



R: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DELECIT

Daptomycin 350mg

- *Đề xa tâm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc*
- *Không được dùng quá liều chỉ định*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ chứa:

Thành phần hoạt chất: Daptomycin 350mg

Thành phần tá dược: Natri hydroxyd.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột đông khô pha dung dịch tiêm, truyền.

Mô tả: Bột đông khô màu vàng hoặc vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Daptomycin được chỉ định điều trị trong các trường hợp nhiễm khuẩn:

- Người lớn và trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi) bị nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng (complicated skin and soft-tissue infection - cSSTI).

- Người lớn bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bên phải (right-sided infective endocarditis - RIE) do *Staphylococcus aureus*.

Việc sử dụng daptomycin nên dựa trên tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh và theo ý kiến của bác sỹ.

- Người lớn và trẻ em (từ 1 đến 17 tuổi) nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* bacteraemia - SAB). Ở người lớn, nên sử dụng daptomycin trong nhiễm khuẩn huyết khi có RIE hoặc cSSTI đồng thời, trong khi ở bệnh nhi, nên sử dụng daptomycin trong nhiễm khuẩn huyết khi có cSSTI đồng thời.

Daptomycin chỉ có hoạt tính chống lại vi khuẩn Gram dương. Trong các bệnh nhiễm trùng hỗn hợp khi nghi ngờ có vi khuẩn Gram âm và/hoặc một số loại vi khuẩn kỵ khí, nên dùng đồng thời daptomycin với (các) kháng sinh thích hợp.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng kháng sinh thích hợp.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân được truyền daptomycin trong ít nhất 30 phút. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân sử dụng daptomycin dưới dạng tiêm trong hơn 2 phút.

Cách dùng này chỉ được nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, khi so sánh với việc truyền tĩnh mạch trên 30 phút dùng liều tương tự, không có sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng trong dược động học và sự an toàn của daptomycin.

Liều dùng:

Người lớn

- cSSTI không có SAB đồng thời: Daptomycin 4 mg/kg, 24 giờ một lần trong 7-14 ngày hoặc cho đến khi hết nhiễm khuẩn.

- cSSTI có SAB đồng thời: Daptomycin 6 mg/kg, 24 giờ một lần. Với bệnh nhân suy thận, cần điều

chỉnh liều (xem bảng phía dưới). Thời gian điều trị có thể cần dài hơn 14 ngày tùy theo nguy cơ biến chứng ở từng bệnh nhân.

- RIE đã biết hoặc nghi ngờ do *Staphylococcus aureus*: Daptomycin 6 mg/kg, 24 giờ một lần. Với bệnh nhân suy thận, cần điều chỉnh liều (xem bảng phía dưới). Thời gian điều trị nên phù hợp với các hướng dẫn chính thức có sẵn.

Daptomycin trong natri clorid 0,9% được dùng đường tiêm, truyền tĩnh mạch.

Daptomycin không nên được sử dụng nhiều hơn một lần một ngày.

Nồng độ creatin phosphokinase (CPK) phải được kiểm tra ở thời điểm ban đầu và định kỳ (ít nhất là hàng tuần) trong quá trình điều trị.

Bệnh nhân suy thận

Daptomycin được thải trừ chủ yếu qua thận.

Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế (xem bảng và chú thích bên dưới) Daptomycin chỉ nên được sử dụng ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận ở bất kỳ mức độ nào ($CrCl < 80$ ml/phút) khi được cho là lợi ích lâm sàng vượt trội so với nguy cơ tiềm ẩn.

Cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị, chức năng thận và nồng độ creatin phosphokinase (CPK) ở tất cả bệnh nhân bị suy thận ở bất kỳ mức độ nào. Chế độ liều lượng cho Daptomycin ở bệnh nhân bị suy thận chưa được thiết lập.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận theo chỉ định và độ thanh thải creatinin.

Chỉ định	Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo	Lưu ý
cSSTI không có SAB	≥ 30 ml/phút	4 mg/kg một lần mỗi ngày	Xem phần Đặc tính được lực học
	< 30 ml/phút	4 mg/kg mỗi 48 tiếng	(1,2)
RIE hoặc cSSTI có SAB	≥ 30 ml/phút	6 mg/kg một lần mỗi ngày	Xem phần Đặc tính được lực học
	< 30 ml/phút	6 mg/kg mỗi 48 tiếng	(1,2)

cSSTI: nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng;

SAB: nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*

(1) Tính an toàn và hiệu quả của việc điều chỉnh khoảng cách giữa các liều chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và khuyến cáo dựa trên kết quả các nghiên cứu được động học và mô hình.

(2) Việc điều chỉnh liều tương tự, dựa trên dữ liệu dược động học ở những người tình nguyện bao gồm kết quả mô hình dược động học, được khuyến cáo cho bệnh nhân trưởng thành đang chạy thận nhân tạo (HD) hoặc thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Bất cứ khi nào có thể, Daptomycin nên được sử dụng sau khi hoàn thành quá trình lọc máu vào những ngày lọc máu.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi dùng Daptomycin cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh Nhóm B). Không có sẵn dữ liệu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh Loại C). Do đó, nên thận trọng nếu dùng Daptomycin cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân cao tuổi

Sử dụng theo liều khuyến cáo ở trên cho bệnh nhân cao tuổi ngoại trừ bệnh nhân bị suy thận nặng.

Bệnh nhân nhi (1 đến 17 tuổi)

Liều khuyến cáo cho bệnh nhân nhi dựa trên tuổi và chỉ định, được trình bày ở bảng sau:

Nhóm tuổi	Chi định			
	cSSTI không có SAB		cSSTI có SAB	
	Liều dùng	Thời gian dùng thuốc	Liều dùng	Thời gian dùng thuốc
12 đến 17 tuổi	5 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 30 phút.	Đến 14 ngày	7 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 30 phút.	(1)
7 đến 11 tuổi	7 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 30 phút.		9 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 30 phút.	
2 đến 6 tuổi	9 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 60 phút.		12 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 60 phút.	
1 đến < 2 tuổi	10 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 60 phút.		12 mg/kg một lần mỗi 24 giờ, truyền trên 60 phút.	

cSSTI: nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng;

SAB: nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*

(1) Thời gian tối thiểu dùng Daptomycin cho SAB ở trẻ em phải phù hợp với nguy cơ biến chứng được nhận thấy ở từng bệnh nhân. Thời gian dùng daptomycin có thể cần dài hơn 14 ngày tùy theo nguy cơ biến chứng ở từng bệnh nhân. Trong nghiên cứu SAB ở trẻ em, thời gian trung bình của Daptomycin đường tĩnh mạch là 12 ngày, với khoảng từ 1 đến 44 ngày. Thời gian điều trị nên phù hợp với các hướng dẫn chính thức có sẵn.

Daptomycin được dùng đường tĩnh mạch trong natri clorid 0,9%. Daptomycin không nên được sử dụng nhiều hơn một lần mỗi ngày.

Nồng độ creatin phosphokinase (CPK) phải được kiểm tra ở thời điểm ban đầu và định kỳ (ít nhất là hàng tuần) trong quá trình điều trị.

Không nên dùng daptomycin cho bệnh nhân nhi dưới một tuổi do nguy cơ tiềm ẩn đối với hệ cơ, thần kinh cơ và/hoặc hệ thần kinh (cả ngoại vi và/hoặc trung ương).

Cách dùng:

Ở người lớn, daptomycin được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian trên 30 phút hoặc tiêm tĩnh mạch trong khoảng thời gian trên 2 phút.

