

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daptomycin Hospira 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Daptomycin Hospira 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 350 mg.

Po rekonstituci s použitím 7 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) je v jednom ml obsaženo daptomycinum 50 mg.

Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 500 mg.

Po rekonstituci s použitím 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) je v jednom ml obsaženo daptomycinum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Daptomycin Hospira 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Světle žlutý až světle hnědý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Světle žlutý až světle hnědý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Daptomycin je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1).

- Komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání (cSSTI) u dospělých.
- Pravostranná infekční endokarditida (RIE) vyvolaná bakterií *Staphylococcus aureus* u dospělých pacientů. Doporučuje se, aby rozhodnutí o použití daptomycinu bylo učiněno na základě antibakteriální citlivosti mikroorganismu a na základě porady s expertem (viz body 4.4 a 5.1).
- Bakteriémie způsobená bakterií *Staphylococcus aureus* (SAB) u dospělých pacientů, pokud je doprovázena RIE nebo cSSTI.

Daptomycin je účinný pouze proti grampozitivním bakteriím (viz bod 5.1). V případě smíšených infekcí, kde je podezření na gramnegativní bakterie a/nebo určité typy anaerobních bakterií, se má daptomycin podávat společně s vhodným(i) antibakteriálním(i) přípravky.

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučené postupy pro správné používání antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Byly provedeny klinické studie u pacientů, kteří dostávali 30minutovou infuzi daptomycinu. Klinické zkušenosti u pacientů s podáváním daptomycinu formou 2minutové injekce nejsou k dispozici. Tento způsob podání byl hodnocen pouze u zdravých dobrovolníků. Nicméně při porovnávání jednorázové injekce se stejnými dávkami podanými formou 30minutové intravenózní infuze nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice ani v bezpečnostním profilu daptomycinu (viz také body 4.8 a 5.2).

### Dávkování

#### *Dospělí*

- cSSTI bez současné bakteriémie vyvolané bakterií *Staphylococcus aureus*: daptomycin v dávce 4 mg/kg se podává jednou za 24 hodin po dobu 7–14 dní nebo do vyléčení infekce (viz bod 5.1).
- cSSTI se současnou bakteriémií vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus*: daptomycin v dávce 6 mg/kg se podává jednou za 24 hodin. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže. Doba trvání terapie může být delší než 14 dní v souladu s předpokládaným rizikem komplikací u jednotlivého pacienta.
- Známa nebo suspektní pravostranná infekční endokarditida vyvolaná bakterií *Staphylococcus aureus*: daptomycin 6 mg/kg se podává jednou za 24 hodin. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže. Doba trvání léčby má být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.

Daptomycin se podává intravenózně v 0,9% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Daptomycin se nesmí používat častěji než jednou denně.

#### *Porucha funkce ledvin*

Daptomycin je eliminován primárně ledvinami.

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem (viz tabulka a poznámky níže) má být daptomycin používán u pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) pouze, pokud se předpokládá, že očekávaný klinický přínos převáží potenciální riziko. U všech pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin musí být pečlivě sledována odpověď na léčbu, renální funkce a hladiny kreatinofosfokinázy (CPK) (viz body 4.4 a 5.2).

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin podle indikace a clearance kreatininu

Indikace	Clearance kreatininu	Doporučené dávkování	Poznámky
cSSTI bez bakteriémie vyvolané <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg jednou denně	Viz bod 5.1.
	< 30 ml/min	4 mg/kg každých 48 hodin	(1, 2)
RIE nebo cSSTI spojená s bakteriémií vyvolanou <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	6 mg/kg jednou denně	Viz bod 5.1.
	< 30 ml/min	6 mg/kg každých 48 hodin	(1, 2)

- (1) Bezpečnost a účinnost dávkování s upraveným intervalem podání nebyly hodnoceny v kontrolovaných klinických studiích a doporučení vychází z údajů získaných z farmakokinetických studií a výsledků modelování (viz body 4.4 a 5.2).
- (2) Stejně úpravy dávky, které jsou založeny na farmakokinetických údajích (PK) od dobrovolníků včetně farmakokinetických výsledků modelování, jsou doporučeny u hemodialyzovaných pacientů nebo u pacientů podstupujících kontinuální ambulantní

peritoneální dialýzu (CAPD). Vždy, když je to možné, má být daptomycin ve dnech dialýzy podáván až po jejím dokončení (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Při podávání daptomycinu pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) nejsou dostupné žádné údaje. Proto je třeba při podávání přípravku Daptomycin Hospira takovým pacientům postupovat opatrně.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů se má používat doporučené dávkování, s výjimkou pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz výše a bod 4.4).

*Pediatrická populace* Daptomycin se nemá podávat pediatrickým pacientům ve věku do jednoho roku z důvodu rizika potenciálních účinků na muskulární, neuromuskulární a/nebo nervový systém (bud' periferní, a/nebo centrální), které byly pozorovány u novorozenců štěňat (viz bod 5.3).

Bezpečnost a účinnost daptomycinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s pravostrannou infekční endokarditidou (RIE) vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* nebo s bakteriemií vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* (SAB), pokud je spojena s RIE nebo cSSTI, nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

U dospělých se daptomycin podává intravenózní infuzí (viz bod 6.6) po dobu 30 minut nebo intravenózní injekcí (viz bod 6.6) po dobu 2 minut.

Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Hospira bývá žlutá až světle hnědá.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecné

Pokud je po zahájení léčby daptomycinem identifikováno ložisko jiné infekce než cSSTI nebo RIE, je nutné zvážit zahájení alternativní antibakteriální terapie s prokázanou účinností v léčbě přítomného specifického typu infekce (infekcí).

#### Anafylaktické/hypersenzitivní reakce

U daptomycinu byly hlášeny anafylaktické/hypersenzitivní reakce. Pokud se objeví alergická reakce na daptomycin, přerušete jeho podávání a zahajte odpovídající léčbu.

#### Pneumonie

V klinických studiích bylo prokázáno, že daptomycin není účinný v léčbě pneumonie. Přípravek Daptomycin Hospira proto není indikován k léčbě pneumonie.

#### RIE způsobená bakterií *Staphylococcus aureus*

Klinické údaje o použití daptomycinu v léčbě RIE způsobené bakterií *Staphylococcus aureus* jsou omezené počtem 19 pacientů (viz informace z klinických studií v bodě 5.1).

