

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
Daptomycin Accord Healthcare 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg daptomycinu.

Jeden ml roztoku po rekonstituci prášku pomocí 7 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje 50 mg daptomycinu.

Daptomycin Accord Healthcare 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg daptomycinu.

Jeden ml roztoku po rekonstituci prášku pomocí 10 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje 50 mg daptomycinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Světle žlutý až světle hnědý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 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 do 17 let).
- Pravostranná infekční endokarditida (RIE) vyvolaná bakterií *Staphylococcus aureus* u dospělých pacientů. Je doporučeno, 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, má být přípravek Daptomycin Accord Healthcare podáván společně s vhodným(i) antibakteriálním(i) látkami.

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného 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 studován pouze u zdravých dobrovolníků. Přesto, pokud porovnáme podání jednorázovou injekcí se stejnými dávkami podanými formou 30minutové intravenózní infuze, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice ani bezpečnostním profilu daptomycinu (viz 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 SAB: daptomycin v dávce 6 mg/kg se podává jednou za 24 hodin. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže. Délka terapie může překročit 14 dní v souladu s předpokládaným rizikem komplikací u jednotlivého pacienta.
- Známa nebo suspektní pravostranná infekční endokarditida vyvolaná bakterií *Staphylococcus aureus*: daptomycin v dávce 6 mg/kg se podává jednou za 24 hodin. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže. Délka léčby má být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare se podává intravenózně v 0,9% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Přípravek Daptomycin Accord Healthcare se nesmí podávat 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).

Porucha funkce ledvin

Daptomycin je eliminován primárně ledvinami.

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem (viz tabulka a poznámky níže) má být přípravek Daptomycin Accord Healthcare používán u dospělých pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) pouze pokud se předpokládá, že očekávaný klinický přínos převáží potenciální riziko. U všech pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin musí být pečlivě sledována odpověď na léčbu, funkce ledvin a hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) (viz body 4.4 a 5.2). Dávkovací režim daptomycinu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

Úprava dávky 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 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*
(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) Stejně 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 Daptomycin Accord Healthcare ve dnech dialýzy podáván až po jejím dokončení (viz bod 5.2).

Poruchy funkce jater

Při podávání přípravku Daptomycin Accord Healthcare pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída B) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída C) nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se při podávání přípravku Daptomycin Accord Healthcare takovýmto pacientům má 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 až 17 let)

Doporučené dávkovací režimy pro pediatrické pacienty podle věku a indikace jsou uvedeny níže.

Věková skupina	Indikace			
	cSSTI bez SAB		cSSTI spojená s 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 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 let	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 <i>S. aureus</i> ; (1) Minimální délka léčby přípravkem Daptomycin Accord Healthcare 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 přípravku Daptomycin Accord Healthcare než 14 dnů. Průměrná doba i.v. podávání přípravku Daptomycin Accord Healthcare 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 Accord Healthcare se podává intravenózně v 0,9% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Přípravek Daptomycin Accord Healthcare nemá 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 Accord Healthcare nemá být podáván pediatrickým pacientům do jednoho roku vzhledem k riziku možných účinků na muskulární, neuromuskulární a/nebo nervový systém (buď periferní a/nebo centrální), které byly pozorovány u novorozeneých štěňat (viz bod 5.3).

Způsob podání

Intravenózní podání po rekonstituci.

U dospělých se přípravek Daptomycin Accord Healthcare podává intravenózní infuzí (viz bod 6.6) a aplikuje se po dobu 30 minut, nebo intravenózní injekcí (viz bod 6.6) a aplikuje se v průběhu 2 minut.

U pediatrických pacientů ve věku od 7 do 17 let se přípravek Daptomycin Accord Healthcare podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut (viz bod 6.6). U pediatrických pacientů ve věku od 1 do 6 let se přípravek Daptomycin Accord Healthcare podává intravenózní infuzí po dobu 60 minut (viz bod 6.6).

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 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 infekce jiné než cSSTI nebo RIE, má být zváženo zahájení alternativní antibakteriální terapie s prokázanou účinností v léčbě tohoto specifického typu infekce(i).

Anafylaktické/hypersenzitivní reakce

Při podávání daptomycinu byly hlášené anafylaktické/hypersenzitivní reakce. Pokud se vyskytne alergická reakce na daptomycin, přerušte podávání a začněte s adekvátní léčbou.