Ở bệnh nhi từ 7 đến 17 tuổi, daptomycin được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian trên 30 phút. Ở bệnh nhi từ 1 đến 6 tuổi, daptomycin được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian trên 60 phút.

Dung dịch nên được sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên và pha loãng.

Chuẩn bị dung dịch tiêm, truyền:

Truyền tĩnh mạch trên 30 hoặc 60 phút:

Dung dịch truyền daptomycin có nồng độ 50 mg/ml thu được bằng cách hoàn nguyên bột đông khô với 7 ml dung dịch pha tiêm natri clorid 9 mg/ml (0,9%).

Hòa tan trong 15 phút để bột tan hoàn toàn. Khi đã tan hoàn toàn, dung dịch thu được sẽ trong và có thể có một vài bong bóng hoặc bọt nhỏ xung quanh mép lọ.

Để chuẩn bị dung dịch truyền tĩnh mạch, vui lòng thực hiện theo các hướng dẫn sau:

Kỹ thuật vô trùng nên được sử dụng xuyên suốt để hoàn nguyên hoặc pha loãng daptomycin đông khô.

Hoàn nguyên:

1. Tháo nắp ngoài để lộ phần trung tâm của nút cao su. Lau phần trên của nút cao su bằng tấm bông tẩm cồn hoặc dung dịch sát trùng khác và để khô. Sau khi làm sạch, không chạm vào nút cao su hoặc để nó chạm vào bất kỳ bề mặt nào khác. Rút 7 ml dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) để tiêm vào ống tiêm bằng kim chuyển vô trùng có đường kính 21 hoặc nhỏ hơn, hoặc thiết bị không kim, sau đó tiêm từ từ qua tâm của nút cao su vào lọ hướng kim về phía thành lọ.
2. Nên xoay nhẹ lọ để đảm bảo làm ướt hoàn toàn sản phẩm và sau đó để yên trong 10 phút.
3. Cuối cùng, nên xoay tròn nhẹ nhàng trong vài phút nếu cần để thu được dung dịch đã pha trong suốt. Nên tránh va chạm/khuấy động mạnh để tránh tạo bọt cho sản phẩm.
4. Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cẩn thận để đảm bảo sản phẩm ở dạng dung dịch và kiểm tra bằng mắt thường xem có tạp chất hay không trước khi sử dụng. Dung dịch đã pha của daptomycin có màu từ vàng nhạt đến nâu nhạt.
5. Dung dịch đã hoàn nguyên sau đó nên được pha loãng với natri clorid 9 mg/ml (0,9%) (thể tích 50ml).

Pha loãng:

1. Từ từ rút phần chất lỏng đã hoàn nguyên thích hợp (50 mg daptomycin/ml) ra khỏi lọ bằng kim tiêm vô trùng mới có đường kính 21 hoặc nhỏ hơn bằng cách lật ngược lọ để cho dung dịch chảy về phía nút. Sử dụng một ống tiêm, đưa kim vào lọ đảo ngược. Giữ ngược lọ, đặt đầu kim ở dưới cùng của dung dịch trong lọ khi rút dung dịch vào ống tiêm. Trước khi rút kim ra khỏi lọ, kéo pít-tông hết cỡ về phía cuối ống tiêm để lấy dung dịch cần thiết ra khỏi lọ úp ngược.
2. Loại bỏ không khí, bong bóng lớn và bất kỳ dung dịch dư thừa nào để đạt được liều lượng cần thiết.
3. Chuyển liều đã hoàn nguyên cần thiết vào 50 ml natri clorid 9mg/ml (0,9%).
4. Sau đó, dung dịch đã hoàn nguyên và pha loãng nên được truyền tĩnh mạch trong 30 hoặc 60 phút.

Tiêm tĩnh mạch 2 phút (chỉ dùng cho bệnh nhân người lớn):

Không được dùng nước để hoàn nguyên daptomycin tiêm tĩnh mạch. Daptomycin chỉ nên được hoàn nguyên với dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%).

Dung dịch daptomycin có nồng độ 50 mg/ml thu được bằng cách hoàn nguyên bột đông khô với 7 ml dung dịch pha tiêm natri clorid 9 mg/ml (0,9%).

Hòa tan trong 15 phút để bột tan hoàn toàn. Khi đã tan hoàn toàn, dung dịch sẽ có màu trong và có thể có một vài bong bóng hoặc bọt nhỏ xung quanh mép lọ.

Để chuẩn bị dung dịch tiêm tĩnh mạch, vui lòng thực hiện theo các hướng dẫn sau:

Kỹ thuật vô trùng nên được sử dụng xuyên suốt để hoàn nguyên daptomycin đông khô.

1. Tháo nắp ngoài để lộ phần trung tâm của nút cao su. Lau phần trên của nút cao su bằng tấm bông tẩm cồn hoặc dung dịch sát trùng khác và để khô. Sau khi làm sạch, không chạm vào nút cao su hoặc để nó chạm vào bất kỳ bề mặt nào khác. Rút 7 ml dung dịch natri clorua 9 mg/ml (0,9%) để tiêm vào ống tiêm bằng kim chuyển vô trùng có đường kính 21 hoặc nhỏ hơn, hoặc thiết bị không kim, sau đó tiêm từ từ qua tâm của nút cao su vào lọ hướng kim về phía thành lọ.
2. Nên xoay nhẹ lọ để đảm bảo làm ướt hoàn toàn sản phẩm và sau đó để yên trong 10 phút.
3. Cuối cùng, nên xoay tròn nhẹ lọ trong vài phút nếu cần để thu được dung dịch đã pha trong suốt. Nên tránh lắc/khuấy động mạnh để tránh tạo bọt cho sản phẩm.
4. Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cẩn thận để đảm bảo sản phẩm ở dạng dung dịch và kiểm

tra bằng mắt thường xem có tạp chất hay không trước khi sử dụng. Dung dịch đã pha của daptomycin có màu từ vàng nhạt đến nâu nhạt.

5. Từ từ rút chất lỏng đã hoàn nguyên (50 mg daptomycin/ml) ra khỏi lọ bằng kim tiêm vô trùng có đường kính 21 hoặc nhỏ hơn.
6. Lật ngược lọ để dung dịch chảy về phía nút. Sử dụng một ống tiêm mới, đưa kim vào lọ ngược. Giữ ngược lọ, đặt đầu kim ở dưới cùng của dung dịch trong lọ khi rút dung dịch vào ống tiêm. Trước khi rút kim ra khỏi lọ, hãy kéo pít-tông hết cỡ về phía cuối ống tiêm để loại bỏ tất cả dung dịch khỏi lọ úp ngược.
7. Thay kim bằng kim mới để tiêm tĩnh mạch.
8. Loại bỏ không khí, bong bóng lớn và bất kỳ dung dịch dư thừa nào để đạt được liều lượng cần thiết.
9. Dung dịch đã pha sau đó nên được tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 phút.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung:

Nếu xác định được nhiễm khuẩn khác ngoài cSSTI hoặc RIE sau khi bắt đầu điều trị bằng daptomycin, nên cân nhắc áp dụng kháng sinh thay thế đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị (các) loại nhiễm trùng cụ thể hiện có.

Sốc phản vệ/phản ứng quá mẫn

Phản ứng phản vệ/quá mẫn đã được báo cáo với daptomycin. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với daptomycin, hãy ngừng sử dụng và điều trị thích hợp.

Viêm phổi

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng daptomycin không có hiệu quả trong điều trị viêm phổi. Do đó, daptomycin không được chỉ định để điều trị viêm phổi.