Účinnost daptomycinu u pacientů s infekcemi chlopenních náhrad nebo s levostrannou infekční endokarditidou způsobenou bakterií *Staphylococcus aureus* nebyla prokázána.

### Hluboké infekce

U pacientů s hlubokými infekcemi je nutné bezodkladně provést potřebnou chirurgickou intervenci (např. debridement, odstranění protéz, chirurgický výkon k náhradě chlopně).

### Enterokokové infekce

Neexistují dostatečné důkazy, aby bylo možné učinit jakékoli závěry ohledně možné klinické účinnosti daptomycinu proti infekcím způsobených enterokoky, včetně bakterií *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*. Kromě toho dávkovací režimy daptomycinu, které by mohly být vhodné pro léčbu enterokokových infekcí, s bakteriemi nebo bez bakteriemi, nebyly stanoveny. Byly hlášeny případy selhání daptomycinu v léčbě enterokokových infekcí, které byly většinou doprovázeny bakteriemi. V některých případech bylo selhání léčby spojeno se selekcí mikroorganismů se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěnou rezistencí na daptomycin (viz bod 5.1).

### Necitlivé mikroorganismy

Používání antibakteriálních léčiv může podporovat přerůstání necitlivých mikroorganismů. Pokud se v průběhu léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout odpovídající opatření.

### Kolitida vyvolaná bakterií *Clostridium difficile*

Při léčbě daptomycinem byl hlášena kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* (CDAD) (viz bod 4.8). V případě suspektní nebo potvrzené CDAD, může být nutné přerušit léčbu daptomycinem a zahájení odpovídající klinicky indikované léčby.

### Interakce léků/laboratorních testů

V případech, kdy byla k analýze použita určitá rekombinantní tromboplastinová činidla, bylo pozorováno falešně prodloužení protrombinového času (PT) a zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.5).

### Kreatinfosfokináza a myopatie

V průběhu léčby daptomycinem byly hlášeny případy zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK; izoenzym MM) v plazmě ve spojení s bolestí a/nebo slabostí svalů a případy myozitidy, myoglobinemie a rhabdomyolýzy (viz také body 4.5, 4.8 a 5.3). V klinických studiích se výrazný nárůst CPK v plazmě na > pětinásobek horní mez normálu (ULN) bez svalových příznaků vyskytoval častěji u pacientů léčených daptomycinem (1,9 %) než u pacientů, kterým byly podávány komparátory (0,5 %). Proto se doporučuje:

- U všech pacientů se má CPK v plazmě měřit na začátku léčby a v pravidelných intervalech (nejméně jednou týdně) v průběhu léčby.
- U pacientů s vyšším rizikem rozvoje myopatie se má CPK se má měřit častěji (např. každé 2–3 dny alespoň během prvních dvou týdnů léčby). Například u pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min; viz také bod 4.2), včetně pacientů na hemodialýze nebo CAPD a pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že souvisejí s myopatií (např. inhibitory HMG-CoA reductázy, fibráty a cyklosporin).
- Nelze vyloučit, že u pacientů s počáteční hladinou CPK vyšší než 5násobek horní meze normálu může hrozit zvýšené riziko dalšího nárůstu v průběhu léčby daptomycinem. To je třeba vzít v úvahu při zahajování léčby daptomycinem a v případě podávání daptomycinu je nutné tyto pacienty sledovat častěji než jednou týdně.
- Daptomycin se má podávat pacientům, kteří užívají jiné léčivé přípravky související s myopatií, pouze za předpokladu, že přínos pro pacienta převáží riziko.
- Pacienti mají být v průběhu léčby pravidelně vyšetřováni, zda nemají známky či příznaky, které by mohly poukazovat na myopatii.
- U pacientů, u nichž se objeví nevysvětlitelná svalová bolest, citlivost, slabost nebo křeče svalů, je třeba sledovat hladiny CPK každé 2 dny. Při výskytu nevysvětlitelných svalových symptomů se má léčba přípravkem Daptomycin Hospira přerušit v případě, že hladina CPK překročí 5násobek horní meze normálu.

### Periferní neuropatie

Pacienty, u nichž se v průběhu léčby daptomycinem rozvinou známky nebo příznaky, které by mohly poukazovat na periferní neuropatii, je třeba vyšetřit a má se zvážit přerušení léčby daptomycinem (viz body 4.8 a 5.3).

### Pediatrická populace

Daptomycin se nesmí podávat pediatrickým pacientům ve věku do jednoho roku z důvodu rizika potenciálních účinků na muskulární, neuromuskulární a/nebo nervový systém (buď periferní, a/nebo centrální), které byly pozorovány u novorozenečků (viz bod 5.3).

### Eozinofilní pneumonie

U pacientů léčených daptomycinem byla hlášena eozinofilní pneumonie (viz bod 4.8). Ve většině hlášených případů spojených s daptomycinem se u pacientů rozvinula horečka, dyspnoe s hypoxickou respirační insuficiencí a difúzní plicní infiltráty. Většina případů se objevila po více než 2 týdnech léčby daptomycinem a stav se zlepšil při přerušení léčby daptomycinem a zahájení léčby steroidy. Po opakované expozici byla hlášena rekurence eozinofilní pneumonie. Pacienti, u nichž se během léčby daptomycinem tyto známky a příznaky rozvinuly, mají podstoupit okamžité lékařské vyšetření včetně případné bronchoalveolární laváže za účelem vyloučení jiných příčin (např. bakteriální infekce, mykotické infekce, parazitů, jiných léčivých přípravků). Léčbu daptomycinem je třeba okamžitě ukončit, a pokud je to vhodné, má se zahájit léčba systémovými steroidy.

### Porucha funkce ledvin

V průběhu léčby daptomycinem byla hlášena porucha funkce ledvin. Těžká porucha funkce ledvin může být sama predispozicí ke zvýšeným hladinám daptomycinu, což může zvyšovat riziko rozvoje myopatie (viz výše).

Úprava dávkovacího intervalu daptomycinu je nutná u pacientů, kteří mají clearance kreatininu < 30 ml/min (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost dávkování s upraveným intervalem podání nebyly v kontrolovaných klinických studiích hodnoceny a doporučení vycházejí především z údajů farmakokinetických modelů. Daptomycin se má u takových pacientů používat pouze za předpokladu, že očekávaný klinický přínos převáží potenciální riziko.

