**PŘÍLOHA I**

# 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% injekčního 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% injekčního 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 (viz body 4.4 a 5.1).

- Komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání (cSSTI) u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 roku do 17 let).

- 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).

- Bakteriemie způsobená bakterií *Staphylococcus aureus* (SAB) u dospělých a pediatrických pacientů (1 rok až 17 let věku). Při použití u dospělých pacientů má být použití u bakteriemie doprovázené RIE nebo cSSTI, zatímco u pediatrických pacientů má být u bakteriemie doprovázené 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 nejméně 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 SAB: 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 SAB: daptomycin v dávce 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.
* Známá nebo suspektní RIE 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% injekčním roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Daptomycin se nesmí používat častěji než jednou denně.

Hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) se musí měřit na počátku a dále v pravidelných intervalech během léčby (nejméně jednou týdně) (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

*Porucha funkce ledvin*

Daptomycin je eliminován primárně ledvinami*.*

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem (viz tabulka a poznámky níže) má být daptomycin používán u dospělých pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] < 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 kreatinfosfokinázy (CPK) (viz body 4.4 a 5.2). Dávkovací režim daptomycinu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

**Tabulka 1 Úprava dávkování u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin podle indikace a clearance kreatininu**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikace** | **Clearance kreatininu** | **Doporučené dávkování** | **Poznámky** |
| cSSTI bez SAB | ≥ 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 se SAB | ≥ 30 ml/min | 6 mg/kg jednou denně | Viz bod 5.1. |
|  | < 30 ml/min | 6 mg/kg každých 48 hodin | (1, 2) |
| cSSTI = komplikované infekce kůže a měkkých tkání; SAB = bakteriemie *S. aureus; RIE =* pravostranná infekční endokarditida  (1) Bezpečnost a účinnost dávkování s upraveným intervalem nebyly hodnoceny v kontrolovaných klinických studiích a doporučení vychází z údajů získaných z farmakokinetických studií a modelových výsledků (viz body 4.4 a 5.2).  (2) Stejné úpravy dávky, které jsou založeny na farmakokinetických údajích od dobrovolníků včetně PK modelových výsledků, jsou doporučeny u dospělých hemodialyzovaných pacientů nebo u pacientů podstupujících kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD). Kdykoli je to možné, má být přípravek Daptomycin Hospira 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 daptomycinu 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 (1 rok až 17 let)*

**Tabulka 2 Doporučené dávkovací režimy pro pediatrické pacienty podle věku a indikace**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Věková skupina** | **Indikace** | | | |
| **cSSTI bez SAB** | | **cSSTI spojená se SAB** | |
| **Dávkovací režim** | **Doba trvání**  **terapie** | **Dávkovací režim** | **Doba trvání**  **terapie** |
| 12 až 17 let | 5 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 30 minut | až 14 dní | 7 mg/kg každých  24 hodin; infuze po  dobu 30 minut | (1) |
| 7 až 11 let | 7 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 30 minut | 9 mg/kg každých  24 hodin; infuze po  dobu 30 minut |
| 2 roky až 6 let | 9 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 60 minut | 12 mg/kg každých  24 hodin; infuze po  dobu 60 minut |
| 1 až < 2 roky | 10 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 60 minut | 12 mg/kg každých  24 hodin; infuze po  dobu 60 minut |
| cSSTI = komplikované infekce kůže a měkkých tkání; SAB = bakteriemie *S. aureus*;  (1) Minimální délka léčby daptomycinem u pediatrické populace se SAB má být v souladu s vnímaným rizikem komplikací u jednotlivých pacientů. V souladu s vnímaným rizikem komplikací u jednotlivých pacientů může být třeba delší podávání daptomycinu než 14 dnů. Průměrná doba i.v. podávání daptomycinu v pediatrické studii se SAB byla 12 dní s rozmezím od 1 do 44 dnů. Délka léčby má být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními. | | | | |

Přípravek Daptomycin Hospira se podává intravenózně v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Přípravek Daptomycin Hospira nesmí být podán častěji než jednou denně.

Hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) musí být měřeny před zahájením léčby a v pravidelných intervalech (nejméně jednou týdně) během léčby (viz bod 4.4).

Přípravek Daptomycin Hospira 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 novorozených štěňat (viz bod 5.3).

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.

U pediatrických pacientů ve věku od 7 do 17 let se přípravek Daptomycin Hospira podává intravenózní infuzí v průběhu 30 minut (viz bod 6.6). U pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 6 let se přípravek Daptomycin Hospira podává intravenózní infuzí v průběhu 60 minut (viz bod 6.6).

Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

**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, přerušte 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 dospělých pacientů (viz Klinická účinnost u dospělých pacientů v bodě 5.1). Bezpečnost a účinnost daptomycinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s RIE vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* nebyla stanovena.

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 bakteriemií nebo bez bakteriemie, nebyly stanoveny. Byly hlášeny případy selhání daptomycinu v léčbě enterokokových infekcí, které byly většinou doprovázeny bakteriemií. 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 *Clostridioides difficile* (CDAD)

Při léčbě daptomycinem byla hlášena CDAD (viz bod 4.8). V případě suspektní nebo potvrzené CDAD, může být nutné přerušení léčby daptomycinem a zahájení odpovídající klinicky indikované léčby.

Interakce léků/laboratorních testů

V případech, kdy byla k analýze použita určitá rekombinantní tromboplastinová činidla, bylo pozorováno falešné 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 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 užívající jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že souvisejí s myopatií (např. inhibitory HMG-CoA reduktázy, 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 novorozených štěňat (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 difuzní plicní infiltráty nebo organizující se pneumonie. 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.

Závažné kožní nežádoucí reakce

Během léčby daptomycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) a vezikulobulózní vyrážka s nebo bez zasažení sliznic (Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepsání přípravku lékařem mají být pacienti seznámeni se známkami a příznaky závažných kožních reakcí a mají být pečlivě monitorováni. Pokud se objeví známky a příznaky nasvědčující výskytu těchto reakcí, má být léčba daptomycinem okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní léčba. Pokud se u pacienta během léčby daptomycinem objevila závažná kožní nežádoucí reakce, nesmí být u tohoto pacienta léčba daptomycinem už nikdy znovu zahájena.

Tubulointersticiální nefritida

Tubulointersticiální nefritida (TIN) byla hlášena během léčby daptomycinem po jeho uvedení na trh. Pacienti, u kterých se objeví horečka, vyrážka, eosinofilie a/nebo nová porucha renální funkce či zhoršení renálních funkcí během léčby daptomycinem, mají být vyšetřeni lékařem. Pokud je podezření na přítomnost TIN, má být léčba daptomycinem okamžitě ukončena a má být zahájena adekvátní léčba a/nebo opatření.

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 dospělých 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).

Dávkovací režim daptomycinu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

Obezita

U obézních osob s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 40 kg/m2, avšak s hodnotou clearance kreatininu > 70 ml/min, byla AUC0–∞ 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).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**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 známé. Při současném podávání daptomycinu s tobramycinem je nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Zkušenosti se souběžným podáváním daptomycinu a warfarinu jsou omezené. Studie daptomycinu s jinými antikoagulancii 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 dospělých 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. Nejvyšší naměřená koncentrace daptomycinu v mateřském mléce byla 0,045 µg/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 dospělých 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. V pediatrických studiích dostalo daptomycin 372 pacientů, z nichž 61 dostalo jednorázovou dávku a 311 bylo léčeno dle doporučení pro cSSTI nebo SAB (denní dávka v rozmezí od 4 mg/kg do 12 mg/kg). 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, ≥ 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 kreatinfosfokináza (CPK) v séru, reakce v místě infuze, pyrexie, astenie.