RIE do *Staphylococcus aureus*

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng daptomycin để điều trị RIE do *Staphylococcus aureus* chỉ giới hạn ở 19 bệnh nhân người lớn. Tính an toàn và hiệu quả của daptomycin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi bị viêm nội tâm mạc nhiễm trùng bên phải (RIE) do *Staphylococcus aureus* chưa được thiết lập.

Hiệu quả của Daptomycin ở bệnh nhân nhiễm trùng van nhân tạo hoặc viêm nội tâm mạc bên trái do vi khuẩn *Staphylococcus aureus* chưa được chứng minh.

Nhiễm khuẩn sâu

Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn sâu nên được can thiệp phẫu thuật cần thiết (ví dụ: cắt bỏ, loại bỏ các thiết bị nhân tạo, phẫu thuật thay van) ngay lập tức.

Nhiễm khuẩn đường ruột

Không có đủ bằng chứng để có thể đưa ra bất kỳ kết luận nào về hiệu quả lâm sàng có thể có của daptomycin đối với nhiễm khuẩn do enterococci, bao gồm *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium*. Ngoài ra, chưa xác định được chế độ liều daptomycin có thể thích hợp để điều trị nhiễm khuẩn đường ruột, có hoặc không có nhiễm khuẩn huyết. Đã có báo cáo về thất bại với daptomycin trong điều trị nhiễm khuẩn đường ruột mà phần lớn là kèm theo nhiễm khuẩn huyết.

Trong một số trường hợp, thất bại điều trị có liên quan đến việc chọn lọc các sinh vật giảm tính nhạy cảm hoặc kháng hoàn toàn với daptomycin.

Vi sinh vật không nhạy cảm

Việc sử dụng kháng sinh có thể thúc đẩy sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm. Nếu bội nhiễm xảy ra trong quá trình điều trị, nên áp dụng các biện pháp thích hợp.

Tiêu chảy do *Clostridioides difficile*

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridioides difficile* (CDAD) đã được báo cáo với daptomycin. Nếu nghi ngờ hoặc đã xác nhận CDAD, có thể cần phải ngừng Daptomycin và tiến hành điều trị thích hợp theo chỉ định lâm sàng.

Tương tác thử nghiệm thuốc/phòng thí nghiệm

Đã quan sát thấy sai lệch kéo dài thời gian prothrombin (PT) và tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) khi một số thuốc thử thromboplastin tái tổ hợp nhất định được sử dụng cho xét nghiệm.

Creatin phosphokinase và bệnh cơ

Tăng nồng độ creatin phosphokinase (CPK; MM isoenzyme) trong huyết tương liên quan đến đau và/hoặc yếu cơ và các trường hợp viêm cơ, bệnh myoglobin huyết và tiêu cơ vân đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng daptomycin. Trong các nghiên cứu lâm sàng, sự gia tăng đáng kể CPK huyết tương lên > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) mà không có các triệu chứng về cơ xảy ra phổ biến hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin (1,9%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh (0,5%). Do đó, khuyến nghị rằng:

- CPK huyết tương nên được đo tại thời điểm ban đầu và định kỳ (ít nhất một lần mỗi tuần) trong quá trình điều trị ở tất cả các bệnh nhân.
- CPK nên được đo thường xuyên hơn (ví dụ: ít nhất 2-3 ngày một lần trong hai tuần đầu điều trị) ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cơ cao hơn. Ví dụ, bệnh nhân bị suy thận ở bất kỳ mức độ nào (độ thanh thải creatinin < 80ml/phút), bao gồm cả những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo hoặc CAPD, và bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc khác được biết là có liên quan đến bệnh cơ (ví dụ: thuốc ức chế men khử HMG-CoA, fibrate và ciclosporin).
- Không thể loại trừ rằng những bệnh nhân có CPK cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường lúc ban đầu có thể tăng nguy cơ tăng thêm trong khi điều trị bằng daptomycin. Điều này nên được tính đến khi bắt đầu điều trị bằng daptomycin và nếu dùng daptomycin, những bệnh nhân này nên được theo dõi thường xuyên hơn một lần mỗi tuần.
- Daptomycin không nên dùng cho những bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc khác có liên quan đến bệnh cơ trừ khi xét thấy lợi ích cho bệnh nhân lớn hơn nguy cơ.
- Bệnh nhân nên được kiểm tra thường xuyên trong khi điều trị để phát hiện bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào có thể biểu hiện bệnh cơ.
- Bất kỳ bệnh nhân nào bị đau cơ, nhạy cảm, yếu hoặc chuột rút không rõ nguyên nhân nên được theo dõi nồng độ CPK 2 ngày một lần. Daptomycin nên ngừng sử dụng khi có các triệu chứng cơ không giải thích được nếu mức CPK đạt đến giới hạn trên cao hơn 5 lần so với mức bình thường.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Bệnh nhân phát triển các dấu hiệu hoặc triệu chứng biểu hiện bệnh lý thần kinh ngoại biên trong khi điều trị bằng daptomycin nên được kiểm tra và nên xem xét việc ngừng sử dụng daptomycin.

Trẻ em

Không nên dùng Daptomycin cho bệnh nhân nhi dưới một tuổi do nguy cơ ảnh hưởng tiềm ẩn đối với hệ cơ, thần kinh cơ và/hoặc hệ thần kinh (cả ngoại vi và/hoặc trung ương).

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng daptomycin. Trong hầu hết các trường hợp được báo cáo liên quan đến daptomycin, bệnh nhân bị sốt, khó thở với suy hô hấp do thiếu oxy và thâm nhiễm phổi lan tỏa hoặc viêm phổi tổ chức. Phần lớn các trường hợp xảy ra sau hơn 2 tuần điều trị bằng daptomycin và cải thiện khi ngừng daptomycin và bắt đầu điều trị bằng steroid. Tái phát viêm phổi tăng bạch cầu ái toan khi phơi nhiễm lại đã được báo cáo. Bệnh nhân phát triển các dấu hiệu và triệu chứng này trong khi dùng daptomycin nên được đánh giá y tế ngay lập tức, bao gồm rửa phế quản phế nang, nếu thích hợp, để loại trừ các nguyên nhân khác (ví dụ: nhiễm vi khuẩn, nhiễm nấm, ký sinh trùng, các thuốc khác). Daptomycin nên ngừng ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị bằng steroid toàn thân khi thích hợp.

Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) bao gồm phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và phát ban mụn nước có hoặc không có liên quan đến màng niêm mạc (Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) hoặc Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)), có thể đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo với daptomycin. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và được theo dõi chặt chẽ. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý của những phản ứng này, nên ngừng sử dụng daptomycin ngay lập tức và nên xem xét một phương pháp điều trị thay thế. Nếu bệnh nhân đã phát triển phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da khi sử dụng daptomycin, không được bắt đầu lại việc điều trị bằng daptomycin ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Viêm ống thận kẽ

Viêm thận ống kẽ thận (TIN) đã được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mại với daptomycin. Bệnh nhân bị sốt, phát ban, tăng bạch cầu ái toan và/hoặc suy thận mới hoặc xấu đi trong khi dùng daptomycin nên được đánh giá y tế. Nếu nghi ngờ TIN, nên ngừng sử dụng daptomycin ngay lập tức và nên thực hiện các biện pháp và/hoặc điều trị thích hợp.

Suy thận

Suy thận đã được báo cáo trong quá trình điều trị với daptomycin. Bản thân suy thận nặng cũng có thể dẫn đến tăng nồng độ daptomycin, điều này có thể làm tăng nguy cơ phát triển bệnh cơ (xem ở trên).