Při podávání daptomycinu pacientům, kteří již před zahájením léčby přípravkem Daptomycin Hospira trpí určitým stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min), se doporučuje obezřetnost. Doporučuje se pravidelné sledování renální funkce (viz bod 5.2).

Navíc se pravidelné sledování renální funkce doporučuje v průběhu souběžného podávání potenciálně nefrotoxických látek, a to bez ohledu na pacientovu předchozí renální funkci (viz bod 4.5).

### Obezita

U obézních osob s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup>, avšak s hodnotou clearance kreatininu > 70 ml/min, byla AUC<sub>0-∞</sub> daptomycinu významně zvýšená (průměrné zvýšení o 42 %) v porovnání s odpovídajícími neobézními kontrolními osobami. Údaje o bezpečnosti a účinnosti daptomycinu u velmi obézních osob jsou omezené a doporučuje se tedy obezřetnost. V současné době však neexistují žádné důkazy o tom, že je potřeba snížit dávku (viz bod 5.2).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Daptomycin podléhá nepatrně až vůbec metabolismu zprostředkovanému cytochromem P450 (CYP450). Je nepravděpodobné, že daptomycin bude inhibovat nebo indukovat metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných systémem P450.

Studie interakcí u daptomycinu byly provedeny s aztreonamem, tobramycinem, warfarinem a probenecidem. Daptomycin neměl žádný vliv na farmakokinetiku warfarinu ani probenecidu a tyto léčivé přípravky nezměnily farmakokinetiku daptomycinu. Farmakokinetika daptomycinu nebyla významně pozměněna aztreonamem.

Ačkoli byly zjištěny malé změny ve farmakokinetice daptomycinu a tobramycinu při společném podávání intravenózní infuze po dobu 30 minut při použití daptomycinu 2 mg/kg, nebyly tyto změny statisticky významné. Interakce mezi daptomycinem a tobramycinem se schválenou dávkou daptomycinu nejsou známy. Při současném podávání daptomycinu s tobramycinem je nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Zkušenosti se souběžným podáváním daptomycinu a warfarinu jsou omezené. Studie daptomycinu s jinými antikoagulanty než warfarinem nebyly provedeny. U pacientů léčených daptomycinem a warfarinem je třeba sledovat antikoagulační aktivitu po dobu několika prvních dní po zahájení léčby přípravkem Daptomycin Hospira.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti, pokud jde o současné podání daptomycinu s jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat myopatii (např. inhibitory HMG-CoA reduktázy). Nicméně byly zaznamenány případy výrazného vzrůstu hodnot CPK a případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících některý z těchto léčivých přípravků současně s daptomycinem. Doporučuje se, aby v průběhu léčby daptomycinem bylo podávání jiných léčivých přípravků souvisejících s myopatií pokud možno dočasně přerušeno, s výjimkou případů, kdy přínos souběžného podávání převáží jeho riziko. Není-li možné se souběžnému podávání vyhnout, je třeba měřit hodnoty CPK častěji než jednou týdně a pečlivě sledovat pacienty, zda nemají známky či příznaky, které by mohly poukazovat na myopatii (viz body 4.4, 4.8 a 5.3).

Daptomycin je primárně eliminován renální filtrací, a proto při souběžném podávání s léčivými přípravky, které snižují renální filtraci (např. NSAID a inhibitory COX-2), mohou být plazmatické hladiny zvýšené. Navíc při souběžném podávání existuje možnost výskytu farmakodynamických interakcí v důsledku aditivních renálních účinků. Proto se doporučuje obezřetnost, pokud se daptomycin podává souběžně s jakýmkoli jiným léčivým přípravkem, o němž je známo, že snižuje renální filtraci.

V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy interference mezi daptomycinem a určitými činidly, která se používají při některých testech ke stanovení protrombinového času / mezinárodního normalizovaného poměru (PT/INR). Tato interference vedla k falešnému prodloužení PT a zvýšení INR. Jestliže jsou u pacientů léčených daptomycinem pozorovány nevysvětlené abnormality PT/INR, je třeba vzít v úvahu možné interakce *in vitro* při laboratorních testech. Možnost chybných výsledků lze minimalizovat odběrem vzorků pro stanovení PT nebo INR přibližně v době, kdy jsou koncentrace daptomycinu v plazmě minimální (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání daptomycinu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Daptomycin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné, tj. pouze tehdy, jestliže očekávaný přínos převáží možné riziko.

##### Kojení

V jednopřípadové studii u člověka byl daptomycin v dávce 500 mg/den intravenózně podáván kojící matce denně po dobu 28 dnů a vzorky mateřského mléka pacientky byly odebírány 27. den během 24 hodin v. dni. Nejvyšší naměřená koncentrace daptomycinu v mateřském mléce byla 0,045 mikrogramů/ml, což je nízká koncentrace. Je-li tedy daptomycin podáván kojícím ženám, má být kojení přerušeno, dokud nebude získáno více zkušeností.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích daptomycinu na fertilitu. Studie fertility na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Na základě hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku se předpokládá, že daptomycin pravděpodobně nemá účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích dostávalo daptomycin 2 011 subjektů. V těchto studiích dostávalo 1 221 subjektů denní dávku 4 mg/kg, z toho bylo 1 108 pacientů a 113 zdravých dobrovolníků; 460 subjektů dostávalo denní dávku 6 mg/kg, z toho bylo 304 pacientů a 156 zdravých dobrovolníků. Nežádoucí reakce (tj. ty, které podle zkoušejícího lékaře možná, pravděpodobně nebo určitě souvisejí s léčivým přípravkem) byly se stejnou četností zaznamenány jak u daptomycinu, tak u srovnávaných režimů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (četnost výskytu časté,  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) jsou: mykotické infekce, infekce močových cest, kandidová infekce, anémie, úzkost, insomnie, závrať, bolest hlavy, hypertenze, hypotenze, gastrointestinální bolest, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, flatulence, nadmutí a distenze, abnormální funkční jaterní testy (zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST) nebo alkalická fosfatáza (ALP)), vyrážka, pruritus, bolest končetin, zvýšená kreatinofosfokináza (CPK) v séru, reakce v místě infuze, pyrexie, astenie.