Pneumonie

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

RIE způsobená bakterií *Staphylococcus aureus*

Klinické údaje o použití daptomycinu v léčbě RIE způsobené bakterií *Staphylococcus aureus* jsou limitované počtem 19 dospělých pacientů (viz „Klinická účinnost u dospělých pacientů“ bod 5.1). Bezpečnost a účinnost daptomycinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s pravostrannou infekční endokarditidou (RIE) vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* nebyly stanoveny.

Účinnost daptomycinu u pacientů s náhradou chlopně nebo s levostrannou infekční endokarditidou způsobenou bakterií *Staphylococcus aureus* nebyla prokázána.

Hluboké infekce

U pacientů s hlubokými infekcemi je nutno bez odkladu provést požadovaný chirurgický výkon (např. debridement, odstranění protetických pomůcek, chirurgický výkon k náhradě chlopně).

Enterokokové infekce

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

Necitlivé mikroorganismy

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

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile*

Při užití daptomycinu byl hlášen průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD) (viz bod 4.8). Pokud je CDAD suspektní nebo potvrzený, může být nutné přerušit léčbu daptomycinem a nasazení odpovídající klinicky indikované léčby.

Laboratorní testování lékových interakcí

Pokud byla k analýze použita určitá rekombinantní tromboplastinová reagens, 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 zaznamenány případy zvýšení hladiny 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 > pětinašobek horní hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) bez svalových symptomů vyskytl častěji u pacientů léčených daptomycinem (1,9 %) než u pacientů, kterým byly podávány komparátory (0,5 %). Proto se doporučuje:

- CPK v plazmě se v průběhu léčby má měřit u všech pacientů na začátku léčby a pak v pravidelných intervalech (nejméně jednou týdně).
- CPK se má měřit častěji (např. každé 2-3 dny minimálně během prvních dvou týdnů léčby) u pacientů s vyšším rizikem rozvoje myopatie. Například, u pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min, viz bod 4.2), včetně hemodialyzovaných pacientů nebo pacientů na CAPD, a pacientů, kteří užívali další léčivé přípravky, o nichž je známo, že souvisejí s myopatií (např. inhibitory reduktázy HMG-CoA, fibráty a cyklosporin).
- Nelze vyloučit, že u pacientů s hodnotou CPK na začátku léčby vyšší než 5násobek horní hranice normálu může hrozit zvýšené riziko dalšího nárůstu v průběhu léčby daptomycinem. To má být vzato v úvahu při zahájení léčby daptomycinem a v případech, že je daptomycin podáván, mají být tito pacienti sledováni častěji než jednou týdně.
- Daptomycin nemá být podáván pacientům, kteří užívají jiné léčivé přípravky související s myopatií, ledaže by se předpokládalo, že přínos pro pacienta převáží riziko.
- Pacienti mají být v průběhu léčby pravidelně vyšetřováni, nemají-li známky či příznaky, které by mohly ukazovat na myopatii.
- U pacientů, u nichž se objeví svalová bolest, citlivost, slabost nebo křeče nejasného původu, se mají hodnoty CPK sledovat každé 2 dny. Při výskytu svalových symptomů nejasného původu má být léčba daptomycinem přerušena v případě, že hodnota CPK je vyšší než pětinašobek ULN.

Periferní neuropatie

Pacienti, u nichž se v průběhu léčby daptomycinem vyskytnou známky nebo příznaky, které by mohly ukazovat na periferní neuropatii, mají být vyšetřeni a má být zváženo přerušit léčbu daptomycinem (viz body 4.8 a 5.3).

Pediatrická populace

Vzhledem k riziku možných účinků na muskulární, neuromuskulární a/nebo nervový systém (buď periferní a/nebo centrální), které byly pozorovány u novorozenců štěňat (viz bod 5.3), nemá být daptomycin podáván pediatrickým pacientům mladším než 1 rok.