Cần điều chỉnh khoảng cách liều daptomycin cho bệnh nhân người lớn có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút. Tính an toàn và hiệu quả của việc điều chỉnh khoảng liều chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và khuyến cáo chủ yếu dựa trên dữ liệu mô hình dược động học. Daptomycin chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân này khi xét thấy lợi ích lâm sàng dự kiến vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Cần thận trọng khi dùng daptomycin cho những bệnh nhân đã bị suy thận ở bất kỳ mức độ nào (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút) trước khi bắt đầu điều trị bằng daptomycin. Nên theo dõi thường xuyên chức năng thận.

Ngoài ra, nên theo dõi thường xuyên chức năng thận khi sử dụng đồng thời các thuốc có khả năng gây độc cho thận, bất kể chức năng thận hiện có của bệnh nhân như thế nào.

Chế độ liều lượng cho Daptomycin ở bệnh nhi bị suy thận chưa được thiết lập.

Béo phì

Ở những đối tượng béo phì có Chỉ số khối cơ thể (BMI) > 40 kg/m² nhưng có độ thanh thải creatinin > 70 ml/phút, AUC_{0-∞} daptomycin tăng đáng kể (cao hơn trung bình 42%) so với nhóm đối chứng không béo phì phù hợp. Có thông tin hạn chế về tính an toàn và hiệu quả của daptomycin ở bệnh nhân rất béo phì và vì vậy nên thận trọng. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng cho thấy cần phải giảm liều.

Hàm lượng Natri:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi lọ, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ có thai sử dụng daptomycin. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Daptomycin không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết, tức là chỉ khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ có thể xảy ra.

Phụ nữ cho con bú

Trong một nghiên cứu trường hợp duy nhất ở người, daptomycin được tiêm tĩnh mạch hàng ngày trong 28 ngày cho một bà mẹ đang cho con bú với liều 500mg/ngày và các mẫu sữa mẹ của bệnh nhân được thu thập trong khoảng thời gian 24 giờ vào ngày 27. Nồng độ đo được cao nhất của daptomycin trong sữa mẹ là 0,045 mcg/ml, đây là nồng độ thấp. Do đó, cho đến khi có thêm kinh nghiệm, nên ngừng cho con bú khi dùng daptomycin cho phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

Trên cơ sở các phản ứng có hại của thuốc đã được báo cáo, daptomycin được cho là không có khả năng gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Daptomycin ít hoặc không bị chuyển hóa qua trung gian Cytochrom P450 (CYP450). Daptomycin không có khả năng ức chế hoặc cảm ứng sự chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống P450.

Các nghiên cứu về tương tác của daptomycin được thực hiện với aztreonam, tobramycin, warfarin và probenecid. Daptomycin không ảnh hưởng đến dược động học của warfarin hoặc probenecid, những thuốc này cũng không làm thay đổi dược động học của daptomycin. Dược động học của daptomycin không bị thay đổi đáng kể bởi aztreonam.

Mặc dù những thay đổi nhỏ về dược động học của daptomycin và tobramycin đã được quan sát thấy khi dùng đồng thời daptomycin liều 2mg/kg truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian 30 phút, những thay đổi này không có ý nghĩa thống kê. Các tương tác giữa daptomycin và tobramycin với liều daptomycin đã được phê duyệt là chưa rõ. Cần thận trọng khi dùng đồng thời daptomycin với tobramycin.

Kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời Daptomycin và warfarin còn hạn chế. Các nghiên cứu về daptomycin với thuốc chống đông máu khác ngoài warfarin chưa được tiến hành. Hoạt tính chống

đông máu ở những bệnh nhân dùng daptomycin và warfarin nên được theo dõi trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu điều trị bằng daptomycin.

Kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời daptomycin với các thuốc khác có thể gây ra bệnh cơ (ví dụ: chất ức chế HMG-CoA reductase) còn hạn chế. Tuy nhiên, một số trường hợp tăng nồng độ CPK rõ rệt và các trường hợp tiêu cơ vân xảy ra ở bệnh nhân người lớn dùng đồng thời một trong các thuốc này với daptomycin. Khuyến cáo rằng các thuốc khác liên quan đến bệnh cơ nếu có thể nên tạm thời ngừng sử dụng trong khi điều trị với daptomycin trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời lớn hơn nguy cơ. Nếu việc dùng đồng thời là không thể tránh, nên đo nồng độ CPK thường xuyên hơn một lần mỗi tuần và bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào có thể biểu hiện bệnh cơ.

Daptomycin chủ yếu được thải trừ qua quá trình lọc ở thận và vì vậy nồng độ trong huyết tương có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc làm giảm quá trình lọc qua thận (ví dụ: NSAID và thuốc ức chế COX-2). Ngoài ra, có khả năng xảy ra tương tác dược lực học khi dùng đồng thời do tác dụng phụ trên thận. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời daptomycin với bất kỳ thuốc nào khác được biết là làm giảm lọc thận.

Trong quá trình giám sát hậu mại, các trường hợp gây nhiễu giữa daptomycin và các thuốc thử cụ thể được sử dụng trong một số xét nghiệm về thời gian prothrombin/tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (PT/INR) đã được báo cáo. Sự can thiệp này đã dẫn đến sự sai lệch kéo dài PT và tăng INR. Nếu quan sát thấy những bất thường không giải thích được về PT/INR ở những bệnh nhân dùng daptomycin, nên xem xét khả năng tương tác *in vitro* với xét nghiệm trong phòng thí nghiệm. Có thể giảm thiểu khả năng xảy ra kết quả sai bằng cách lấy mẫu để xét nghiệm PT hoặc INR gần thời điểm đạt nồng độ đáy của daptomycin trong huyết tương.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 2,011 đối tượng người lớn được dùng daptomycin. Trong các thử nghiệm này, 1,221 đối tượng được dùng liều 4 mg/kg hàng ngày, trong đó 1,108 bệnh nhân và 113 tình nguyện viên khỏe mạnh; 460 đối tượng được dùng liều 6 mg/kg hàng ngày, trong đó có 304 bệnh nhân và 156 tình nguyện viên khỏe mạnh. Trong các nghiên cứu nhi khoa, 372 bệnh nhân dùng daptomycin, trong đó 61 bệnh nhân dùng một liều duy nhất và 311 bệnh nhân dùng phác đồ điều trị cSSTI hoặc SAB (liều hàng ngày dao động từ 4 mg/kg đến 12 mg/kg). Các tác dụng không mong muốn (nghĩa là được nghiên cứu viên coi là có thể, có khả năng hoặc chắc chắn liên quan đến thuốc) đã được báo cáo với tần suất tương tự đối với phác đồ daptomycin và phác đồ so sánh.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất (tần suất thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)) là: Nhiễm nấm, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm nấm candida, thiếu máu, lo lắng, mất ngủ, chóng mặt, nhức đầu, tăng huyết áp, hạ huyết áp, tiêu hóa và đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, đầy bụng và chướng bụng, xét nghiệm chức năng gan bất thường (tăng alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) hoặc phosphatase kiềm (ALP)), phát ban, ngứa, đau chân tay, tăng creatin phosphokinase huyết thanh (CPK), phản ứng tại chỗ truyền, sốt, suy nhược.

Các tác dụng không mong muốn ít gặp hơn nhưng nghiêm trọng hơn bao gồm phản ứng quá mẫn, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan (đôi khi biểu hiện dưới dạng viêm phổi tổ chức), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), phù mạch và tiêu cơ vân.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong quá trình điều trị và trong quá trình theo dõi với tần suất tương ứng với rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$); rất hiếm gặp ($< 1/10,000$); chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn):

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo hậu mại.