Mezi méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky patří hypersenzitivní reakce, eozinofilní pneumonie, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém a rhabdomyolýza.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během léčby a následného sledování byly hlášeny níže uvedené nežádoucí účinky, jejichž četnosti byly velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení po uvedení přípravku na trh**

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté:	Mykotické infekce, infekce močových cest, kandidová infekce
	Méně časté:	Fungemie
	Není známo*:	Kolitida vyvolaná bakterií <i>Clostridium difficile</i> **
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté:	Anémie
	Méně časté:	Trombocytopenie, eozinofilie, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr (INR), leukocytóza
	Vzácné:	Prodloužený protrombinový čas (PT)

Poruchy imunitního systému	<i>Není známo*</i> :	Hypersenzitivita** projevující se izolovanými spontánními hlášenými včetně, ale ne pouze angioedém, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), plicní eozinofilie, vesikulobulózní vyrážky s postižením sliznic a pocitem orofaryngeálního otoku, anafylaxe**, reakce spojená s infuzí včetně následujících symptomů: tachykardie, sípání, pyrexie, třesavka, generalizované zrudnutí, vertigo, synkopa a kovová chuť
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i>	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, elektrolytová nerovnováha
Psychiatrické poruchy	<i>Časté:</i>	Úzkost, insomnie
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i>	Závrať, bolest hlavy
	<i>Méně časté:</i>	Parestezie, porucha chuti, tremor, podráždění očí
	<i>Není známo*</i> :	Periferní neuropatie**
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté:</i>	Vertigo
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i>	Supraventrikulární tachykardie, extrasystola
Cévní poruchy	<i>Časté:</i>	Hypertenze, hypotenze
	<i>Méně časté:</i>	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Není známo*</i> :	Eozinofilní pneumonie <sup>1**</sup> , kašel
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i>	Gastrointestinální bolest, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, flatulence, nadmutí a distenze
	<i>Méně časté:</i>	Dyspepsie, glositida
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Časté:</i>	Abnormální funkční jaterní test <sup>2</sup> (zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP))
	<i>Vzácné:</i>	Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i>	Vyrážka, pruritus
	<i>Méně časté:</i>	Kopřivka
	<i>Není známo*</i> :	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Časté:</i>	Bolest končetin, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (CPK) <sup>2</sup> v séru
	<i>Méně časté:</i>	Myozitida, zvýšený myoglobin, svalová slabost bolest svalů, artralgie, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v séru, svalové křeče
	<i>Není známo*</i> :	Rhabdomyolýza <sup>3**</sup>
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i>	Porucha funkce ledvin, včetně renálního selhání a renální nedostatečnosti, zvýšený sérový kreatinin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté:</i>	Vaginitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i>	Reakce v místě infuze, pyrexie, astenie
	<i>Méně časté:</i>	Únava, bolest



\* Dle hlášení po uvedení na trh. Protože tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně z populace neurčité velikosti, není možné spolehlivě určit jejich četnost, a proto jsou kategorizovány jako „není známo“.

\*\* Viz bod 4.4.

<sup>1</sup> Ačkoli přesný výskyt eozinofilní pneumonie v souvislosti s daptomycinem není znám, dosavadní četnost spontánních hlášení je velmi nízká (< 1/10 000).

<sup>2</sup> U některých případů myopatie se zvýšenou CPK a svalovými příznaky byly u pacientů zjištěny také zvýšené hladiny aminotransferáz. Tato zvýšení aminotransferáz byla pravděpodobně spojena s účinky na kosterní svalstvo. Většina zvýšení aminotransferáz byla 1.–3. stupně toxicity a upravila se po přerušení léčby.

<sup>3</sup> Pokud dostupné klinické informace o pacientech umožňovaly posouzení, přibližně 50 % případů se vyskytlo u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin nebo u pacientů, kteří souběžně dostávali léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují rhabdomyolýzu.

Údaje o bezpečnosti týkající se podání daptomycinu 2minutovou intravenózní injekcí vyplývají ze dvou farmakokinetických studií se zdravými dobrovolníky. Oba způsoby podání daptomycinu, 2minutová intravenózní injekce i 30minutová intravenózní infuze, měly podle výsledků těchto studií podobný profil bezpečnosti a snášenlivosti. Nebyl zjištěn žádný relevantní rozdíl v lokální snášenlivosti nebo v povaze a četnosti nežádoucích účinků.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování se doporučuje podpůrná péče. Daptomycin je z těla pomalu eliminován hemodialýzou (přibližně 15 % podané dávky je odstraněno za 4 hodiny) nebo peritoneální dialýzou (přibližně 11 % podané dávky je odstraněno za 48 hodin).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, ATC kód: J01XX09

#### Mechanismus účinku

Daptomycin je cyklický lipopeptid přírodního původu, který je účinný pouze proti grampozitivním bakteriím.

Mechanismus účinku zahrnuje vazbu (za přítomnosti iontů kalcia) na membrány bakteriálních buněk jak v růstové, tak i stacionární fázi, což způsobuje depolarizaci a následnou rychlou inhibici syntézy proteinů, DNA a RNA. To vede k odumření bakteriální buňky se zanedbatelnou lýzou buněk.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Daptomycin vykazuje rychlou, na koncentraci závislou baktericidní aktivitu proti grampozitivním mikroorganismům *in vitro* a *in vivo* na zvířecích modelech. V modelech na zvířatech korelují hodnoty AUC/MIC a  $C_{max}/MIC$  s účinností a predikovaným usmrcením bakterií *in vivo* při jednorázových dávkách ekvivalentních dávkám pro člověka 4 mg/kg a 6 mg/kg jednou denně.

#### Mechanismy rezistence

Byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí na daptomycin zejména při léčbě pacientů s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo po dlouhodobém podávání. Především byly hlášeny případy selhání léčby u pacientů s infekcemi bakteriemi *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* nebo *Enterococcus faecium*, včetně pacientů s bakteriemi, které byly spojeny se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěnou rezistencí vybraných mikroorganismů na daptomycin během léčby.

Mechanismy rezistence vůči daptomycinu nejsou dosud plně objasněny.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro stafylokoky a streptokoky (s výjimkou bakterie *S. pneumoniae*), které stanovil Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST), jsou  $\leq 1$  mg/l pro citlivé a  $> 1$  mg/l pro rezistentní.

