα στο φιαλίδιο καθώς ανασύρετε το διάλυμα στη σύριγγα. Πριν να αφαιρέσετε τη σύριγγα από το φιαλίδιο, πιέστε το έμβολο μέχρι το πίσω μέρος του σωλήνα της σύριγγας έτσι ώστε να αφαιρεθεί όλο το διάλυμα από το αντιστραμμένο φιαλίδιο.

7. Αντικαταστήστε τη βελόνη με μια νέα βελόνη για την ενδοφλέβια ένεση.

8. Εκδιώξτε τον αέρα, τις μεγάλες φυσαλίδες, και οποιοδήποτε επιπλέον διάλυμα έτσι ώστε να πετύχετε την απαιτούμενη δόση.

9. Στη συνέχεια το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια ένεση αργά για 2 λεπτά σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 4.2.

Zolbifen 500 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

Για να προετοιμάσετε Zolbifen για ενδοφλέβια ένεση, παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις πιο κάτω οδηγίες:

Θα πρέπει να εφαρμοστούν μέθοδοι ασηψίας κατά την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου Zolbifen.

1. Θα πρέπει να αφαιρεθεί το αποσπώμενο κάλυμμα από πολυπροπυλένιο για να αποκαλυφθούν τα κεντρικά τμήματα του πώματος από καουτσούκ. Σκουπίστε το πάνω μέρος του πώματος από καουτσούκ με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα ή κάποιο άλλο αντισηπτικό διάλυμα και περιμένετε να στεγνώσει. Μετά το καθάρισμα, μην αγγίζετε το πώμα από καουτσούκ ή μην το αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια άλλη επιφάνεια. Ανασύρατε 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσα σε μια σύριγγα χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη, ή μια συσκευή χωρίς βελόνη, και μετά εγχύστε αργά διαμέσου του κέντρου του πώματος από καουτσούκ μέσα στο φιαλίδιο κατευθύνοντας την άκρη της βελόνης προς το τοίχωμα του φιαλιδίου.
2. Περιστρέψετε το φιαλίδιο απαλά έτσι ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης ύγρανση του προϊόντος και στη συνέχεια αφήστε το για 10 λεπτά.
3. Τέλος, θα πρέπει να περιστρέψετε/στριφογυρίσετε απαλά το φιαλίδιο για μερικά λεπτά, όσο χρειαστεί, μέχρι να προκύψει ένα διαυγές διάλυμα. Αποφύγετε την έντονη ανακίνηση του φιαλιδίου για να μη δημιουργηθεί αφρός στο προϊόν.
4. Πριν από τη χρήση θα πρέπει να ελέγξετε το ανασυσταθέν διάλυμα προσεκτικά για να βεβαιωθείτε ότι το προϊόν έχει γίνει διάλυμα και για να το εξετάσετε οπτικά για τυχόν παρουσία σωματιδίων. Το χρώμα των ανασυσταθέντων διαλυμάτων του Zolbifen κυμαίνεται από απαλό κίτρινο έως ανοιχτό καφέ.
5. Αφαιρέστε αργά το ανασυσταθέν διάλυμα (50 mg δαπτομυκίνης/ml) από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνη μεταφοράς η οποία έχει διάμετρο 21 gauge ή μικρότερη.
6. Αντιστρέψετε το φιαλίδιο αφήνοντας έτσι το διάλυμα να διοχετευθεί προς το πώμα. Χρησιμοποιώντας μια νέα σύριγγα, εισάγετε τη βελόνη μέσα στο αντιστραμμένο φιαλίδιο. Κρατώντας το φιαλίδιο αντιστραμμένο, τοποθετήστε την άκρη της βελόνης εντελώς στον πυθμένα του διαλύματος μέσα στο φιαλίδιο καθώς ανασύρετε το διάλυμα στη σύριγγα. Πριν να αφαιρέσετε τη σύριγγα από το φιαλίδιο, πιέστε το έμβολο μέχρι το πίσω μέρος του σωλήνα της σύριγγας έτσι ώστε να αφαιρεθεί όλο το διάλυμα από το αντιστραμμένο φιαλίδιο.
7. Αντικαταστήστε τη βελόνη με μια νέα βελόνη για την ενδοφλέβια ένεση.
8. Εκδιώξτε τον αέρα, τις μεγάλες φυσαλίδες, και οποιοδήποτε επιπλέον διάλυμα έτσι ώστε να πετύχετε την απαιτούμενη δόση.
9. Στη συνέχεια το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια ένεση αργά για 2 λεπτά σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 4.2.

Τα φιαλίδια Zolbifen είναι μίας χρήσης μόνο.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση (βλέπε παράγραφο 6.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vocate Φαρμακευτική ΑΕ
Γούναρη 150
166 74 Γλυφάδα
Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