Hệ cơ quan	Tần suất	Các tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và bội nhiễm	Thường gặp	Nhiễm nấm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm nấm candida
	Ít gặp	Nhiễm nấm huyết
	Chưa rõ*	Tiêu chảy liên quan đến <i>Clostridioides difficile</i> **
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu
	Ít gặp	Tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR), tăng bạch cầu cầu
	Hiếm gặp	Thời gian prothrombin kéo dài
	Chưa rõ*	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa rõ*	Quá mẫn**, biểu hiện bằng các báo cáo tự phát riêng lẻ bao gồm, nhưng không giới hạn ở phù mạch, tăng bạch cầu ái toan ở phổi, cảm giác sưng hầu họng, sốt phản vệ**, phản ứng truyền dịch bao gồm các triệu chứng sau: nhịp tim nhanh, thở khò khè, sốt, rét run, đỏ bừng toàn thân, chóng mặt, ngất và vị kim loại
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Chán ăn, tăng đường huyết, mất cân bằng điện giải
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Lo lắng, mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt, đau đầu
	Ít gặp	Dị cảm, rối loạn vị giác, run, kích ứng mắt
	Chưa rõ*	Bệnh lý thần kinh ngoại biên**
Rối loạn tai và tai trong	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp nhanh trên thất, ngoại tâm thu
Rối loạn mạch	Thường gặp	Tăng huyết áp, hạ huyết áp

	Ít gặp	Đỏ bừng mặt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chưa rõ*	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan ^{1**} , ho
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Đau dạ dày và bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, chướng bụng và đầy bụng
	Ít gặp	Chứng khó tiêu, viêm lưỡi
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường ² (tăng alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) hoặc phosphatase kiềm (ALP))
	Hiếm gặp	Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, ngứa
	Ít gặp	Mày đay
	Chưa rõ*	Phát ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)**, phát ban mụn nước có hoặc không có liên quan đến niêm mạc (SJS hoặc TEN)**
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau nhức chân tay, tăng creatine phosphokinase (CPK) huyết thanh ²
	Ít gặp	Viêm cơ, tăng myoglobin, yếu cơ, đau cơ, đau khớp, tăng lactat dehydrogenase huyết thanh (LDH), chuột rút cơ
	Chưa rõ	Tiêu cơ vân ^{3**}
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Tổn thương thận, bao gồm suy thận và giảm chức năng thận, tăng creatinin huyết thanh
	Chưa rõ	Viêm thận ống kẽ thận (TIN)**
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản	Ít gặp	Viêm âm đạo
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Thường gặp	Phản ứng tại vị trí truyền, sốt, suy nhược
	Ít gặp	Mệt mỏi, đau nhức
<p>* Dựa trên các báo cáo hậu mại. Vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn, nên không thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy, do đó được phân loại là chưa rõ</p> <p>** Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</p> <p>¹Mặc dù tỷ lệ chính xác của viêm phổi tăng bạch cầu ái toan liên quan đến daptomycin vẫn chưa được biết, cho đến nay tỷ lệ báo cáo tự phát là rất thấp (< 1/10,000).</p> <p>²Trong một số trường hợp bệnh cơ liên quan đến tăng CPK và các triệu chứng cơ, bệnh nhân cũng</p>		

có biểu hiện tăng transaminase. Sự gia tăng transaminase này có khả năng liên quan đến các hiệu ứng cơ xương. Phần lớn các trường hợp tăng transaminase là độc tính độ 1-3 và được giải quyết khi ngừng điều trị.

³Khi thông tin lâm sàng về bệnh nhân có sẵn để đưa ra phán đoán, khoảng 50% trường hợp xảy ra ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước hoặc ở những người dùng đồng thời các sản phẩm thuốc được biết là gây tiêu cơ vân.

Dữ liệu an toàn cho việc sử dụng daptomycin qua đường tiêm tĩnh mạch trong 2 phút được lấy từ hai nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh.

Dựa trên những kết quả nghiên cứu này, cả hai phương pháp sử dụng daptomycin, tiêm tĩnh mạch trong 2 phút và truyền tĩnh mạch trong 30 phút, đều có tính an toàn và khả năng dung nạp tương tự nhau. Không có sự khác biệt liên quan về khả năng dung nạp tại chỗ hoặc về bản chất và tần suất của các tác dụng không mong muốn.

Thông báo ngay cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều, nên chăm sóc hỗ trợ. Daptomycin được thải trừ chậm khỏi cơ thể bằng cách thẩm tách máu (khoảng 15% liều dùng được loại bỏ trong 4 giờ) hoặc bằng thẩm phân phúc mạc (khoảng 11% liều dùng được loại bỏ trong 48 giờ).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh tác dụng toàn thân, các kháng sinh khác.

Mã ATC: J01XX09

Cơ chế tác dụng:

Daptomycin là sản phẩm tự nhiên thuộc nhóm lipopeptid vòng chỉ hoạt động đối kháng vi khuẩn Gram dương. Cơ chế hoạt động bao gồm liên kết (với sự có mặt của các ion canxi) với màng vi khuẩn của cả tế bào đang phát triển và tế bào ở pha tĩnh gây khử cực và dẫn đến ức chế nhanh quá trình tổng hợp protein, DNA và RNA. Điều này dẫn đến chết tế bào vi khuẩn với sự ly giải tế bào không đáng kể.

Mối tương quan PK/PD

Daptomycin thể hiện hoạt tính diệt khuẩn nhanh, nồng độ phụ thuộc vào hoạt tính chống lại các vi khuẩn Gram dương trên mô hình động vật *in vitro* và *in vivo*. Trong các mô hình động vật, AUC/MIC và C_{max}/MIC tương quan với hiệu quả và khả năng tiêu diệt vi khuẩn *in vivo* được dự đoán ở các liều đơn tương đương với liều ở người trưởng thành là 4 mg/kg và 6 mg/kg một lần mỗi ngày.

Cơ chế kháng thuốc

Các chủng giảm nhạy cảm với daptomycin đã được báo cáo, đặc biệt là trong quá trình điều trị bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm khuẩn khó điều trị và/hoặc sau khi dùng thuốc trong thời gian dài. Đặc biệt, đã có báo cáo về thất bại điều trị ở những bệnh nhân bị nhiễm *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* hoặc *Enterococcus faecium*, kể cả những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, có liên quan đến việc lựa chọn các vi khuẩn giảm tính nhạy cảm hoặc đề kháng hoàn toàn với daptomycin trong quá trình điều trị. (Các) cơ chế kháng daptomycin vẫn chưa được hiểu đầy đủ.

Điểm gây

Ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) do Ủy ban Châu Âu về Xét nghiệm Độ nhạy cảm với Kháng sinh (EUCAST) thiết lập đối với Staphylococci và Streptococci (ngoại trừ *S. pneumoniae*) là Nhạy cảm ≤ 1 mg/l và Kháng thuốc > 1 mg/l.

Tính nhạy cảm

Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi theo địa lý và theo thời gian đối với các loài và thông tin dịch tễ về đề kháng là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tìm lời khuyên của chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương gây nghi vấn về tác dụng của thuốc trong ít nhất một số loại bệnh nhiễm khuẩn.

Vi khuẩn nhạy cảm thông thường

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococci âm tính với coagulase

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus dysgalactiae subsp equisimilis**

*Streptococcus pyogenes**

Streptococci nhóm G

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp

Vi khuẩn kháng thuốc bẩm sinh

Vi khuẩn gram âm

* biểu thị các loài được coi là có hoạt tính đã được chứng minh thỏa đáng trong các nghiên cứu lâm sàng.