*Citlivost*

Prevalence rezistence se může u vybraných druhů geograficky a v čase lišit, a proto je žádoucí získat místní informace o rezistenci, zejména pokud se léčí závažné infekce. Podle potřeby se má vyhledat odborná pomoc, jestliže je v dané lokalitě taková prevalence rezistence, že přínos přípravku je přinejmenším u některých typů infekcí sporný.

<b>Obvykle citlivé druhy</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koaguláza-negativní stafylokoky
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoky skupiny G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Inherentně rezistentní organismy</b>
Gramnegativní mikroorganismy

\* Označuje druhy, u nichž lze účinnost považovat za uspokojivě prokázanou v klinických studiích.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou klinických studiích zaměřených na komplikované infekce kůže a měkkých tkání splňovalo kritéria syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) 36 % pacientů léčených daptomycinem. Nejčastějším typem léčené infekce byla infekce rány (38 % pacientů), zatímco 21 % mělo těžké abscesy. Tato omezení léčené populace pacientů je třeba vzít v úvahu při rozhodování o použití daptomycinu.

V randomizované kontrolované otevřené studii s 235 pacienty s bakteriemi vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* (tj. s nejméně jednou pozitivní hemokultivací s nálezem bakterií *Staphylococcus aureus* před podáním první dávky) splnilo kritéria RIE 19 ze 120 pacientů léčených daptomycinem. Z těchto 19 pacientů bylo 11 pacientů s infekcí způsobenou methicilin-citlivými a 8 pacientů s infekcí způsobenou methicilin-rezistentními kmeny bakterie *Staphylococcus aureus*. Míry úspěšnosti u pacientů s RIE jsou uvedeny v následující tabulce.

Populace	Daptomycin	Komparátor	Míra rozdílů v úspěšnosti (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	
Populace Intent-to-treat (ITT)			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
Populace per protocol (PP)			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Selhání léčby z důvodu perzistujících nebo relabujících infekcí způsobených bakterií *Staphylococcus aureus* bylo pozorováno u 19/120 (15,8 %) pacientů léčených daptomycinem, u 9/53 (16,7 %) léčených vankomycinem a u 2/62 (3,2 %) léčených protistafylokokovým semisyntetickým penicilinem. Mezi těmito případy selhání léčby bylo šest pacientů léčených daptomycinem a jeden pacient léčený vankomycinem, kteří měli infekci způsobenou bakterií *Staphylococcus aureus* a došlo u nich ke zvyšování hodnot MIC daptomycinu během léčby nebo po jejím ukončení (viz „Mechanismy rezistence“ výše). Většina pacientů, u kterých léčba selhala z důvodu perzistující nebo relabující infekce způsobené bakterií *Staphylococcus aureus*, měla hlubokou infekci a nebyla jim provedena nezbytná chirurgická intervence.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daptomycinu u zdravých dobrovolníků je obecně lineární a na čase nezávislá při dávkách 4 až 12 mg/kg podávaných denně formou jednorázové 30minutové intravenózní infuze po dobu až 14 dní. Ustálených koncentrací se dosahuje do třetí denní dávky.

Daptomycin podávaný formou 2minutové intravenózní injekce také vykazoval farmakokinetiku přímo úměrnou dávce ve schváleném rozmezí terapeutické dávky 4 až 6 mg/kg. U zdravých jedinců byla po podání 30minutové intravenózní infuze či 2minutové intravenózní injekce zjištěna srovnatelná expozice (AUC a  $C_{max}$ ).

Studie na zvířatech ukázaly, že daptomycin není po perorálním podání významněji absorbován.

### Distribuce

Distribuční objem daptomycinu v ustáleném stavu u zdravých dospělých subjektů byl přibližně 0,1 l/kg a byl nezávislý na dávce. Studie tkáňové distribuce prováděné na potkanech ukázaly, že daptomycin po jednorázovém i opakovaném podávání pouze v minimální míře prostupuje hematoencefalickou a placentární bariérou.

Daptomycin je reverzibilně vázán na proteiny v lidské plazmě, a to nezávisle na koncentraci. U zdravých dobrovolníků a léčených pacientů, včetně subjektů s poruchou funkce ledvin, bylo v průměru asi 90 % daptomycinu vázáno na proteiny.

### Biotransformace

Ve studiích *in vitro* nebyl daptomycin metabolizován lidskými jaterními mikrozomy. Studie s lidskými hepatocyty *in vitro* naznačují, že daptomycin neinhibuje ani neindukuje aktivitu následujících izoform lidského cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Je nepravděpodobné, že daptomycin bude inhibovat nebo indukovat metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných systémem P450.

Po infuzi <sup>14</sup>C-daptomycinu byla u zdravých dospělých plazmatická radioaktivita podobná jako koncentrace stanovená mikrobiologickým testem. V moči byly zjištěny inaktivní metabolity, prokázané jako rozdíl mezi celkovou koncentrací radioaktivity a mikrobiologicky aktivní koncentrací. V samostatné studii nebyly v plazmě zjištěny žádné metabolity a v moči bylo zjištěno malé množství tří oxidativních metabolitů a jedna neidentifikovaná složka. Místo metabolizace nebylo zjištěno.

### Eliminace

Daptomycin se primárně vylučuje ledvinami. Souběžné podávání probenecidu a daptomycinu nemá žádný vliv na farmakokinetiku daptomycinu u člověka, což svědčí o minimální až žádné aktivní tubulární sekreci daptomycinu.

Po intravenózním podání je plazmatická clearance daptomycinu přibližně 7 až 9 ml/h/kg a renální clearance je 4 až 7 ml/h/kg.

Ve studii hmotnostní bilance s využitím radioaktivně značeného materiálu bylo podle celkové radioaktivity 78 % podané dávky zjištěno v moči, zatímco nezměněného daptomycinu bylo v moči

nalezeno přibližně 50 % dávky. Přibližně 5 % podaného radioaktivně značeného přípravku bylo vyloučeno ve stolici.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Po jednorázové intravenózně podané dávce daptomycinu 4 mg/kg, která byla podávána po dobu 30 minut, byla průměrná celková clearance daptomycinu u starších osob ( $\geq 75$  let věku) přibližně o 35 % nižší a průměrná  $AUC_{0-\infty}$  byla přibližně o 58 % vyšší než u zdravých mladých osob (ve věku 18 až 30 let). Nebyly zjištěny žádné rozdíly v  $C_{max}$ . Uvedené rozdíly jsou nejspíše způsobeny běžným poklesem renální funkce pozorované u geriatrické populace.