Eozinofilní pneumonie

U pacientů, kterým byl podáván daptomycin, byla hlášena eozinofilní pneumonie (viz bod 4.8). Ve většině hlášených případů spojených s daptomycinem se u pacientů objevily horečka, dyspnoe s hypoxickou respirační insuficiencí a difúzními plicními 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. Byly hlášeny rekurence eozinofilní pneumonie po reexpozici. Pacienti, u nichž se tyto známky a příznaky během léčby daptomycinem projeví, mají podstoupit okamžité lékařské vyšetření včetně (pokud je zapotřebí) bronchoalveolární laváže, za účelem vyloučení jiných příčin (např. bakteriálních infekcí, mykotických infekcí, parazitů, jiných léčivých přípravků). Léčba daptomycinem má být okamžitě ukončena a pokud je to vhodné, má být zahájena léčba systémovými steroidy.

Závažné kožní nežádoucí reakce

Během léčby daptomycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) 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 předepisování léčivého přípravku mají být pacienti informováni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. 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 objevila závažná kožní nežádoucí reakce během léčby daptomycinem, nesmí být u tohoto pacienta léčba daptomycinem už nikdy znovu zahájena.

Tubulointersticiální nefritida

Po uvedení daptomycinu na trh byla hlášena tubulointersticiální nefritida (TIN). Pacienti, u kterých se během léčby daptomycinem objeví horečka, vyrážka, eozinofilie a/nebo nová porucha funkce ledvin nebo zhoršení poškození ledvin, mají podstoupit lékařské vyšetření. Pokud existuje podezření na TIN, má být daptomycin okamžitě vysazen a má být zahájena vhodná léčba a/nebo opatření.

Porucha funkce ledvin

V průběhu léčby daptomycinem byla zaznamenána porucha funkce ledvin. Těžká porucha funkce ledvin může být sama o sobě predispozicí zvyšování hladin daptomycinu, což může zvyšovat riziko 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 hodnoceny v kontrolovaných klinických studiích a doporučení vychází především z farmakokinetických modelových dat. Daptomycin má být u takových pacientů podáván pouze v případech, kdy se předpokládá, že očekávaný klinický přínos převáží potenciální riziko.

Doporučuje se opatrnost při podávání daptomycinu pacientům, kteří již trpí určitým stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) před zahájením léčby daptomycinem. Doporučuje se pravidelné sledování funkce ledvin (viz bod 5.2).

Navíc se pravidelné sledování funkce ledvin doporučuje v průběhu souběžného podávání potenciálně nefrotoxických agens, 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, ale s hodnotou clearance kreatininu > 70 ml/min, byla hodnota AUC_{0-∞} daptomycinu významně zvýšená (průměrně o 42 % vyšší) ve srovnání s odpovídajícími neobézními kontrolními osobami. K dispozici jsou jen omezené informace o bezpečnosti a účinnosti daptomycinu u velmi obézních osob, a doporučuje se tudíž obezřetnost. Nicméně v současné době neexistují důkazy o tom, že by byla nutná redukce dávek (viz bod 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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 by daptomycin mohl inhibovat nebo indukovat metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných systémem P450.

Interakční studie pro daptomycin byly provedeny s aztreonamem, tobramycinem, warfarinem a probenecidem. Daptomycin neměl žádný účinek na farmakokinetiku warfarinu ani probenecidu a tyto léčivé přípravky nezměnily farmakokinetiku daptomycinu. Farmakokinetika daptomycinu nebyla významně pozměněna aztreonamem.

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

Zkušenosti se souběžným podáváním daptomycinu a warfarinu jsou omezené. Studie s daptomycinem a jinými antikoagulanty kromě warfarinu nebyly provedeny. U pacientů, kterým byly podávány daptomycin a warfarin, má být antikoagulační aktivita monitorována několik dní po zahájení léčby daptomycinem.

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 ostatní medikace související s myopatií byly v průběhu léčby daptomycinem pokud možno dočasně přerušeny, s výjimkou případů kdy se předpokládá, že přínos souběžného podávání převáží riziko. Není-li možné vyhnout se souběžnému podávání, je třeba měřit hodnoty CPK častěji než jednou týdně a pacienti mají být pozorně sledováni, nemají-li známky či příznaky, které by mohly ukazovat na myopatii. Viz body 4.4, 4.8 a 5.3.

Daptomycin je primárně vylučován renální filtrací, a tak mohou být plazmatické hladiny zvýšené při souběžném podávání s léčivými přípravky, které snižují renální filtraci (např. NSAID a inhibitory COX-2). Navíc existuje možnost výskytu farmakodynamických interakcí v průběhu souběžného podávání v důsledku aditivních renálních účinků. Proto se doporučuje obezřetnost, jestliže je daptomycin podáván současně s jakýmkoli dalším léčivým přípravkem, o němž je známo, že snižuje renální filtraci.