Mezi méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky patří hypersenzitivní reakce, eozinofilní pneumonie (občas se projevující jako organizující se pneumonie), poléková reakce 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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 3 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 *Clostridioides difficile*\*\* |
| Poruchy krve a lymfatického systému | *Časté:* | Anémie |
| *Méně časté:* | Trombocytemie, eozinofilie, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr (INR), leukocytóza |
| *Vzácné:* | Prodloužený protrombinový čas (PT) |
| *Není známo\*:* | Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | *Není známo\*:* | Hypersenzitivita\*\* projevující se izolovanými spontánními hlášeními včetně, ale ne pouze angioedém, plicní eozinofilie, pocit 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 | *Méně časté:* | Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, elektrolytová nerovnováha |
| Psychiatrické poruchy | *Časté:* | Úzkost, insomnie |
| Poruchy nervového systému | *Časté:* | Závrať, bolest hlavy |
| *Méně časté:* | Parestezie, porucha chuti, tremor, podráždění očí |
| *Není známo\*:* | Periferní neuropatie\*\* |
| Poruchy ucha a labyrintu | *Méně časté:* | Vertigo |
| Srdeční poruchy | *Méně časté:* | Supraventrikulární tachykardie, extrasystola |
| Cévní poruchy | *Časté:* | Hypertenze, hypotenze |
| *Méně časté:* | Návaly horka |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | *Není známo\*:* | Eozinofilní pneumonie1\*\*, kašel |
| Gastrointestinální poruchy | *Časté:* | Gastrointestinální bolest, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, flatulence, nadmutí a distenze |
| *Méně časté:* | Dyspepsie, glositida |
| Poruchy jater a žlučových cest | *Časté:* | Abnormální funkční jaterní test2 (zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP)) |
| *Vzácné:* | Ikterus |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | *Časté:* | Vyrážka, pruritus |
| *Méně časté:* | Kopřivka |
| *Není známo\*:* | Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)\*\*, vezikulobulózní vyrážka s nebo bez postižení sliznice (SJS nebo TEN)\*\* |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | *Časté:* | Bolest končetin, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (CPK)2 v séru |
| *Méně časté:* | Myozitida, zvýšený myoglobin, svalová slabost bolest svalu, artralgie, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v séru, svalové křeče |
| *Není známo\*:* | Rhabdomyolýza3\*\* |
| Poruchy ledvin a močových cest | *Méně časté:* | Porucha funkce ledvin, včetně renálního selhání a renální nedostatečnosti, zvýšený sérový kreatinin |
| *Není známo\*:* | Tubulointersticiální nefritida (TIN)\*\* |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | *Méně časté:* | Vaginitida |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | *Časté:* | Reakce v místě infuze, pyrexie, astenie |
| *Méně časté:* | 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.

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

2 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.

3 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 dospělými 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v  [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**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 Cmax/MIC s účinností a predikovaným usmrcením bakterií *in vivo* při jednorázových dávkách ekvivalentních dávkám pro dospělého 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 bakteriemií, 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 ≤ 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.

**Tabulka 4 Obvykle citlivé druhy a inherentně rezistentní organismy vůči daptomycinu**

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

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

Klinická účinnost u dospělých pacientů

Ve dvou klinických studiích s dospělými pacienty 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 dospělými pacienty s bakteriemií 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.

**Tabulka 5 Míry úspěšnosti u pacientů s RIE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Populace** | **Daptomycin** | **Komparátor** | **Míra rozdílů v úspěšnosti** |
|  | **n/N (%)** | **n/N (%)** | **(95% CI)** |
| 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.

Klinická účinnost u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost daptomycinu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 1 roku do 17 let s cSSTI vyvolanými grampozitivními patogeny (studie DAP-PEDS-07-03). Pacienti byli zařazováni postupně do přesně definovaných věkových skupin a po dobu až 14 dní jim byla jednou denně podávána na věku závislá dávka, a to následovně:

• věková skupina 1 (n = 113): 12 až 17 let, léčba daptomycinem v dávkách 5 mg/kg nebo srovnávanou standardní léčbou (SOC);

• věková skupina 2 (n = 113): 7 až 11 let, léčba daptomycinem v dávkách 7 mg/kg nebo SOC;

• věková skupina 3 (n = 125): 2 roky až 6 let, léčba daptomycinem v dávkách 9 mg/kg nebo SOC;

• věková skupina 4 (n = 45): 1 až < 2 roky, léčba daptomycinem v dávkách 10 mg/kg nebo SOC.

Primárním cílem studie DAP-PEDS-07-03 bylo zhodnotit bezpečnost léčby. Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení účinnosti na věku závislých dávek intravenózně podávaného daptomycinu v porovnání se standardní léčbou. Hlavním cílovým parametrem účinnosti byl zadavatelem definovaný klinický výsledek při testu účinnosti léčby (TOC), který byl definován a zaslepen hlavním lékařem.

Ve studii bylo léčeno celkem 389 subjektů, z nichž 256 subjektů dostávalo daptomycin a 133 subjektů standardní léčbu. Ve všech populacích byla míra klinické úspěšnosti v léčebných ramenech s daptomycinem a SOC srovnatelná, což podporuje analýzu primární účinnosti v ITT populaci.

**Tabulka 6 Souhrn zadavatelem definovaného klinického výsledku TOC**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Klinická úspěšnost u pediatrických pacientů s cSSTI** | | |
| **Daptomycin**  **n/N (%)** | **Komparátor**  **n/N (%)** | **% rozdílu** |
| Intent-to-treat | 227/257 (88,3 %) | 114/132 (86,4 %) | 2,0 |
| Modifikovaný intent-to-treat | 186/210 (88,6 %) | 92/105 (87,6 %) | 0,9 |
| Klinicky hodnotitelné | 204/207 (98,6 %) | 99/99 (100 %) | -1,5 |
| Mikrobiologicky hodnotitelné (ME) | 164/167 (98,2 %) | 78/78 (100 %) | -1,8 |

Celková terapeutická odpověď byla podobná v ramenech s daptomycinem a SOC u infekcí vyvolaných MRSA, MSSA a *Streptococcus* *pyogenes* (viz tabulka níže; ME populace); podíl odpovědi napříč těmito běžnými patogeny činil > 94 % pro obě léčebná ramena.

**Tabulka 7 Souhrn celkové terapeutické odpovědi podle typu patogenu při zahájení léčby (ME populace)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patogen** | **Celková úspěšnost u pediatrických pacientů s cSSTI**  **n/N (%)** | |
| **Daptomycin** | **Komparátor** |
| *Staphylococcus aureus citlivý na methicilin* (MSSA) | 68/69 (99 %) | 28/29 (97 %) |
| *Staphylococcus aureus rezistentní vůči methicilinu* (MRSA) | 63/66 (96 %) | 34/34 (100 %) |
| *Streptococcus pyogenes* | 17/18 (94 %) | 5/5 (100 %) |

a Subjekty dosahující klinického úspěchu (klinická odpověď “vyléčení” nebo “zlepšení”) a mikrobiologického úspěchu (úroveň odpovědi patogenu “eradikace” nebo “předpokládaná eradikace”) jsou klasifkovány jako celkový úspěch léčby.