Na základě samotného věku není nutná žádná úprava dávkování. Je však třeba zhodnotit renální funkci a snížit dávku v případě, že se prokáže těžká porucha funkce ledvin.

#### *Obezita*

Ve srovnání s neobézními osobami byla systémová expozice daptomycinu měřená pomocí AUC přibližně o 28 % vyšší u mírně obézních osob (index tělesné hmotnosti 25–40 kg/m<sup>2</sup>) a o 42 % vyšší u extrémně obézních osob (index tělesné hmotnosti > 40 kg/m<sup>2</sup>). Má se však za to, že na základě samotné obezity není nutná žádná úprava dávkování.

#### *Pohlaví*

V souvislosti s pohlavím nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice daptomycinu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Po podání jednorázové dávky daptomycinu 4 mg/kg nebo 6 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut subjektům s různým stupněm poruchy funkce ledvin se celková clearance (CL) daptomycinu snížila a systémová expozice (AUC) zvýšila, protože se snížila renální funkce (clearance kreatininu).

Na základě farmakokinetických údajů a modelací byla AUC daptomycinu u pacientů na HD nebo CAPD během prvního dne po podání dávky 6 mg/kg 2krát vyšší než u pacientů s normální renální funkcí, kteří dostali stejnou dávku. Druhý den po podání dávky 6 mg/kg pacientům na HD a CAPD byla AUC daptomycinu přibližně 1,3krát vyšší než AUC zjištěná po druhé dávce 6 mg/kg u pacientů s normální renální funkcí. Na tomto základě se doporučuje, aby byl pacientům na HD nebo CAPD daptomycin podáván jednou za 48 hodin v dávce doporučené pro daný typ léčené infekce (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika daptomycinu po podání jednorázové dávky 4 mg/kg se u subjektů se střední poruchou funkce jater (porucha funkce jater klasifikována jako Child-Pugh B) nemění v porovnání se zdravými dobrovolníky odpovídajícího pohlaví, věku a tělesné hmotnosti. Při podávání daptomycinu pacientům se střední poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Farmakokinetika daptomycinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh C) nebyla hodnocena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích klinicky relevantní doby trvání (14–28 dní) bylo podávání daptomycinu u potkanů a psů spojeno s minimálními až mírnými degenerativními/regenerativními změnami kosterního svalstva. Mikroskopické změny v kosterním svalstvu byly minimální (zasaženo bylo přibližně 0,05 % svalových vláken) a u vyšších dávek byly provázeny zvýšením CPK. Nebyla pozorována žádná fibróza ani rhabdomyolýza. V závislosti na době trvání studie byly všechny svalové účinky, včetně mikroskopických změn, plně reverzibilní do 1–3 měsíců po ukončení léčby. Nebyly pozorovány žádné funkční nebo patologické změny v hladkém nebo srdečním svalstvu.

Nejnižší hladina s pozorovaným účinkem (LOEL) pro myopatii u potkanů a psů odpovídala expozičním hladinám ve výši 0,8- až 2,3násobku terapeutických hladin u člověka při dávce 6 mg/kg (30minutová intravenózní infuze) u pacientů s normální renální funkcí. Vzhledem ke srovnatelné farmakokinetice (viz bod 5.2) je rozpětí bezpečnosti obou způsobů podání velmi podobná.

Studie u psů prokázala, že při podávání jednou denně byl výskyt myopatie kosterního svalstva nižší ve srovnání s frakcionovaným podáváním stejné celkové denní dávky, což naznačuje, že myopatické účinky u zvířat souvisely primárně s intervalem mezi dávkami.

Účinky na periferní nervy byly u dospělých potkanů a psů pozorovány při vyšších dávkách, než které byly spojeny s účinky na kosterní svalstvo, a souvisely primárně s  $C_{max}$  v plazmě. Změny periferních nervů byly charakterizovány minimální až mírnou degenerací axonů a byly často doprovázeny funkčními změnami. Ústup mikroskopických i funkčních změn byl kompletní do 6 měsíců po podání dávky. Rozpětí bezpečnosti pro účinky na periferní nervy u potkanů a psů je 8násobné, resp. 6násobné, což vychází z porovnání hodnot  $C_{max}$  při hladině bez pozorovaného účinku (NOEL) s  $C_{max}$  dosaženými u pacientů s normální renální funkcí při podávání 6 mg/kg 30minutovou intravenózní infuzí jednou denně.

Nálezů studií *in vitro* a některých studií *in vivo*, které měly objasnit mechanismus myotoxicity daptomycinu, naznačují, že cílem toxicity je plazmatická membrána diferencovaných spontánně kontrahujících svalových buněk. Specifická složka buněčného povrchu, která je bezprostředním cílem, nebyla identifikována. Byla také pozorována ztráta/poškození mitochondrií, avšak úloha a významnost tohoto zjištění v celkové patologii nejsou známy. Toto zjištění nebylo spojeno s účinkem na svalové kontrakce. Na rozdíl od dospělých psů se mladí psi jeví jako citlivější k lézím periferních nervů než k myopatii kosterního svalstva. U mladých psů se rozvinuly léze periferních a míšních nervů při nižších dávkách, než které byly spojeny s toxicitou pro kosterní svalstvo.

Daptomycin v dávkách  $\geq 50$  mg/kg/den způsobil u novorozených psů výrazné klinicky známky záškubů, svalové rigidity končetin a zhoršené používání končetin, což vedlo k úbytku tělesné hmotnosti a celkové tělesné kondice a nutnosti léčbu v této dávkovací skupině předčasně ukončit. Při nižších dávkách (25 mg/kg/den) byly pozorovány mírné a reverzibilní klinické známky záškubů a jeden výskyt svalové rigidity bez jakéhokoli vlivu na tělesnou hmotnost. V tkáni periferního a centrálního nervového systému nebo kosterního svalstva nebyla při žádných dávkách zjištěna histopatologická korelace, a mechanismus a klinická relevance těchto nežádoucích klinických známek tedy nejsou známy.