Hiệu quả lâm sàng trên người lớn

Trong hai thử nghiệm lâm sàng ở người lớn về nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp, 36% bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đáp ứng các tiêu chí về hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS). Loại nhiễm khuẩn phổ biến nhất được điều trị là nhiễm khuẩn vết thương (38% bệnh nhân), trong khi 21% bị áp xe nặng. Những hạn chế này của nhóm bệnh nhân được điều trị nên được tính đến khi quyết định sử dụng daptomycin.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mờ, có đối chứng ở 235 bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus Aureus* (tức là ít nhất một lần cấy máu dương tính với *Staphylococcus Aureus* trước khi nhận liều đầu tiên), 19 trong số 120 bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đáp ứng các tiêu chí về RIE. Trong số 19 bệnh nhân này, 11 bệnh nhân bị nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với methicillin và 8 bệnh nhân bị nhiễm *Staphylococcus Aureus* kháng methicillin. Tỷ lệ thành công ở bệnh nhân RIE được thể hiện trong bảng dưới đây.

Quần thể	Daptomycin	Thuốc đối chứng	Khác biệt
	n/N (%)	n/N (%)	Tỷ lệ (95% CI)
Quần thể ITT (theo chủ định (intent-to treat))			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Quần thể PP (the quy trình (per protocol))			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

Thất bại điều trị do nhiễm *Staphylococcus Aureus* dai dẳng hoặc tái phát được quan sát thấy ở 19/120 (15,8%) bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin, 9/53 (16,7%) bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin và 2/62 (3,2%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng sinh Penicillin bán tổng hợp chống lại tụ cầu. Trong số những thất bại này, sáu bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin và một bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin đã bị nhiễm *Staphylococcus Aureus* mà thấy tăng MIC của daptomycin trong hoặc sau khi điều trị (xem “Cơ chế kháng thuốc” ở trên). Hầu hết các bệnh nhân thất bại do nhiễm *Staphylococcus Aureus* dai dẳng hoặc tái phát đều bị nhiễm khuẩn sâu và không được can thiệp phẫu thuật cần thiết.

Hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của daptomycin đã được đánh giá ở bệnh nhân nhi từ 1 đến 17 tuổi (Nghiên cứu DAP-PEDS-07-03) mắc cSSTI gây ra bởi vi khuẩn Gram dương. Bệnh nhân được lựa chọn theo phương pháp tiếp cận từng bước vào các nhóm tuổi được xác định rõ ràng và được dùng liều tùy theo độ tuổi một lần mỗi ngày trong tối đa 14 ngày, như sau:

- Nhóm tuổi 1 (n=113): 12 đến 17 tuổi được điều trị bằng daptomycin liều 5mg/kg hoặc thuốc đối chứng điều trị tiêu chuẩn (Standard-of-care comparator – SOC);
- Nhóm tuổi 2 (n=113): 7 đến 11 tuổi điều trị bằng daptomycin liều 7 mg/kg hoặc SOC;
- Nhóm tuổi 3 (n=125): 2 đến 6 tuổi điều trị bằng daptomycin liều 9 mg/kg hoặc SOC;
- Nhóm tuổi 4 (n=45): 1 đến < 2 tuổi điều trị bằng daptomycin liều 10 mg/kg hoặc SOC.

Mục tiêu chính của Nghiên cứu DAP-PEDS-07-03 là đánh giá tính an toàn của việc điều trị. Mục tiêu phụ bao gồm đánh giá hiệu quả của liều daptomycin đường tĩnh mạch phụ thuộc và độ tuổi so với liệu pháp điều trị tiêu chuẩn. Tiêu chí chính về hiệu quả là kết quả lâm sàng do nhà tài trợ xác định trong thử nghiệm chữa khỏi (TOC), được xác định bởi giám đốc y tế bị làm mù. Tổng cộng có 389 đối tượng được điều trị trong nghiên cứu, bao gồm 256 đối tượng nhận daptomycin và 133 đối tượng nhận được điều trị tiêu chuẩn. Trong tất cả các quần thể, tỷ lệ thành công lâm sàng là tương đương giữa nhóm điều trị daptomycin và SOC, hỗ trợ cho phân tích hiệu quả chính trong quần thể ITT.

Tóm tắt kết quả lâm sàng do nhà tài trợ xác định trong TOC:

	Hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân nhi mắc cSSTI		
	Daptomycin	Thuốc đối chứng	% khác biệt
	n/N (%)	n/N (%)	
Theo chủ định (intent-to treat)	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2.0
Theo chủ định đã được sửa đổi (Modified intent-to-treat)	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0.9
Có thể đánh giá lâm sàng (Clinical evaluable)	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1.5
Có thể đánh giá vi sinh (Microbiologically evaluable – ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1.8

Tỷ lệ đáp ứng điều trị tổng thể cũng tương tự đối với nhóm điều trị daptomycin và SOC đối với các bệnh nhiễm khuẩn do MRSA, MSSA và *Streptococcus pyogenes* gây ra (xem bảng bên dưới; quần thể ME); tỷ lệ đáp ứng là > 94% đối với cả hai nhóm điều trị đối với các vi sinh vật gây bệnh phổ biến này.

Tóm tắt đáp ứng điều trị tổng thể theo loại vi sinh vật gây bệnh cơ bản (quần thể ME):

Vi sinh vật gây bệnh	Tỷ lệ thành công tổng thể ^a trên bệnh nhân nhi mắc cSSTI n/N (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> nhạy cảm với Methicilin (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> kháng Methicillin (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^aCác đối tượng đạt được thành công về mặt lâm sàng (đáp ứng lâm sàng là “Chữa khỏi” hoặc “Được cải thiện”) và thành công về mặt vi sinh (đáp ứng ở cấp độ vi sinh vật gây bệnh là “Đã diệt trừ” hoặc “Được cho là đã diệt trừ”) được phân loại là thành công điều trị tổng thể.

Tính an toàn và hiệu quả của daptomycin đã được đánh giá ở bệnh nhi từ 1 đến 17 tuổi (Nghiên cứu DAP-PEDBAC-11-02) bị nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* gây ra. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào các nhóm tuổi sau và được dùng liều tùy theo độ tuổi một lần mỗi ngày trong tối đa 42 ngày, như sau:

- Nhóm tuổi 1 (n=21): 12 đến 17 tuổi được điều trị bằng daptomycin liều 7 mg/kg hoặc thuốc đối chứng SOC;
- Nhóm tuổi 2 (n=28): 7 đến 11 tuổi điều trị bằng daptomycin liều 9 mg/kg hoặc SOC;
- Nhóm tuổi 3 (n=32): 1 đến 6 tuổi điều trị bằng daptomycin liều 12 mg/kg hoặc SOC;

Mục tiêu chính của Nghiên cứu DAP-PEDBAC-11-02 là đánh giá tính an toàn của daptomycin đường tĩnh mạch so với kháng sinh SOC. Các mục tiêu phụ bao gồm: Kết quả lâm sàng dựa trên đánh giá của người đánh giá bị làm mù về đáp ứng lâm sàng (thành công [chữa khỏi, được cải thiện], thất bại hoặc không thể đánh giá được) trong TOC Vist; và Đáp ứng vi sinh (thành công, thất bại hoặc không thể đánh giá) dựa trên đánh giá vi sinh vật gây bệnh lây nhiễm cơ bản trong TOC.

Tổng cộng có 81 đối tượng được điều trị trong nghiên cứu, bao gồm 55 đối tượng nhận daptomycin và 26 đối tượng nhận được điều trị tiêu chuẩn. Không có bệnh nhân nào từ 1 đến <2 tuổi được lựa chọn vào nghiên cứu. Trong tất cả các quần thể, tỷ lệ thành công trên lâm sàng ở nhóm daptomycin so với nhóm điều trị SOC là tương đương nhau.