Bezpečnost a účinnost daptomycinu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku 1 rok až 17 let (studie DAP-PEDBAC-11-02) s bakteriemií způsobenou bakterií *Staphylococcus aureus*. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do věkových skupin a podle věku jim byly podávány dávky jednou denně až po dobu 42 dnů, a to následujícím způsobem:

* Věková skupina 1 (n = 21): 12 až 17 let, léčba daptomycinem v dávce 7 mg/kg nebo SOC;
* Věková skupina 2 (n = 28): 7 až 11 let, léčba daptomycinem v dávce 9 mg/kg nebo SOC;
* Věková skupina 3 (n = 32): 1 až 6 let, léčba daptomycinem v dávce 12 mg/kg nebo SOC;

Primárním cílem studie DAP-PEDBAC-11-02 bylo posouzení bezpečnosti intravenózně podávaného daptomycinu ve srovnání se SOC antibiotiky. Sekundární cíle zahrnovaly: klinický výsledek založený na zaslepeném posouzení klinické odpovědi (úspěch [léčení, zlepšení], selhání nebo nehodnotitelnost) na návštěvě, kde probíhal TOC; a mikrobiologická odezva (úspěšnost, selhání nebo nehodnotitelnost) na základě vyhodnocení původního infekčního patogenu při TOC.

Celkem bylo do této studie zařazeno 81 subjektů, což zahrnovalo 55 subjektů, které dostávaly daptomycin, a 26 subjektů, které dostávaly standardní péči. Do studie nebyli zařazeni pacienti ve věku 1 až < 2 roky. Ve všech populacích byla míra klinické úspěšnosti mezi rameny s daptomycinem a SOC srovnatelná.

**Tabulka 8 Shrnutí klinických výsledků dle zaslepeného posouzení při TOC**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Klinická úspěšnost u pediatrických pacientů se SAB** | |  |
|  | **Daptomycin**  **n/N (%)** | **Komparátor**  **n/N (%)** | **% rozdíl** |
| Modifikovaná intent-to-treat (MITT) populace | 46/52 (88,5 %) | 19/24 (79,2 %) | 9,3 % |
| Mikrobiologicky modifikovaná intent-to-treat (mMITT) populace | 45/51 (88,2 %) | 17/22 (77,3 %) | 11,0 % |
| Klinicky hodnotitelní (CE) | 36/40 (90,0 %) | 9/12 (75,0 %) | 15,0 % |

**Tabulka 9 Mikrobiologické výsledky při TOC u ramen léčených daptomycinem a SOC pro infekce způsobené MRSA a MSSA (populace mMITT)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patogen** | **Mikrobiologická míra úspěšnosti u pediatrických pacientů se SAB**  **n/N (%)** | |
| **Daptomycin** | **Komparátor** |
| *Staphylococcus aureus* citlivý na methicilin(MSSA) | 43/44 (97,7 %) | 19/19 (100,0 %) |
| *Staphylococcus aureus* rezistentní na methicilin(MRSA) | 6/7 (85,7 %) | 3/3 (100,0 %) |

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Farmakokinetika daptomycinu u zdravých dospělých 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 dospělých jedinců byla po podání 30minutové intravenózní infuze či 2minutové intravenózní injekce zjištěna srovnatelná expozice (AUC a Cmax).

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 dospělých dobrovolníků a léčených dospělých 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 i*n vitro* naznačují, že daptomycin neinhibuje ani neindukuje aktivitu následujících izoforem 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 14C-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/hod/kg a renální clearance je 4 až 7 ml/hod/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 (≥ 75 let věku) přibližně o 35 % nižší a průměrná AUC0–∞ byla přibližně o 58 % vyšší než u zdravých mladých osob (ve věku 18 až 30 let). Nebyly zjištěny žádné rozdíly v Cmax. 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.

*Děti a dospívající (1 rok až 17 let věku)*

Farmakokinetika daptomycinu u pediatrických subjektů byla hodnocena ve 3 farmakokinetických studiích s jednorázovou dávkou. Po jednorázovém podání daptomycinu v dávce 4 mg/kg byla celková clearance normalizovaná podle tělesné hmotnosti a poločasu eliminace daptomycinu u dospívajících (ve věku 12–17 let) s infekcí způsobenou grampozitivními bakteriemi podobná celkové clearance u dospělých. Po jednorázovém podání daptomycinu v dávce 4 mg/kg byla celková clearance daptomycinu u dětí ve věku 7–11 let s infekcí způsobenou grampozitivními bakteriemi vyšší než u dospívajících, zatímco eliminační poločas byl kratší. Po jednorázovém podání daptomycinu v dávce 4, 8 nebo 10 mg/kg byly celková clearance a eliminační poločas daptomycinu u dětí ve věku 2 roky – 6 let při různých dávkách podobné; celková clearance byla vyšší a eliminační poločas byl kratší než u dospívajících. Po jednorázovém podání daptomycinu v dávce 6 mg/kg byly clearance a eliminační poločas daptomycinu u dětí ve věku 13–24 měsíců podobné jako u dětí ve věku 2 roky – 6 let, které dostaly jednorázovou dávku 4 až 10 mg/kg. Výsledky těchto studií ukazují, že expozice (AUC) u pediatrických pacientů jsou při všech dávkách obecně nižší než u dospělých pacientů, jimž byly podány srovnatelné dávky.

*Pediatričtí pacienti s cSSTI*

Byla provedena studie fáze 4 (DAP-PEDS-07-03) s cílem zhodnotit bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku daptomycinu u pediatrických pacientů (1 rok až 17 let včetně) s cSSTI způsobenou grampozitivními patogeny. Farmakokinetika daptomycinu u pacientů zařazených v této studii je shrnuta v tabulce 10. Po podání více dávek byla expozice daptomycinu po úpravě dávky podle tělesné hmotnosti a věku u různých věkových skupin podobná. Plazmatické expozice dosažené těmito dávkami byly srovnatelné s těmi, které byly dosaženy ve studii s dospělými s cSSTI (po podání dávky 4 mg/kg jednou denně u dospělých).

**Tabulka 10 Průměrné hodnoty (standardní odchylky) farmakokinetických parametrů daptomycinu u pediatrických pacientů s cSSTI (ve věku 1 rok až 17 let) ve studii DAP-PEDS-07-03**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Věkové rozmezí** | **12–17 let (N=6)** | **7–11 let (N=2)a** | **2–6 let (N=7)** | **1 rok až < 2 let (N=30)b** |
| Dávka  Trvání infuze | 5 mg/kg  30 minut | 7 mg/kg  30 minut | 9 mg/kg  60 minut | 10 mg/kg  60 minut |
| AUC0-24hr (μg×hod/ml) | 387 (81) | 438 | 439 (102) | 466 |
| Cmax (μg/ml) | 62,4 (10,4) | 64,9; 74,4 | 81,9 (21,6) | 79,2 |
| Zdánlivý t1/2 (hod) | 5,3 (1,6) | 4,6 | 3,8 (0,3) | 5,04 |
| Cl/t.hm (ml/hod/kg) | 13,3 (2,9) | 16,0 | 21,4 (5,0) | 21,5 |

Hodnoty farmakokinetických parametrů byly odhadnuty nekompartmentovou analýzou

aUvedeny hodnoty jednotlivých pacientů, protože pouze u dvou pacientů z této věkové skupiny byly k dispozici farmakokinetické vzorky umožňující farmakokinetickou analýzu; AUC, zdánlivý t1/2 a Cl/t.hm. bylo možné určit pouze u jednoho ze dvou pacientů

bFarmakokinetická analýza souhrnného farmakokinetického profilu s průměrnými koncentracemi všech subjektů v každém časovém bodě

*Pediatričí pacienti se SAB*

Byla provedena studie fáze 4 (DAP-PEDBAC-11-02) s cílem zhodnotit bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku daptomycinu u pediatrických pacientů (1 rok až 17 let včetně) se SAB. Farmakokinetika daptomycinu u pacientů zařazených v této studii je shrnuta v tabulce 11. Po podání více dávek byla expozice daptomycinu po úpravě dávky podle tělesné hmotnosti a věku v různých věkových skupinách podobná. Plazmatické expozice dosažené těmito dávkami byly srovnatelné s expozicemi dosaženými ve studii s dospělými se SAB (po podání dávky 6 mg/kg jednou denně u dospělých).