Testování reprodukční toxicity neposkytlo žádný průkaz účinků na fertilitu, embryofetální nebo postnatální vývoj. Daptomycin však může u březích samic potkanů procházet placentou (viz bod 5.2). Vylučování daptomycinu do mateřského mléka laktujících zvířat nebylo hodnoceno.

Dlouhodobé studie kancerogenity u hlodavců nebyly provedeny. V baterii testů genotoxicity *in vivo* a *in vitro* neměl daptomycin mutagenní ani klastogenní účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Kyselina citronová (rozpouštědlo/stabilizátor)

## 6.2 Inkompatibility

Přípravek Daptomycin Hospira není fyzikálně ani chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci: Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku v infuzních vacích je stanovena na 12 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Pro 30minutovou intravenózní infuzi nesmí doba kombinovaného uchovávání (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku; viz bod 6.6) při teplotě 25 °C překročit 12 hodin (nebo 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C).

Pro 2minutovou intravenózní injekci nesmí doba uchovávání rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce (viz bod 6.6) při teplotě 25 °C překročit 12 hodin (nebo 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C).

Nicméně z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě. Tento přípravek neobsahuje žádné konzervační nebo bakteriostatické látky. Není-li použit okamžitě, doby uchovávání přípravku připraveného k použití jsou odpovědností uživatele a za normálních okolností nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci nebo po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky k jednorázovému použití z čirého skla třídy I o objemu 10 ml s šedým pryžovým uzávěrem a hliníkovým víčkem.

Dostupné v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Daptomycin Hospira lze podávat intravenózně formou 30minutové infuze nebo formou 2minutové injekce (viz body 4.2 a 5.2). Příprava roztoku pro infuzi vyžaduje dodatečné naředění, jak je podrobně popsáno níže.

### Daptomycin Hospira 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

*Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 30minutové intravenózní infuze*

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro infuzi se dosáhne rekonstitucí lyofilizovaného přípravku se 7 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Plně rekonstituovaný přípravek bude čirého vzhledu a může obsahovat několik bublinek nebo pěnu kolem okraje injekční lahvičky.

Při přípravě přípravku Daptomycin Hospira k intravenózní infuzi dodržujte následující postup: V průběhu celé rekonstituce lyofilizovaného přípravku Daptomycin Hospira používejte aseptickou techniku.

Během rekonstituce ani poté NEPROTŘEPÁVEJTE injekční lahvičku příliš intenzivně, jinak se přípravek zpění.

1. Odstraňte polypropylenové odtrhávací víčko, tak odkryjete středovou část pryžové zátky. Otřete horní část pryžové zátky alkoholovým tamponem nebo jiným antiseptickým roztokem a nechte jej oschnout (stejně postupujte u injekční lahvičky s roztokem chloridu sodného, pokud ji použijete). Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli jiným povrchem. Natáhněte 7 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční stříkačky za použití sterilní transferové jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení. Poté roztok POMALU vstříkněte středem pryžového uzávěru přímo zátkou do injekční lahvičky.
2. Před vytažením injekční stříkačky z injekční lahvičky uvolněte píst injekční stříkačky a nechte jej vyrovnat tlak.
3. Podržte injekční lahvičku za hrdlo, nakloňte ji a míchejte krouživým pohybem lahvičky, dokud nebude přípravek zcela rekonstituovaný.
4. Rekonstituovaný roztok pečlivě prohlédněte, zda je přípravek v roztoku, a před použitím vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Hospira bývá žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu odeberte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvičku otočte, aby roztok stekl k zátce. S použitím nové injekční stříkačky zasuněte jehlu do obrácené injekční lahvičky. Při natahování roztoku do injekční stříkačky držte injekční lahvičku v obrácené poloze a hrot jehly umístěte v roztoku v injekční lahvičce co nejnižší. Před vytažením jehly z injekční lahvičky vytáhněte píst až na konec těla injekční stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z obrácené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehlu nahraďte novou jehlou pro intravenózní infuzi.
8. Vytlačte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok, abyste získali požadovanou dávku.
9. Přeneste rekonstituovaný roztok do infuzního vaku s 0,9 % roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) (běžný objem je 50 ml).
10. Rekonstituovaný a naředěný roztok poté podejte 30minutovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2.

Kompatibilita pro přidání do infuzních roztoků obsahujících přípravek Daptomycin Hospira byla prokázána u následujících látek: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin a lidokain.

#### *Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 2minutové intravenózní injekce*

K rekonstituci přípravku Daptomycin Hospira pro intravenózní injekci se nesmí používat voda.

Přípravek Daptomycin Hospira se smí rekonstituovat pouze s chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%).

Koncentrace přípravku Daptomycin Hospira pro injekci 50 mg/ml se dosáhne rekonstitucí lyofilizovaného přípravku se 7 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Plně rekonstituovaný přípravek bude čirého vzhledu a může obsahovat několik bublinek nebo pěnu kolem okraje injekční lahvičky.

Při přípravě přípravku Daptomycin Hospira k intravenózní injekci dodržujte následující postup: V průběhu celé rekonstituce lyofilizovaného přípravku Daptomycin Hospira používejte aseptickou techniku.

Během rekonstituce ani poté NEPROTŘEPÁVEJTE injekční lahvičku příliš intenzivně, jinak se přípravek zpění.

1. Odstraňte polypropylenové odtrhávací víčko, tak odkryjete středovou část pryžové zátky. Otřete horní část pryžové zátky alkoholovým tamponem nebo jiným antiseptickým roztokem a nechte jej oschnout (stejně postupujte u injekční lahvičky s roztokem chloridu sodného, pokud ji použijete). Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli jiným povrchem. Natáhněte 7 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční stříkačky za použití sterilní transferové jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení. Poté roztok POMALU vstříkněte středem pryžového uzávěru přímo zátkou do injekční lahvičky
2. Před vytažením injekční stříkačky z injekční lahvičky uvolněte píst injekční stříkačky a nechte jej vyrovnat tlak.
3. Podržte injekční lahvičku za hrdlo, nakloňte ji a míchejte krouživým pohybem lahvičky, dokud nebude přípravek zcela rekonstituovaný.
4. Rekonstituovaný roztok pečlivě prohlédněte, zda je přípravek v roztoku, a před použitím vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Hospira bývá žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu odeberte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvičku otočte, aby roztok stekl k zátku. S použitím nové injekční stříkačky zasuňte jehlu do obrácené injekční lahvičky. Při natahování roztoku do injekční stříkačky držte injekční lahvičku v obrácené poloze a hrot jehly umístěte v roztoku v injekční lahvičce co nejnižší. Před vytažením jehly z injekční lahvičky vytáhněte píst až na konec těla injekční stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z obrácené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehlu nahradte novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Vytlačte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok, abyste získali požadovanou dávku.
9. Rekonstituovaný roztok poté podejte pomalou 2minutovou intravenózní injekcí podle pokynů v bodě 4.2.