Tóm tắt kết quả lâm sàng được xác định bởi Người đánh giá bị làm mù trong TOC:

	Hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân nhi mắc SAB		
	Daptomycin	Thuốc đối chứng	% khác biệt
	n/N (%)	n/N (%)	
Theo chủ định đã được sửa đổi (Modified intent-to-treat (MITT))	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Theo chủ định đã được sửa đổi về mặt vi sinh (Microbiologically modified intent-to-treat (mMITT))	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%

Có thể đánh giá lâm sàng (Clinical evaluable (CE))	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%
---	---------------	--------------	-------

Kết quả vi sinh trong TOC đối với nhóm điều trị daptomycin và SOC đối với các bệnh nhiễm khuẩn do MRSA và MSSA gây ra được trình bày trong bảng dưới đây (quần thể mMITT).

Vi sinh vật gây bệnh	Tỷ lệ thành công tổng thể ^a trên bệnh nhân nhiễm SAB n/N (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> nhạy cảm với Methicilin (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> kháng Methicillin (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của Daptomycin nói chung là tuyến tính và không phụ thuộc vào thời gian ở liều từ 4 đến 12 mg/kg dùng liều duy nhất mỗi ngày bằng cách truyền tĩnh mạch trong 30 phút trong tối đa 14 ngày ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh. Nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được ở liều thứ ba.

Daptomycin được dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch trong 2 phút cũng cho thấy dược động học tỷ lệ với liều trong khoảng liều điều trị đã được phê duyệt từ 4 đến 6 mg/kg.

Phơi nhiễm có thể so sánh được (AUC và Cmax) đã được chứng minh ở những đối tượng trưởng thành khỏe mạnh sau khi dùng daptomycin dưới dạng truyền tĩnh mạch trong 30 phút hoặc dưới dạng tiêm tĩnh mạch trong 2 phút.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy daptomycin không được hấp thu đáng kể sau khi uống.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của daptomycin ở những đối tượng trưởng thành khỏe mạnh là khoảng 0,1 l/kg và không phụ thuộc vào liều dùng. Các nghiên cứu về sự phân bố mô ở chuột cho thấy daptomycin dường như chỉ xâm nhập tối thiểu qua hàng rào máu não và hàng rào nhau thai sau khi dùng đơn liều và đa liều.

Daptomycin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương người theo cách không phụ thuộc vào nồng độ. Ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh và bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng daptomycin, tỷ lệ liên kết với protein trung bình khoảng 90% bao gồm cả những đối tượng bị suy thận.

Chuyển hóa

Trong các nghiên cứu *in vitro*, daptomycin không được chuyển hóa bởi các microsom ở gan người. Các nghiên cứu *in vitro* với tế bào gan người chỉ ra rằng daptomycin không ức chế hoặc cảm ứng hoạt động của các dạng đồng phân cytochrom P450 sau đây của người: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4. Daptomycin không có khả năng ức chế hoặc cảm ứng chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống P450.

Sau khi truyền 14C-daptomycin cho người trưởng thành khỏe mạnh, hoạt tính phóng xạ trong huyết tương tương tự như nồng độ được xác định bằng xét nghiệm vi sinh vật. Các chất chuyển hóa không có hoạt tính được phát hiện trong nước tiểu, được xác định bởi sự khác biệt giữa nồng độ phóng xạ toàn phần và nồng độ có hoạt tính vi sinh. Trong một nghiên cứu riêng biệt, không quan sát thấy chất chuyển hóa nào trong huyết tương và một lượng nhỏ ba chất chuyển hóa oxy hóa và một hợp chất không xác định được phát hiện trong nước tiểu. Vị trí trao đổi chất chưa được xác định.

Thải trừ

Daptomycin được thải trừ chủ yếu qua thận. Dùng đồng thời probenecid và daptomycin không ảnh hưởng đến dược động học của daptomycin ở người, cho thấy rằng daptomycin không bài tiết chủ động ở ống thận hoặc ở mức tối thiểu. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải trong huyết tương của daptomycin là khoảng 7 đến 9 ml/giờ/kg và độ thanh thải ở thận là 4 đến 7 ml/giờ/kg. Trong một nghiên cứu cân bằng khối lượng sử dụng vật liệu được đánh dấu phóng xạ, 78% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dựa trên tổng hoạt độ phóng xạ, trong khi lượng daptomycin không đổi được tìm thấy trong nước tiểu là khoảng 50% liều dùng. Khoảng 5% chất đánh dấu phóng xạ được sử dụng được bài tiết qua phân.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi:

Sau khi dùng một liều duy nhất 4 mg/kg truyền tĩnh mạch daptomycin trong khoảng thời gian 30 phút, độ thanh thải toàn phần trung bình của daptomycin thấp hơn khoảng 35% và $AUC_{0-\infty}$ trung bình cao hơn khoảng 58% ở đối tượng cao tuổi (≥ 75 tuổi)) so với những đối tượng trẻ khỏe mạnh (18 đến 30 tuổi).

Không có sự khác biệt trong C_{max} . Sự khác biệt được ghi nhận rất có thể là do chức năng thận giảm được quan sát thấy ở người cao tuổi.

Không cần điều chỉnh liều chỉ dựa trên tuổi tác. Tuy nhiên, nên đánh giá chức năng thận và giảm liều nếu có bằng chứng suy thận nặng.

Trẻ em và thanh thiếu niên (1 đến 17 tuổi)

Dược động học của daptomycin ở trẻ em được đánh giá trong 3 nghiên cứu dược động học đơn liều. Sau khi dùng một liều duy nhất 4 mg/kg daptomycin, tổng độ thanh thải được bình thường hóa theo cân nặng và thời gian bán thải của daptomycin ở thanh thiếu niên (12-17 tuổi) bị nhiễm vi khuẩn Gram dương tương tự như ở người lớn. Sau khi dùng một liều duy nhất 4 mg/kg daptomycin, tổng độ thanh thải của daptomycin ở trẻ em 7-11 tuổi bị nhiễm vi khuẩn Gram dương cao hơn ở trẻ vị thành niên, trong khi thời gian bán thải ngắn hơn. Sau một liều duy nhất 4, 8 hoặc 10 mg/kg daptomycin, tổng độ thanh thải và thời gian bán thải của daptomycin ở trẻ em từ 2-6 tuổi là tương tự nhau ở các liều khác nhau; độ thanh thải toàn phần cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn so với ở thanh thiếu niên. Sau khi dùng liều duy nhất 6 mg/kg daptomycin, thời gian bán thải và thải trừ của daptomycin ở trẻ 13-24 tháng tuổi tương tự như trẻ 2-6 tuổi dùng liều duy nhất 4-10 mg/kg. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy rằng mức độ phơi nhiễm (AUC) ở bệnh nhi ở tất cả các liều lượng thường thấp hơn so với ở người lớn ở những liều lượng tương đương.

Bệnh nhi mắc cSSTI

Một nghiên cứu giai đoạn 4 (DAP-PEDS-07-03) đã được tiến hành để đánh giá tính an toàn, hiệu quả và dược động học của daptomycin ở bệnh nhi (từ 1 đến 17 tuổi) mắc cSSTI do vi khuẩn Gram dương gây ra. Dược động học của daptomycin ở những bệnh nhân trong nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 2. Sau khi dùng nhiều liều, mức độ tiếp xúc với daptomycin là tương tự giữa các nhóm tuổi khác nhau sau khi điều chỉnh liều dựa trên trọng lượng cơ thể và tuổi. Nồng độ trong huyết tương đạt được với những liều này phù hợp với nồng độ đạt được trong nghiên cứu cSSTI ở người lớn (sau khi dùng liều 4 mg/kg một lần mỗi ngày ở người lớn).