**Tabulka 11 Průměrné hodnoty (standardní odchylky) farmakokinetických parametrů daptomycinu u pediatrických pacientů se SAB (1 rok až 17 let věku) ve studii DAP-PEDBAC-11-02**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Věkové rozmezí | 12–17 let (N=13) | 7–11 let (N=19) | 1 rok až 6 let (N=19)\* |
| Dávka  Trvání infuze | 7 mg/kg  30 minut | 9 mg/kg  30 minut | 12 mg/kg  60 minut |
| AUC0-24hr (μg×hod/ml) | 656 (334) | 579 (116) | 620 (109) |
| Cmax (μg/ml) | 104 (35,5) | 104 (14,5) | 106 (12,8) |
| Zdánlivý t1/2 (hod) | 7,5 (2,3) | 6,0 (0,8) | 5,1 (0,6) |
| Cl/t.hm. (ml/hod/kg) | 12,4 (3,9) | 15,9 (2,8) | 19,9 (3,4) |

Hodnoty farmakokinetických parametrů byly odhadnuty z několika shromážděných vzorků jednotlivých pacientů zařazených ve studii pomocí modelového přístupu.

\*Průměrná hodnota (standardní odchylka) byla vypočtena pro pacienty ve věku 2 roky až 6 let, neboť do studie nebyli zařazeni žádní pacienti ve věku 1 rok až < 2 roky. Simulace využívající populační farmakokinetický model ukázala, že AUCss (plocha pod křivkou koncentrace-čas v ustáleném stavu) daptomycinu u pediatrických pacientů ve věku 1 rok až < 2 roky, kterým je podávána dávka 12 mg/kg jednou denně, by byla srovnatelná s dávkou 6 mg/kg jednou denně u dospělých pacientů.

*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/m2) a o 42 % vyšší u extrémně obézních osob (index tělesné hmotnosti > 40 kg/m2). 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.

*Rasa*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice daptomycinu u Afroameričanů nebo Japonců ve srovnání s bělochy.

*Porucha funkce ledvin*

Po podání jednorázové dávky daptomycinu 4 mg/kg nebo 6 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut dospělým 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 dospělých pacientů na HD nebo CAPD během prvního dne po podání dávky 6 mg/kg 2krát vyšší než u dospělých pacientů s normální renální funkcí, kteří dostali stejnou dávku. Druhý den po podání dávky 6 mg/kg dospělým pacientům na HD a CAPD byla AUC daptomycinu přibližně 1,3krát vyšší než AUC zjištěná po druhé dávce 6 mg/kg u dospělých pacientů s normální renální funkcí. Na tomto základě se doporučuje, aby byl dospělým pacientům na HD nebo CAPD daptomycin podáván jednou za 48 hodin v dávce doporučené pro daný typ léčené infekce (viz bod 4.2).

Dávkovací režim daptomycinu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

*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 dávky. Farmakokinetika daptomycinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh C) nebyla hodnocena.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Podávání daptomycinu bylo 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 Cmax 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 Cmax při hladině bez pozorovaného účinku (NOEL) s Cmax dosaženými u pacientů s normální renální funkcí při podávání 6 mg/kg 30minutovou intravenózní infuzí jednou denně.

Nálezy 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 jevili 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 ≥ 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 15 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**

U dospělých pacientů lze daptomycin podávat intravenózně formou 30minutové infuze nebo formou 2minutové injekce. Daptomycin nesmí být podáván jako 2minutová injekce pediatrickým pacientům. Pediatrickým pacientům ve věku 7 až 17 let má být daptomycin podáván 30minutovou infuzí. Pediatrickým pacientům mladším 7 let, kterým se podává dávka 9-12 mg/kg, má být daptomycin podáván po dobu 60 minut (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 30 nebo 60minutové* *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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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 30 nebo 60minutovou 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 (pouze dospělým pacientům)*

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

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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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.

Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

*Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 30 nebo 60minutové 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 lahvičkye.
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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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 30 nebo 60minutovou 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 (pouze dospělým pacientům)*

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

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro injekci 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 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 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 přímozátkou 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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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**

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

**PŘÍLOHA II**

1. **VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
2. **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
3. **DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
4. **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

# A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgie

# B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

# C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

* **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

# D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

**Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

* na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
* při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

# A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU**

**KRABIČKA PRO 5 INJEKČNÍCH LAHVIČEK**

**1.** **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daptomycin Hospira 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

daptomycinum

**2.** **OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 350 mg.

Jeden ml poskytne daptomycinum 50 mg po rekonstituci se 7 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

**3.** **SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Hydroxid sodný

Kyselina citronová

**4.** **LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro injekční/infuzní roztok

1 injekční lahvička

5 injekčních lahviček

**5.** **ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6.** **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7.** **DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8.** **POUŽITELNOST**

EXP

Přečtěte si příbalovou informaci, kde je uvedena doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

**9.** **ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10.** **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

**11.** **NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

**12.** **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1175/001

EU/1/17/1175/002

**13.** **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14.** **KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15.** **NÁVOD K POUŽITÍ**

**16.** **INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17.** **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18.** **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1.** **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Daptomycin Hospira 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

daptomycinum

i.v.

**2.** **ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3.** **POUŽITELNOST**

EXP

**4.** **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5.** **OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

350 mg

**6.** **JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU**

**KRABIČKA PRO 5 INJEKČNÍCH LAHVIČEK**

**1.** **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

daptomycinum

**2.** **OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 500 mg.

Jeden ml poskytne daptomycinum 50 mg po rekonstituci s 10 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

**3.** **SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Hydroxid sodný

Kyselina citronová

**4.** **LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro injekční/infuzní roztok

1 injekční lahvička

5 injekčních lahviček

**5.** **ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6.** **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7.** **DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8.** **POUŽITELNOST**

EXP

Přečtěte si příbalovou informaci, kde je uvedena doba použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

**9.** **ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10.** **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

**11.** **NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

**12.** **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1175/003

EU/1/17/1175/004

**13.** **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14.** **KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15.** **NÁVOD K POUŽITÍ**

**16.** **INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17.** **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18.** **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1.** **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Daptomycin Hospira 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

daptomycinum

i.v.

**2.** **ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3.** **POUŽITELNOST**

EXP

**4.** **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5.** **OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

500 mg

**6.** **JINÉ**

# B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

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

daptomycinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
* Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Daptomycin Hospira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daptomycin Hospira používat
3. Jak se přípravek Daptomycin Hospira používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Daptomycin Hospira uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Daptomycin Hospira a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Daptomycin Hospira prášek pro injekční/infuzní roztok je daptomycin. Daptomycin je antibakteriální látka, která může zastavit růst určitých bakterií. Přípravek Daptomycin Hospira se používá u dospělých a dětí a dospívajících (ve věku 1 rok – 17 let) k léčbě infekcí kůže a podkožních tkání. Používá se také k léčbě infekcí krve (otravy krve), pokud jsou doprovázeny infekcí kůže.