Injekční lahvičky přípravku Daptomycin Hospira jsou pouze k jednorázovému použití.

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě po rekonstituci (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

*Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 30minutové intravenózní infuze*

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro infuzi se dosáhne rekonstitucí lyofilizovaného přípravku s 10 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Plně rekonstituovaný přípravek bude čirého vzhledu a může obsahovat několik bublinek nebo pěnu kolem okraje injekční lahvičky.

Při přípravě přípravku Daptomycin Hospira k intravenózní infuzi dodržujte následující postup: V průběhu celé rekonstituce lyofilizovaného přípravku Daptomycin Hospira používejte aseptickou techniku.

Během rekonstituce ani poté NEPROTŘEPÁVEJTE injekční lahvičku příliš intenzivně, jinak se přípravek zpění.

1. Odstraňte polypropylenové odtrhávací víčko, tak odkryjete středovou část pryžové zátky. Otřete horní část pryžové zátky alkoholovým tamponem nebo jiným antiseptickým roztokem a nechte jej oschnout (stejně postupujte u injekční lahvičky s roztokem chloridu sodného, pokud ji použijete). Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli jiným povrchem. Natáhněte 10 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční stříkačky za použití sterilní transferové jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení. Poté roztok POMALU vstříkněte středem pryžového uzávěru přímo zátkou do injekční lahvičky.



2. Před vytažením injekční stříkačky z injekční lahvičky uvolněte píst injekční stříkačky a nechte jej vyrovnat tlak.
3. Podržte injekční lahvičku za hrdlo, nakloňte ji a míchejte krouživým pohybem lahvičky, dokud nebude přípravek zcela rekonstituovaný.
4. Rekonstituovaný roztok pečlivě prohlédněte, zda je přípravek v roztoku, a před použitím vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Hospira bývá žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu odeberte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvičku otočte, aby roztok stekl k zátce. S použitím nové injekční stříkačky zasuňte jehlu do obrácené injekční lahvičky. Při natahování roztoku do injekční stříkačky držte injekční lahvičku v obrácené poloze a hrot jehly umístěte v roztoku v injekční lahvičce co nejnižší. Před vytažením jehly z injekční lahvičky vytáhněte píst až na konec těla injekční stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z obrácené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehlu nahradte novou jehlou pro intravenózní infuzi.
8. Vytlačte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok, abyste získali požadovanou dávku.
9. Přeneste rekonstituovaný roztok do infuzního vaku s 0,9 % roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) (běžný objem je 50 ml).
10. Rekonstituovaný a naředěný roztok poté podejte 30minutovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2.

Kompatibilita pro přidání do infuzních roztoků obsahujících přípravek Daptomycin Hospira byla prokázána u následujících látek: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin a lidokain.

*Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 2minutové intravenózní injekce*

K rekonstrukci přípravku Daptomycin Hospira pro intravenózní injekci se nesmí používat voda. Přípravek Daptomycin Hospira se smí rekonstituovat pouze s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro injekci se dosáhne rekonstrukcí lyofilizovaného přípravku s 10 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Plně rekonstituovaný přípravek bude čirého vzhledu a může obsahovat několik bublinek nebo pěnu kolem okraje injekční lahvičky.

Při přípravě přípravku Daptomycin Hospira k intravenózní injekci dodržujte následující postup: V průběhu celé rekonstrukce lyofilizovaného přípravku Daptomycin Hospira používejte aseptickou techniku.

Během rekonstrukce ani poté **NEPROTŘEPÁVEJTE** injekční lahvičku příliš intenzivně, jinak se přípravek zpění.

1. Odstraňte polypropylenové odtrhávací víčko, tak odkryjete středovou část pryžové zátky. Otřete horní část pryžové zátky alkoholovým tamponem nebo jiným antiseptickým roztokem a nechte jej oschnout (stejně postupujte u injekční lahvičky s roztokem chloridu sodného, pokud ji použijete). Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli jiným povrchem. Natáhněte 10 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční stříkačky za použití sterilní transferové jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení. Poté roztok **POMALU** vstříkněte středem pryžového uzávěru přímo do injekční lahvičky.
2. Před vytažením injekční stříkačky z injekční lahvičky uvolněte píst injekční stříkačky a nechte jej vyrovnat tlak.
3. Podržte injekční lahvičku za hrdlo, nakloňte ji a míchejte krouživým pohybem lahvičky, dokud nebude přípravek zcela rekonstituovaný.
4. Rekonstituovaný roztok pečlivě prohlédněte, zda je přípravek v roztoku, a před použitím vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Hospira bývá žlutá až světle hnědá.

5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu odeberte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvičku otočte, aby roztok stekl k zátce. S použitím nové injekční stříkačky zasuněte jehlu do obrácené injekční lahvičky. Při natahování roztoku do injekční stříkačky držte injekční lahvičku v obrácené poloze a hrot jehly umístěte v roztoku v injekční lahvičce co nejnižší. Před vytažením jehly z injekční lahvičky vytáhněte píst až na konec těla injekční stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z obrácené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehlu nahraďte novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Vytlačte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok, abyste získali požadovanou dávku.
9. Rekonstituovaný roztok poté podejte pomalou 2minutovou intravenózní injekcí podle pokynů v bodě 4.2.

Injekční lahvičky přípravku Daptomycin Hospira jsou pouze k jednorázovému použití.

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě po rekonstituci (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/17/1175/001  
EU/1/17/1175/002  
EU/1/17/1175/003  
EU/1/17/1175/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. března 2017  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. prosince 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.