V průběhu sledování daptomycinu po jeho uvedení na trh byly zaznamenány případy interference mezi daptomycinem a určitými reagens, která se používají při některých testech ke stanovení protrombinového času/mezinárodního normalizovaného poměru (PT/INR). Tato interference měla za následek falešné prodloužení PT a zvýšení INR. Jestliže jsou u pacientů, kterým je podáván daptomycin, pozorovány nevysvětlené abnormality hodnot PT/INR, má být vzata v potaz možná 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 klinické údaje o podávání daptomycinu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 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 mikrogramů/ml, což je nízká koncentrace. Proto má být kojení přerušeno u kojících žen, kterým je podáván přípravek Daptomycin Accord Healthcare, dokud nebude získáno více zkušeností.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se vlivu daptomycinu na fertilitu. Studie 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 zaznamenaných nežádoucích účinků léku se předpokládá, že přípravek Daptomycin Accord Healthcare pravděpodobně nemá účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl daptomycin podán 2 011 dospělým osobám. Během těchto studií dostávalo 1 221 osob denní dávku 4 mg/kg, z toho bylo 1 108 pacientů a 113 zdravých dobrovolníků; 460 osob 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 účinky (tj. ty, které podle řešitele studie možná, pravděpodobně nebo určitě souvisejí s podávaným léčivým přípravkem) byly se stejnou četností zaznamenány jak u daptomycinu, tak u srovnávaných režimů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (četnost výskytu časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)) jsou:

Mykotické infekce, infekce močových cest, kandidózy, anemie, úzkost, insomnie, závratě, bolesti hlavy, hypertenze, hypotenze, gastrointestinální a abdominální bolesti, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, flatulence, nadýmání a distenze, abnormální výsledky jaterních testů (zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP)), vyrážka, svědění, bolest končetin, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CK) v séru, reakce v místě infuze, pyrexie, astenie.

Mezi méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky patří alergické reakce, eozinofilní pneumonie (občas se projevující jako organizující se pneumonie), léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), angioedém a rhabdomyolýza.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly v průběhu léčby a dalšího sledování zaznamenány s frekvencí odpovídající kategoriím velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit):

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

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	<i>Časté:</i>	Mykotické infekce, infekce močových cest, kandidóza
	<i>Méně časté:</i>	Fungemie
	<i>Není známo*:</i>	Průjem vyvolaný bakterií <i>Clostridioides difficile</i> **
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Časté:</i>	Anemie
	<i>Méně časté:</i>	Trombocytémie, eozinofilie, zvýšení INR, leukocytóza
	<i>Vzácné:</i>	Prodloužení protrombinového času (PT)
	<i>Není známo*:</i>	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Není známo*:</i>	Hypersenzitivita** projevující se izolovanými spontánními hlášeními včetně (ale ne pouze) angioedému, plicní eozinofilie, pocitu orofaryngeálního otoku, anafylaxe**, reakce spojené s infuzí včetně následujících symptomů: tachykardie, sípání, pyrexie, třesavka, generalizované zrudnutí, vertigo, synkopa a kovová chuť
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i>	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, porucha elektrolytové rovnováhy
Psychiatrické poruchy	<i>Časté:</i>	Úzkost, insomnie
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i>	Závratě, bolesti hlavy
	<i>Méně časté:</i>	Parestezie, poruchy vnímání chuti, tremor, podráždění očí
	<i>Není známo*:</i>	Periferní neuropatie **
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté:</i>	Vertigo
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i>	Supraventrikulární tachykardie, extrasystola
Cévní poruchy	<i>Časté:</i>	Hypertenze, hypotenze
	<i>Méně časté:</i>	Zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Není známo*:</i>	Eozinofilní pneumonie ¹ **, kašel
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i>	Gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, plynatost, nadýmání a distenze
	<i>Méně časté:</i>	Dyspepsie, glositida
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Časté:</i>	Abnormální výsledky jaterních testů ² (zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP))
	<i>Vzácné:</i>	Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i>	Vyrážka, svědění
	<i>Méně časté:</i>	Kopřivka
	<i>Není známo*:</i>	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) **, vezikulobulózní vyrážka s nebo bez postižení sliznic (SJS nebo TEN)**