Přípravek Daptomycin Hospira se také používá u dospělých k léčbě infekcí srdeční výstelky (včetně srdečních chlopní), způsobených bakterií *Staphylococcus aureus.* Používá se také k léčbě infekcí krve způsobených stejným druhem bakterie, pokud jsou doprovázeny infekcí srdce.

V závislosti na typu infekce nebo infekcí, kterými trpíte, Vám lékař může v průběhu léčby přípravkem Daptomycin Hospira předepsat také jiná antibakteriální léčiva.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daptomycin Hospira používat**

**Nepoužívejte přípravek Daptomycin Hospira:**

Jestliže jste alergický(á) na daptomycin nebo hydroxid sodný nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás toto týká, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Domníváte-li se, že byste mohl(a) být alergický(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

**Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Daptomycin Hospira se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

* Jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s ledvinami. Může se stát, že Váš lékař bude muset změnit dávku přípravku Daptomycin Hospira (viz bod 3 této příbalové informace).
* U pacientů, kterým je podáván daptomycin, se může příležitostně objevit citlivost nebo bolestivost svalů nebo svalová slabost (více informací viz bod 4 této příbalové informace). Jestliže k tomu dojde, oznamte to svému lékaři. Váš lékař zajistí, aby Vám byly provedeny krevní testy, a doporučí, zda pokračovat v léčbě přípravkem Daptomycin Hospira, či nikoli. Příznaky zpravidla vymizí do několika dnů po ukončení léčby přípravkem Daptomycin Hospira.
* Pokud se u Vás po užití daptomycinu vyskytla závažná kožní vyrážka nebo odlupování kůže, puchýře a/nebo vředy v ústech nebo závažné problémy s ledvinami.
* Jestliže máte velkou nadváhu. Je možné, že budete mít hladiny daptomycinu v krvi vyšší než osoby s průměrnou tělesnou hmotností a že bude nutné Vás pečlivé sledovat v případě výskytu nežádoucích účinků.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude přípravek Daptomycin Hospira podán.

**Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:**

* Závažné akutní alergické reakce byly pozorovány u pacientů léčených téměř všemi antibakteriálními léky, včetně daptomycinu. Příznaky mohou zahrnovat sípání, ztížené dýchání, otoky obličeje, krku a hrdla, vyrážky a kopřivky nebo horečku.
* Při používání přípravku Daptomycin Hospira byly hlášeny závažné kožní poruchy. Příznaky, které se objevují při těchto kožních poruchách, mohou zahrnovat:

- nově nastupující nebo zhoršující se horečku,

- červené nebo tekutinou naplněné kožní skvrny, které se mohou nejprve objevit v podpaží nebo

na hrudníku nebo v oblasti třísel a mohou se šířit dál po těle,

- puchýře nebo vředy v ústech nebo na genitáliích.

* Při používání přípravku Daptomycin Hospira byl hlášen závažný problém s ledvinami. Příznaky mohou zahrnovat horečku a vyrážku.
* Jakékoli neobvyklé brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, ztráta citlivosti nebo potíže při pohybu. Pokud k tomu dojde, sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda máte pokračovat v léčbě.
* Průjem, zejména pokud si všimnete krve nebo hlenu ve stolici nebo pokud je průjem závažný nebo neustupuje.
* Nová nebo zhoršující se horečka, kašel nebo ztížené dýchání. Mohou to být známky vzácné, ale závažné plicní poruchy zvané eozinofilní pneumonie. Lékař Vám zkontroluje stav plic a rozhodne, zda máte pokračovat v léčbě přípravkem Daptomycin Hospira, či nikoli.

Daptomycin může ovlivňovat laboratorní testy, kterými se zjišťuje srážlivost krve. Výsledky testů mohou ukazovat na špatnou srážlivost krve, i když ve skutečnosti je vše v pořádku. Proto je důležité, aby Váš lékař věděl, že dostáváte daptomycin. Informujte svého lékaře o tom, že jste léčen(a) přípravkem Daptomycin Hospira.

Váš lékař provede krevní testy před zahájením léčby a opakovaně během léčby přípravkem Daptomycin Hospira, aby mohl sledovat stav Vašich svalů.

**Děti a dospívající**

Daptomycin se nesmí podávat dětem do jednoho roku věku, protože studie na zvířatech naznačily, že se v této věkové skupině mohou objevit závažné nežádoucí účinky.

**Použití u starších pacientů**

Osoby starší 65 let mohou dostávat stejné dávky jako ostatní dospělí za předpokladu, že jejich ledviny fungují správně.

**Další léčivé přípravky a přípravek Daptomycin Hospira**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Důležité je zejména informovat je o následujícím:

* Léky zvané statiny nebo fibráty (na snížení hladiny cholesterolu) nebo cyklosporin (léčivý přípravek používaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu nebo při jiných onemocněních, např. revmatoidní artritidě nebo atopické dermatitidě). Je možné, že riziko nežádoucích účinků postihujících svaly může být vyšší, pokud se v průběhu léčby daptomycinem užívá některý z těchto léků (a některé další, které mohou mít vliv na svalstvo). Váš lékař může rozhodnout, že Vám přípravek Daptomycin Hospira nebude podávat nebo že dočasně přeruší podávání onoho jiného léku.
* Léky k tlumení bolesti zvané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo inhibitory COX-2 (např. celekoxib). Ty mohou v ledvinách ovlivňovat účinky daptomycinu.
* Perorální antikoagulační přípravky (např. warfarin), které se užívají ústy a zabraňují srážení krve. Může být nezbytné, aby Váš lékař sledoval dobu srážlivosti krve.

**Těhotenství a kojení**

Daptomycin se obvykle nepodává těhotným ženám. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Pokud dostáváte daptomycin, nekojte, protože tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a mohl by poškodit zdraví dítěte.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Daptomycin nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**Přípravek Daptomycin Hospira obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**3. Jak se přípravek Daptomycin Hospira používá**

Přípravek Daptomycin Hospira Vám bude obvykle podávat lékař nebo zdravotní sestra.

**Dospělí (18 let a starší)**

Dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti a typu infekce, s níž se léčíte. Obvyklá dávka pro dospělé je 4 mg na jeden kilogram (kg) tělesné hmotnosti jednou denně u infekcí kůže nebo 6 mg na jeden kg tělesné hmotnosti jednou denně u infekcí srdce nebo krve spojené s infekcí kůže nebo srdce. U dospělých pacientů se tato dávka podává přímo do krevního oběhu (do žíly) buď infuzí trvající přibližně 30 minut, nebo injekcí trvající přibližně 2 minuty. Stejná dávka se doporučuje u osob starších než 65 let za předpokladu, že jejich ledviny fungují správně.

Jestliže Vaše ledviny nefungují správně, můžete dostávat přípravek Daptomycin Hospira méně často, např. jednou za dva dny. Jestliže docházíte na dialýzu a Vaše další dávka přípravku Daptomycin Hospira připadá na den dialýzy, bude Vám přípravek Daptomycin Hospira obvykle podán po provedení dialýzy.