Bảng 2. Giá trị trung bình (Độ lệch chuẩn) của dược động học Daptomycin ở bệnh nhi nhi cSSTI (1 đến 17 tuổi) trong nghiên cứu DAP-PEDS-07-03

Khoảng tuổi	12-17 tuổi (N=6)	7-11 tuổi (N=2) ^a	2-6 tuổi (N=7)	1 đến <2 tuổi (N=30) ^b
Liều	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Thời gian truyền	30 phút	30 phút	60 phút	60 phút
AUC _{0-24h} (μg×giờ/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (μg/ml)	62,4 (1,6)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
T _{1/2} biểu kiến	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/trọng lượng (ml/giờ/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Các giá trị tham số dược động học được ước tính bằng phân tích không ngăn

^a Các giá trị riêng lẻ được báo cáo là chỉ có hai bệnh nhân trong nhóm tuổi này cung cấp các mẫu dược động học để cho phép phân tích dược động học; AUC, t_{1/2} biểu kiến và CL/trọng lượng chỉ có thể được xác định cho một trong hai bệnh nhân

^b Phân tích dược động học được tiến hành trên hồ sơ dược động học tổng hợp với nồng độ trung bình giữa các đối tượng tại mỗi thời điểm

Bệnh nhi mắc SAB

Một nghiên cứu giai đoạn 4 (DAP-PEDBAC-11-02) đã được tiến hành để đánh giá tính an toàn, hiệu quả và dược động học của daptomycin ở bệnh nhân nhi (từ 1 đến 17 tuổi) mắc SAB. Dược động học của daptomycin bệnh nhân nội trú trong nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 3. Sau khi sử dụng nhiều liều, mức độ tiếp xúc với daptomycin là tương tự giữa các nhóm tuổi khác nhau sau khi điều chỉnh liều dựa trên trọng lượng cơ thể và tuổi. Nồng độ trong huyết tương đạt được với những liều này phù hợp với nồng độ đạt được trong nghiên cứu SAB ở người trưởng thành (sau khi dùng liều 6 mg/kg một lần mỗi ngày ở người lớn).

Bảng 3. Bảng 3 Giá trị trung bình (Độ lệch chuẩn) của dược động học của Daptomycin ở bệnh nhi SAB (từ 1 đến 17 tuổi) trong nghiên cứu DAP-PEDBAC-11-02

Khoảng tuổi	12-17 tuổi (N=13)	7-11 tuổi (N=19)	1-6 tuổi (N=7)*
Liều	7mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Thời gian truyền	30 phút	30 phút	60 phút
AUC _{0-24h} (μg×giờ/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
T _{1/2} biểu kiến	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/trọng lượng (ml/giờ/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Các giá trị thông số dược động học được ước tính bằng cách sử dụng phương pháp dựa trên mô hình với các mẫu dược động học được thu thập thưa thớt từ từng bệnh nhân trong nghiên cứu.

*Giá trị trung bình (Độ lệch chuẩn) được tính cho bệnh nhân từ 2 đến 6 tuổi, vì không có bệnh nhân từ 1 đến <2 tuổi nào được đưa vào nghiên cứu. Mô phỏng sử dụng mô hình dược động học dân số đã chứng minh rằng AUC_{ss} (diện tích dưới đường cong-thời gian ở trạng thái ổn định) của daptomycin ở bệnh nhi từ 1 đến <2 tuổi dùng liều 12 mg/kg một lần mỗi ngày sẽ tương đương với ở

bệnh nhân người lớn dùng liều 6 mg. /kg ngày 1 lần.

Béo phì

So với các đối tượng không béo phì, nồng độ toàn thân của daptomycin được đo bằng AUC cao hơn khoảng 28% ở những đối tượng béo phì vừa phải (Chỉ số khối cơ thể từ 25-40 kg/m²) và cao hơn 42% ở những đối tượng cực kỳ béo phì (Chỉ số khối cơ thể > 40 kg/m² m²).

Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều lượng nếu chỉ dựa trên bệnh béo phì.

Giới tính

Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến giới tính về dược động học của daptomycin.

Suy thận

Sau khi dùng một liều duy nhất 4 mg/kg hoặc 6 mg/kg truyền tĩnh mạch daptomycin trong khoảng thời gian 30 phút cho các đối tượng người lớn bị suy thận ở các mức độ khác nhau, độ thanh thải daptomycin toàn phần (CL) giảm và mức tiếp xúc toàn thân (AUC) tăng vì chức năng thận (độ thanh thải creatinin) giảm.

Dựa trên dữ liệu dược động học và mô hình hóa, AUC của daptomycin trong ngày đầu tiên sau khi dùng liều 6 mg/kg cho bệnh nhân người lớn dùng HD hoặc CAPD cao gấp 2 lần so với quan sát thấy ở bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận bình thường dùng cùng liều. Vào ngày thứ hai sau khi dùng liều 6 mg/kg cho bệnh nhân trưởng thành HD và CAPD, AUC của daptomycin cao hơn khoảng 1,3 lần so với giá trị quan sát được sau khi dùng liều 6 mg/kg thứ hai ở bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận bình thường. Trên cơ sở này, bệnh nhân trưởng thành mắc HD hoặc CAPD nên dùng daptomycin cứ sau 48 giờ một lần với liều khuyến cáo cho loại nhiễm khuẩn đang được điều trị.

Chế độ liều lượng cho Daptomycin ở bệnh nhi bị suy thận chưa được thiết lập.

Suy gan

Dược động học của daptomycin không bị thay đổi ở những đối tượng suy gan trung bình (phân loại suy gan Child-Pugh B) so với những người tình nguyện khỏe mạnh phù hợp về giới tính, tuổi tác và cân nặng sau khi dùng liều duy nhất 4 mg/kg. Không cần điều chỉnh liều khi dùng daptomycin cho bệnh nhân suy gan trung bình. Dược động học của daptomycin ở bệnh nhân suy gan nặng (phân loại Child Pugh C) chưa được đánh giá.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ. Hộp 10 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh, ở 2-8°C.

Sau khi hoàn nguyên: Tính ổn định về mặt vật lý và hóa học khi sử dụng của dung dịch hoàn nguyên trong lọ đã được chứng minh trong 12 giờ ở 25°C và lên đến 48 giờ ở 2°C - 8°C.

Sau khi pha loãng: Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý của dung dịch pha loãng trong túi truyền dịch được thiết lập là 12 giờ ở 25°C hoặc 24 giờ ở 2°C -8°C.

Đối với truyền tĩnh mạch trong 30 phút, thời gian bảo quản kết hợp (dung dịch đã pha trong lọ và dung dịch pha loãng trong túi truyền) ở 25°C không được quá 12 giờ (hoặc 24 giờ ở 2°C -8°C).

Đối với đường tiêm tĩnh mạch trong 2 phút, thời gian bảo quản của dung dịch đã pha trong lọ 25°C không được quá 12 giờ (hoặc 48 giờ ở 2°C - 8°C).

Tuy nhiên, theo quan điểm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Không có chất bảo

quản hoặc chất kìm khuẩn nào có trong sản phẩm này. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian bảo quản khi sử dụng là trách nhiệm của người dùng và thường sẽ không dài hơn 24 giờ ở 2°C - 8°C, trừ khi quá trình hoàn nguyên/pha loãng diễn ra trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và xác nhận.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

SẢN XUẤT BỞI:

ANFARM HELLAS S.A

61st km NAT.RD.ATHENS-LAMIA, Schimatari Viotias, 32009, Hy Lạp.