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i> <i>Není známo*:</i>	Bolest končetin, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) ² v séru Myozitida, zvýšený myoglobin, svalová slabost, bolest svalů, artralgie, zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) v séru, svalové křeče Rhabdomyolýza ³ **
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i> <i>Není známo*:</i>	Porucha funkce ledvin včetně renálního selhání a renální insuficience, zvýšení hladiny kreatininu v séru Tubulointersticiální nefritida (TIN) **
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté:</i>	Zánět pochvy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Reakce v místě aplikace infuze, pyrexie, astenie Únava, bolest

* Založeno na hlášení po uvedení na trh. Protože tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně z populace o neznámé velikosti, není možné spolehlivě stanovit jejich frekvenci, a proto jsou kategorizovány, jako není známo.

** Viz bod 4.4.

¹ Ačkoli je přesný výskyt eozinofilní pneumonie v souvislosti s užíváním daptomycinu neznámý, dosud hlášený podíl na spontánním hlášení je velmi nízký (< 1/10 000).

² Při některých případech myopatie se zvýšením hladiny CPK a svalovými příznaky byly u pacientů zjištěny také zvýšené hladiny aminotransferáz. Tato zvýšení hladin aminotransferáz byla pravděpodobně spojená s účinky na kosterní svalovinu. Většina zvýšení hladin aminotransferáz byla stupně 1-3 a upravila se po ukončení léčby.

³ V případech, kdy byly dostupné klinické informace o pacientech umožňující posouzení, přibližně 50 % případů se vyskytlo u pacientů s již dříve existující poruchou funkce ledvin, nebo u pacientů, kteří souběžně užívali léčivé přípravky, které mohou způsobit rhabdomyolýzu.

Údaje o bezpečnosti týkající se podání daptomycinu 2minutovou intravenózní injekcí vyplývají ze dvou farmakokinetických studií u zdravých dospělých dobrovolníků. Obě metody podání daptomycinu, 2minutová intravenózní injekce a 30minutová intravenózní infuze, měly na základě výsledků těchto studií podobnou bezpečnost a profil snášenlivosti. Mezi metodami nebyl významný rozdíl v lokální snášenlivosti nebo v povaze a frekvenci 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 na adresu.

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje podpůrná léčebná péče. Daptomycin je z těla pomalu vylučován 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 přírodní cyklický lipopeptid, 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 vede k rychlé inhibici syntézy proteinů, DNA a RNA. To má za následek odumření bakteriální buňky s nepatrnou lýzou buněk.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy (PK/PD)

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

Mechanismy rezistence

Byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí na daptomycin zejména při podávání pacientům s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo po podávání po delší dobu. Především byly hlášeny případy selhání léčby u pacientů s infekcí *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* nebo *Enterococcus faecium* včetně pacientů s bakteriemií, které byly spojeny se selekcí mikroorganismů se sníženou citlivostí nebo rezistencí na daptomycin během léčby.

Mechanismus(y) rezistence na daptomycin není (nejsou) dosud plně objasněn(y).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) daptomycinu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivost

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

Obvykle citlivé druhy
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koaguláza-negativní stafylokoky
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae subsp equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoky skupiny G

<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Inherentně rezistentní organismy
Gramnegativní organismy

* označuje druhy, u nichž se má za to, že účinnost proti nim byla uspokojivě prokázána v klinických studiích.

Klinická účinnost u dospělých pacientů

Ve dvou klinických studiích s dospělými pacienty týkajících se komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání splňovalo 36 % pacientů léčených daptomycinem kritéria syndromu systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Nejčastějším typem léčené infekce byla infekce rány (38 % pacientů), zatímco 21 % mělo velké abscesy. Tato omezení skupin léčených pacientů mají být brána v úvahu při rozhodování o použití daptomycinu.

V randomizované kontrolované otevřené studii s 235 dospělými pacienty s bakteriemií vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* (tj. nejméně jedna pozitivní hemokultura *Staphylococcus aureus* předcházející první dávce) splnilo 19 ze 120 pacientů léčených daptomycinem kritéria pro RIE. Jedenáct z 19 pacientů mělo infekci způsobenou bakterií *Staphylococcus aureus* s citlivostí na meticillin a 8 infekci meticillin – rezistentní bakterií *Staphylococcus aureus*. Poměr úspěšnosti u pacientů s RIE je uveden v následující tabulce.