**Děti a dospívající (1 rok až 17 let)**

Dávka u dětí a dospívajících (1 rok až 17 let) bude záviset na věku pacienta a typu léčené infekce. Tato dávka se podává přímo do krevního oběhu (do žíly), jako infuze trvající přibližně 30 – 60 minut.

Doba léčby u infekcí kůže obvykle trvá 1 až 2 týdny. O době léčby u infekcí krve nebo srdce a infekcí kůže rozhodne Váš lékař.

Podrobný návod k použití a zacházení jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

**Závažné nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu:** četnost z dostupných údajů nelze určit

* V některých případech byly během podávání daptomycinu hlášeny reakce přecitlivělosti (závažné alergické reakce včetně anafylaxe a angioedému). Tato závažná alergická reakce vyžaduje okamžité lékařské ošetření. Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:
* Bolest nebo pocit tísně na hrudi
* Vyrážka nebo kopřivka
* Otok v okolí hrdla
* Rychlý nebo slabý pulz
* Sípot
* Horečka
* Třes nebo chvění
* Návaly horka
* Závrať
* Mdloby
* Kovová chuť
* Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte nevysvětlené bolesti, citlivost nebo slabost svalů. Svalové potíže mohou být závažné, včetně rozpadu svalů (rhabdomyolýza), který může vyústit v poškození ledvin.

Další závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při používání přípravku Daptomycin Hospira, jsou:

* Vzácná, ale potenciálně závažná plicní porucha zvaná eozinofilní pneumonie, většinou po více než 2 týdnech léčby. Příznaky mohou zahrnovat obtíže s dýcháním, nový nebo zhoršující se kašel nebo novou nebo zhoršující se horečku.
* Závažné kožní poruchy. Příznaky mohou zahrnovat:
* nově nastupující nebo zhoršující se horečku,
* červené nebo tekutinou naplněné kožní skvrny, které se mohou nejprve objevit v podpaží nebo na hrudníku nebo v oblasti třísel a mohou se šířit dál po těle,
* puchýře nebo vředy v ústech nebo na genitáliích.
* Závažný problém s ledvinami. Příznaky mohou zahrnovat horečku a vyrážku.

Pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře. Váš lékař provede další testy pro stanovení diagnózy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou popsány níže:

**Časté:** mohou postihnout až 1 osobu z 10

* Plísňové infekce, například moučnivka
* Infekce močových cest
* Snížený počet červených krvinek (anémie)
* Závrať, úzkost, problémy se spaním
* Bolest hlavy
* Horečka, slabost (astenie)
* Vysoký nebo nízký krevní tlak
* Zácpa, bolest břicha
* Průjem, pocit na zvracení (nauzea) nebo zvracení
* Plynatost
* Roztažení stěny břišní a nadýmání
* Kožní vyrážka nebo svědění
* Bolest, svědění nebo zarudnutí v místě infuze
* Bolest horních nebo dolních končetin
* Krevní testy ukazující zvýšení hodnot jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy (CPK)

Další nežádoucí účinky, které se mohou objevit po léčbě daptomycinem jsou popsány níže:

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 osobu ze 100

* Onemocnění krve (např. zvýšený počet krevních destiček, což může zvýšit krevní srážlivost, nebo vyšší hladin určitých typů bílých krvinek)
* Snížená chuť k jídlu
* Brnění nebo necitlivost rukou a nohou, porucha chuti
* Chvění
* Změny srdečního rytmu, návaly horka
* Porucha trávení (dyspepsie), zánět jazyka
* Svědivá kožní vyrážka
* Bolest svalů, křeče nebo svalová slabost, zánět svalů (myozitida), bolest kloubů
* Problémy s ledvinami
* Zánět nebo podráždění pochvy
* Celková bolest nebo slabost, únava
* Krevní testy ukazující zvýšené hladiny cukru, sérového kreatininu, myoglobinu nebo laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi, prodloužení doby srážlivosti krve nebo nerovnováhu solí
* Svědění očí

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

* Zežloutnutí kůže a očního bělma
* Prodloužení protrombinového času

**Není známo:** frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Kolitida (zánět tlustého střeva) spojená s antibakteriální léčbou, včetně pseudomembranózní kolitidy (silný nebo neustupující průjem s obsahem krve a/nebo hlenu ve stolici, spojený s bolestí břicha nebo horečkou), snadná tvorba modřin, krvácení dásní nebo krvácení z nosu.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Daptomycin Hospira uchovávat**

* Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
* Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
* Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Daptomycin Hospira** **obsahuje**

* Léčivou látkou je daptomycinum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje daptomycinum 350 mg.
* Dalšími složkami jsou hydroxid sodný a kyselina citronová.

**Jak přípravek Daptomycin Hospira** **vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Daptomycin Hospira prášek pro injekční/infuzní roztok se dodává jako světle žlutý až světle hnědý lyofilizovaný koláč nebo prášek ve skleněné injekční lahvičce. Před podáním se smísí s rozpouštědlem, aby vznikl roztok.

Přípravek Daptomycin Hospira je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

**Výrobce**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel: + 370 5 251 4000 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: + 359 2 970 4333 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel.: + 36 1 488 37 00 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Malta**  Drugsales Ltd  Tel: + 356 21419070/1/2 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: + 45 44 20 11 00 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: + 31 (0)800 63 34 636 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: + 49 (0)30 550055-51000 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: + 47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: + 372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: + 43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  Pfizer Ελλάς A.E.  Τηλ: + 30 210 6785800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: + 34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: + 351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer Romania S.R.L.  Tel: + 40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: + 385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: + 386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: + 1800 633 363 (toll free)  Tel: + 44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: + 421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: + 354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: + 39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: + 46 (0)8 550 520 00 |
| **Κύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: + 371 670 35 775 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky**

Důležité: Než přípravek předepíšete, přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku.

Návod k použití a zacházení

350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok:

U dospělých pacientů lze daptomycin podávat intravenózně buď formou 30minutové infuze nebo formou 2minutové injekce. Na rozdíl od dospělých pacientů, u pediatrických pacientů nesmí být daptomycin podáván 2minutovou injekcí. Pediatrickým pacientům ve věku 7 až 17 let má být daptomycin podáván infuzně po dobu 30 minut. U pediatrických pacientů mladších 7 let, kterým má být podána dávka 9–12 mg/kg, má být daptomycin podáván po dobu 60 minut. Příprava infuzního roztoku vyžaduje dodatečné naředění, jak je podrobně popsáno níže.

**Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 30 nebo 60minutové intravenózní infuze**

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro infuzi lze dosáhnout 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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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 chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%) (běžný objem je 50 ml).
10. Rekonstituovaný a naředěný roztok poté podejte 30 nebo 60minutovou intravenózní infuzí.

Přípravek Daptomycin Hospira není fyzikálně ani chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. 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.

Doba společného uchovávání (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku) při teplotě 25 °C nesmí překročit 12 hodin (24 hodin při uchovávání v chladničce).

Stabilita naředěného roztoku v infuzních vacích je stanovena na 12 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

**Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 2minutové intravenózní injekce (pouze dospělí pacienti)**

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

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro injekci 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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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.

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin, pokud je uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C).

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny výše.

Injekční lahvičky přípravku Daptomycin Hospira jsou pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok, který zůstal v injekční lahvičce, musí být zlikvidován.

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

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

daptomycinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

* Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
* Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
* Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
* Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Daptomycin Hospira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daptomycin Hospira používat
3. Jak se přípravek Daptomycin Hospira používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Daptomycin Hospira uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Daptomycin Hospira a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Daptomycin Hospira prášek pro injekční/infuzní roztok je daptomycin. Daptomycin je antibakteriální látka, která může zastavit růst určitých bakterií. Přípravek Daptomycin Hospira se používá u dospělých a dětí a dospívajících (ve věku 1–17 let) k léčbě infekcí kůže a podkožních tkání. Používá se také k léčbě infekcí krve (otravy krve), pokud jsou doprovázeny infekcí kůže.

Přípravek Daptomycin Hospira se také používá u dospělých se také používá k léčbě infekcí srdeční výstelky (včetně srdečních chlopní), způsobených bakterií *Staphylococcus aureus.* Používá se také k léčbě infekcí krve způsobených stejným druhem bakterie, pokud jsou doprovázeny infekcí srdce.

V závislosti na typu infekce nebo infekcí, kterými trpíte, Vám lékař může v průběhu léčby přípravkem Daptomycin Hospira předepsat také jiná antibakteriální léčiva.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daptomycin Hospira používat**

**Přípravek Daptomycin Hospira Vám nesmí být podán**

Jestliže jste alergický(á) na daptomycin nebo hydroxid sodný nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás toto týká, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Domníváte-li se, že byste mohl(a) být alergický(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

**Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Daptomycin Hospira se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

* Jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s ledvinami. Může se stát, že Váš lékař bude muset změnit dávku přípravku Daptomycin Hospira (viz bod 3 této příbalové informace).
* U pacientů, kterým je podáván daptomycin, se může příležitostně objevit citlivost nebo bolestivost svalů nebo svalová slabost (více informací viz bod 4 této příbalové informace). Jestliže k tomu dojde, oznamte to svému lékaři. Váš lékař zajistí, aby Vám byly provedeny krevní testy, a doporučí, zda pokračovat v léčbě přípravkem Daptomycin Hospira, či nikoli. Příznaky zpravidla vymizí do několika dnů po ukončení léčby přípravkem Daptomycin Hospira.
* Pokud se u Vás po užití daptomycinu vyskytla závažná kožní vyrážka nebo odlupování kůže, puchýře a/nebo vředy v ústech, nebo závažné problémy s ledvinami.
* Jestliže máte velkou nadváhu. Je možné, že budete mít hladiny přípravku daptomycin v krvi vyšší než osoby s průměrnou tělesnou hmotností a že bude nutné Vás pečlivé sledovat v případě výskytu nežádoucích účinků.
* Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude přípravek Daptomycin Hospira podán.

**Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:**

* Závažné akutní alergické reakce byly pozorovány u pacientů léčených téměř všemi antibakteriálními léky, včetně daptomycinu. Příznaky mohou zahrnovat sípání, ztížené dýchání, otoky obličeje, krku a hrdla, vyrážky a kopřivku nebo horečku.
* Při používání přípravku Daptomycin Hospira byly hlášeny závažné kožní poruchy. Příznaky, které se objevují při těchto kožních poruchách, mohou zahrnovat:

- nově nastupující nebo zhoršující se horečku,

- červené nebo tekutinou naplněné kožní skvrny, které se mohou nejprve objevit v podpaží nebo na hrudníku nebo v oblasti třísel a mohou se šířit dál po těle,

- puchýře nebo vředy v ústech nebo na genitáliích.

* Při používání přípravku Daptomycin Hospira byl hlášen závažný problém s ledvinami. Příznaky mohou zahrnovat horečku a vyrážku.
* Jakékoli neobvyklé brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, ztráta citlivosti nebo potíže při pohybu. Pokud k tomu dojde, sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda máte pokračovat v léčbě.
* Průjem, zejména pokud si všimnete krve nebo hlenu ve stolici nebo pokud je průjem závažný nebo neustupuje.
* Nová nebo zhoršující se horečka, kašel nebo ztížené dýchání. Mohou to být známky vzácné, ale závažné plicní poruchy zvané eozinofilní pneumonie. Lékař Vám zkontroluje stav plic a rozhodne, zda máte pokračovat v léčbě přípravkem Daptomycin Hospira, či nikoli.

Daptomycin může ovlivňovat laboratorní testy, kterými se zjišťuje srážlivost krve. Výsledky testů mohou ukazovat na špatnou srážlivost krve, i když ve skutečnosti je vše v pořádku. Proto je důležité, aby Váš lékař věděl, že dostáváte daptomycin. Informujte svého lékaře o tom, že jste léčen(a) přípravkem Daptomycin Hospira.

Váš lékař provede krevní testy před zahájením léčby a opakovaně během léčby přípravkem Daptomycin Hospira, aby mohl sledovat stav Vašich svalů.

**Děti a dospívající**

Daptomycin se nesmí podávat dětem do jednoho roku věku, protože studie na zvířatech naznačily, že se v této věkové skupině mohou objevit závažné nežádoucí účinky.

**Použití u starších pacientů**

Osoby starší 65 let mohou dostávat stejné dávky jako ostatní dospělí za předpokladu, že jejich ledviny fungují správně.

**Další léčivé přípravky a přípravek Daptomycin Hospira**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Důležité je zejména informovat je o následujícím:

* Léky zvané statiny nebo fibráty (na snížení hladiny cholesterolu) nebo cyklosporin (léčivý přípravek používaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu nebo při jiných onemocněních, např. revmatoidní artritidě nebo atopické dermatitidě). Je možné, že riziko nežádoucích účinků postihujících svaly může být vyšší, pokud se v průběhu léčby daptomycinem užívá některý z těchto léků (a některé další, které mohou mít vliv na svalstvo). Váš lékař může rozhodnout, že Vám přípravek Daptomycin Hospira nebude podávat nebo že dočasně přeruší podávání onoho jiného léku.
* Léky k tlumení bolesti zvané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo inhibitory COX-2 (např. celekoxib). Ty mohou v ledvinách ovlivňovat účinky daptomycinu.
* Perorální antikoagulační přípravky (např. warfarin), které se užívají ústy a zabraňují srážení krve. Může být nezbytné, aby Váš lékař sledoval dobu srážlivosti krve.

**Těhotenství a kojení**

Daptomycin se obvykle nepodává těhotným ženám. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Pokud dostáváte daptomycin, nekojte, protože tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a mohl by poškodit zdraví dítěte.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Daptomycin nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**Přípravek Daptomycin Hospira obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**3. Jak se přípravek Daptomycin Hospira používá**

Přípravek Daptomycin Hospira Vám bude obvykle podávat lékař nebo zdravotní sestra.

**Dospělí (18 let a starší)**

Dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti a typu infekce, s níž se léčíte. Obvyklá dávka pro dospělé je 4 mg na jeden kilogram (kg) tělesné hmotnosti jednou denně u infekcí kůže nebo 6 mg na jeden kg tělesné hmotnosti jednou denně u infekcí srdce nebo krve spojené s infekcí kůže nebo srdce. U dospělých pacientů se tato dávka podává přímo do krevního oběhu (do žíly) buď infuzí trvající přibližně 30 minut, nebo injekcí trvající přibližně 2 minuty. Stejná dávka se doporučuje u osob starších než 65 let za předpokladu, že jejich ledviny fungují správně.

Jestliže Vaše ledviny nefungují správně, můžete dostávat daptomycin méně často, např. jednou za dva dny. Jestliže docházíte na dialýzu a Vaše další dávka daptomycinu připadá na den dialýzy, bude Vám přípravek Daptomycin Hospira obvykle podán po provedení dialýzy.