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

Selhání léčby z důvodu perzistující nebo relabující infekce *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. Tyto případy zahrnují selhání léčby u šesti pacientů léčených daptomycinem a jednoho pacienta léčeného vankomycinem, infikovaných bakteriemiemi *Staphylococcus aureus*, u kterých došlo k nárůstu MIC pro daptomycin během léčby nebo po jejím ukončení (viz výše uvedené „Mechanismy rezistence“). Většina pacientů, u kterých byla léčba neúspěšná z důvodu perzistující nebo relabující infekce *Staphylococcus aureus*, měla hlubokou infekci a nepodstoupila nezbytný chirurgický výkon.

Klinická účinnost u pediatrických pacientů

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

- Věková skupina 1 (n=113): 12 až 17 let léčená daptomycinem v dávce 5 mg/kg nebo srovnávanou standardní léčbou (SOC);
- Věková skupina 2 (n=113): 7 až 11 let léčená daptomycinem v dávce 7 mg/kg nebo SOC;
- Věková skupina 3 (n=125): 2 až 6 let léčená daptomycinem v dávce 9 mg/kg nebo SOC;
- Věková skupina 4 (n=45): 1 až < 2 roky léčená daptomycinem v dávce 10 mg/kg nebo SOC.

Primárním cílem studie DAP-PEDS-07-03 bylo zhodnotit bezpečnost léčby. Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení účinnosti na věku závislé dávky intravenózního daptomycinu v porovnání se standardní léčbou. Klíčovým cílem pro účinnost byl zadavatelem definovaný klinický výsledek terapeutického

testu (test-of-cure, TOC), který byl definován a zaslepen lékařským ředitelem. Ve studii bylo léčeno celkem 389 subjektů, z nichž byl daptomycin podáván 256 subjektům a standardní léčba 133 subjektům. Ve všech populacích byla míra klinické úspěšnosti srovnatelná mezi rameny s daptomycinem a SOC, což podporuje analýzu primární účinnosti v ITT populaci.

Souhrn zadavatelem definovaného klinického výsledku TOC:

	Klinický úspěch u pediatrických pacientů s cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	Komparátor n/N (%)	% rozdíl
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 hodnotitelný	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologicky hodnotitelný (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.

Souhrn celkové terapeutické odpovědi podle typu patogenu při zahájení léčby (ME populace):

Patogen	Celková úspěšnost ^a u pediatrických pacientů s cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Komparátor
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na meticilin (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní na meticilin (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	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 klasifikovány jako celkový úspěch léčby.

Bezpečnost a účinnost daptomycinu byly hodnoceny 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 s SOC antibiotiky. Sekundární cíle zahrnovaly: klinický výsledek založený na zaslepeném posouzení klinické odpovědi (úspěch [léčba, 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 rok až < 2 roky. Ve všech populacích byla míra klinické úspěšnosti mezi rameny s daptomycinem a SOC srovnatelná.

Shrnutí klinických výsledků dle zaslepeného posouzení při TOC:

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

Mikrobiologické výsledky při TOC u ramen léčených daptomycinem a SOC pro infekce způsobené MRSA a MSSA jsou uvedeny v následující tabulce (populace mMITT).

Patogen	Mikrobiologická míra úspěšnosti se SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Komparátor
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na meticilin (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní na meticilin (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daptomycinu je obecně lineární a nezávislá na čase při dávkách 4 až 12 mg/kg podávaných jako jednorázové denní dávky 30minutovou intravenózní infuzí po dobu až 14 dní zdravým dospělým dobrovolníkům. Koncentrací odpovídajících rovnovážnému stavu se dosahuje při třetí denní dávce.

Daptomycin podávaný 2minutovou intravenózní injekcí také vykazoval farmakokinetiku závislou na dávce ve schváleném terapeutickém dávkovém rozmezí od 4 do 6 mg/kg. U zdravých dospělých jedinců byla po podání 30minutové intravenózní infuze či 2minutové intravenózní injekce zjištěna srovnatelná expozice (AUC a C_{max}).