**Děti a dospívající (1 rok až 17 let)**

Dávka u dětí a dospívajících (1 rok až 17 let) bude záviset na věku pacienta a typu léčené infekce. Tato dávka se podává přímo do krevního oběhu (do žíly), jako infuze trvající přibližně 30 – 60 minut.

Doba léčby u infekcí kůže obvykle trvá 1 až 2 týdny. O době léčby u infekcí krve nebo srdce a infekcí kůže rozhodne Váš lékař.

Podrobný návod k použití a zacházení jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

**4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

**Závažné nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu:** četnost z dostupných údajů nelze určit

* V některých případech byly během podávání daptomycinu hlášeny reakce přecitlivělosti (závažné alergické reakce včetně anafylaxe a angioedému). Tato závažná alergická reakce vyžaduje okamžité lékařské ošetření. Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:
* Bolest nebo pocit tísně na hrudi
* Vyrážka nebo kopřivka
* Otok v okolí hrdla
* Rychlý nebo slabý pulz
* Sípot
* Horečka
* Třes nebo chvění
* Návaly horka
* Závrať
* Mdloby
* Kovová chuť
* Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte nevysvětlené bolesti, citlivost nebo slabost svalů. Svalové potíže mohou být závažné, včetně rozpadu svalů (rhabdomyolýza), který může vyústit v poškození ledvin.

Další závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při používání přípravku Daptomycin Hospira, jsou:

* Vzácná, ale potenciálně závažná plicní porucha zvaná eozinofilní pneumonie, většinou po více než 2 týdnech léčby. Příznaky mohou zahrnovat obtíže s dýcháním, nový nebo zhoršující se kašel nebo novou nebo zhoršující se horečku.
* Závažné kožní poruchy. Příznaky mohou zahrnovat:

nově nastupující nebo zhoršující se horečku,

červené nebo tekutinou naplněné kožní skvrny, které se mohou nejprve objevit v podpaží nebo na hrudníku nebo v oblasti třísel a mohou se šířit dál po těle,

puchýře nebo vředy v ústech nebo na genitáliích.

* Závažný problém s ledvinami. Příznaky mohou zahrnovat horečku a vyrážku.

Pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře. Váš lékař provede další testy pro stanovení diagnózy.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou popsány níže:

**Časté:** mohou postihnout až 1 osobu z 10

* Plísňové infekce, například moučnivka
* Infekce močových cest
* Snížený počet červených krvinek (anémie)
* Závrať, úzkost, problémy se spaním
* Bolest hlavy
* Horečka, slabost (astenie)
* Vysoký nebo nízký krevní tlak
* Zácpa, bolest břicha
* Průjem, pocit na zvracení (nauzea) nebo zvracení
* Plynatost
* Roztažení stěny břišní a nadýmání
* Kožní vyrážka nebo svědění
* Bolest, svědění nebo zarudnutí v místě infuze
* Bolest horních nebo dolních končetin
* Krevní testy ukazující zvýšení hodnot jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy (CPK)

Další nežádoucí účinky, které se mohou objevit po léčbě daptomycinem, jsou popsány níže:

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 osobu ze 100

* Onemocnění krve (např. zvýšený počet krevních destiček, což může zvýšit krevní srážlivost, nebo vyšší hladin určitých typů bílých krvinek)
* Snížená chuť k jídlu
* Brnění nebo necitlivost rukou a nohou, porucha chuti
* Chvění
* Změny srdečního rytmu, návaly horka
* Porucha trávení (dyspepsie), zánět jazyka
* Svědivá kožní vyrážka
* Bolest svalů, křeče nebo svalová slabost, zánět svalů (myozitida), bolest kloubů
* Problémy s ledvinami
* Zánět nebo podráždění pochvy
* Celková bolest nebo slabost, únava
* Krevní testy ukazující zvýšené hladiny cukru, sérového kreatininu, myoglobinu nebo laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi, prodloužení doby srážlivosti krve nebo nerovnováhu solí
* Svědění očí

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

* Zežloutnutí kůže a očního bělma
* Prodloužení protrombinového času

**Není známo:** frekvenci nelze z dostupných údajů určit

Kolitida (zánět tlustého střeva) spojená s antibakteriální léčbou, včetně pseudomembranózní kolitidy (silný nebo neustupující průjem s obsahem krve a/nebo hlenu ve stolici, spojený s bolestí břicha nebo horečkou), snadná tvorba modřin, krvácení dásní nebo krvácení z nosu.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Daptomycin Hospira uchovávat**

* Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
* Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
* Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Daptomycin Hospira** **obsahuje**

* Léčivou látkou je daptomycinum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje daptomycinum 500 mg.
* Dalšími složkami jsou hydroxid sodný a kyselina citronová.

**Jak přípravek Daptomycin Hospira** **vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Daptomycin Hospira prášek pro injekční/infuzní roztok se dodává jako světle žlutý až světle hnědý lyofilizovaný koláč nebo prášek ve skleněné injekční lahvičce. Před podáním se smísí s rozpouštědlem, aby vznikl roztok.

Přípravek Daptomycin Hospira je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgie

**Výrobce**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel: + 370 5 251 4000 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: + 359 2 970 4333 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel.: + 36 1 488 37 00 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Malta**  Drugsales Ltd  Tel: + 356 21419070/1/2 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: + 45 44 20 11 00 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel:+ 49 (0)30 550055-51000 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: + 372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: + 43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  Pfizer Ελλάς A.E.  Τηλ: + 30 210 6785800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: + 34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: + 351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L.  Tel: + 40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: + 385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: + 386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: + 1800 633 363 (toll free)  Tel: + 44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: + 421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: + 354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: + 39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: + 46 (0)8 550 520 00 |
| **Κύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: + 371 670 35 775 |  |

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky**

Důležité: Než přípravek předepíšete, přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku.

Návod k použití a zacházení

500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok:

U dospělých lze daptomycin podávat intravenózně buď formou 30minutové infuze nebo formou 2minutové injekce. Na rozdíl od dospělých pacientů, u pediatrických pacientů nesmí být daptomycin podáván 2minutovou injekcí. Pediatrickým pacientům ve věku 7 až 17 let má být daptomycin podáván infuzně po dobu 30 minut. U pediatrických pacientů mladších 7 let, kterým má být podána dávka 9–12 mg/kg, má být daptomycin podáván po dobu 60 minut. Příprava infuzního roztoku vyžaduje dodatečné naředění, jak je podrobně popsáno níže.

**Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 30 nebo 60minutové** **intravenózní infuze**

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro infuzi lze dosáhnout 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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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 chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%) (běžný objem je 50 ml).
10. Rekonstituovaný a naředěný roztok poté podejte 30 nebo 60minutovou intravenózní infuzí.

Přípravek Daptomycin Hospira není fyzikálně ani chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. 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.

Doba společného uchovávání (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku) při teplotě 25 °C nesmí překročit 12 hodin (24 hodin při uchovávání v chladničce).

Stabilita naředěného roztoku v infuzních vacích je stanovena na 12 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

**Přípravek Daptomycin Hospira podávaný formou 2minutové intravenózní injekce** **(pouze dospělí pacienti)**

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

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Hospira pro injekci 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 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 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 zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok přípravku Daptomycin Hospira bývá čirý, žlutý až světle hnědý.
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 nejníže. 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.

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin, pokud je uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C).

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny výše.

Injekční lahvičky přípravku Daptomycin Hospira jsou pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok, který zůstal v injekční lahvičce, musí být zlikvidován.