Studie na zvířatech ukázaly, že po perorálním podání není daptomycin v žádném významnějším rozsahu absorbován.

Distribuce

Distribuční objem daptomycinu v rovnovážném stavu u zdravých dospělých subjektů byl přibližně 0,1 l/kg a byl nezávislý na dávce. Studie prováděné na potkanech týkající se distribuce ve tkáních ukázaly, že daptomycin je po jednorázovém podání i opakovaném podávání pouze v menší míře propustuje hematoencefalickou a placentární bariéru.

Daptomycin je reverzibilně vázán na proteiny v lidské plazmě způsobem nezávislým na koncentraci. U zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů léčených daptomycinem činila vazba na proteiny v průměru asi 90 % včetně osob s poruchou funkce ledvin.

Biotransformace

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

Po infuzi ¹⁴C-daptomycinu byla u zdravých dospělých plazmatická radioaktivita podobná koncentraci stanovené mikrobiologickým vyšetřením. V moči byly zjištěny neaktivní 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 oxidačních metabolitů a jedna neidentifikovaná složka. Místo metabolismu nebylo zjištěno.

Eliminace

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

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

Ve studii hmotnostní bilance prováděné s využitím radioaktivně značeného materiálu bylo 78 % podané dávky izolováno z moči na základě celkové radioaktivity, zatímco nález nezměněného daptomycinu v moči byl přibližně 50 % dávky. Přibližně 5 % podaného radioaktivně značeného přípravku bylo vyloučeno stolicí.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Po intravenózním podání jednorázové dávky daptomycinu 4 mg/kg po dobu 30 minut byla u starších pacientů (≥ 75 let věku) průměrná celková clearance daptomycinu přibližně o 35 % nižší a průměrná $AUC_{0-\infty}$ byla přibližně o 58 % vyšší v porovnání se zdravými mladými jedinci (18 až 30 let věku). Nebyly zjištěny žádné rozdíly v C_{max} . Tyto uvedené rozdíly jsou nejspíše způsobeny běžným poklesem renálních funkcí pozorovaných u geriatrické populace.

Na základě samotného věku není nutná žádná úprava dávkování. Nicméně je třeba posoudit renální funkci a v případě, že existuje důkaz těžké poruchy funkce ledvin má být dávka redukována.

Děti a dospívající (1 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 2-6 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 2-6 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.

Pediatrickí 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 2. 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 2 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
AUC _{0-24hr} (μg×hod/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (μg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Zdánlivý t _{1/2} (hod)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/t _{1/2} (ml/hod/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Hodnoty farmakokinetických parametrů byly odhadnuty nekompartmentovou analýzou

^a Uvedeny hodnoty jednotlivých pacientů, protože pouze u dvou pacientů z této věkové skupiny byly k dispozici farmakokinetické vzorky umožňující farmakokinetickou analýzu; AUC, zdánlivý t_{1/2} a Cl/t_{1/2} bylo možné určit pouze u jednoho ze dvou pacientů

^b Farmakokinetická analýza souhrnného farmakokinetického profilu se průměrnými koncentracemi všech subjektů v každém časovém bodě

Pediatričtí 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 3. 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 3 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
AUC _{0-24hr} (μg×hod/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Zdánlivý t _{1/2} (hod)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/t _{1/2} (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 AUC_{ss} (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 osob s mírnou obezitou (BMI 25-40 kg/m²) a o 42 % vyšší u osob s těžkou obezitou (BMI > 40 kg/m²). Nicméně se má za to, že pouze na základě samotné obezity není nutná žádná úprava dávkování.

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice daptomycinu ve vztahu k pohlaví.

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 osobám s různým stupněm poruchy funkce ledvin celková clearance (CL) daptomycinu klesla a systémová expozice (AUC) vzrostla, protože renální funkce (clearance kreatininu) klesla.

Na základě farmakokinetických dat a modelací byla AUC daptomycinu během prvního dne po podání dávky 6 mg/kg dospělým pacientům s HD nebo CAPD 2krát vyšší než AUC zjištěná u dospělých pacientů s normální renální funkcí, kteří užívali stejnou dávku. Druhý den po podání dávky 6 mg/kg dospělým pacientům s 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 je doporučeno, aby byl dospělým pacientům s HD nebo CAPD podáván daptomycin jednou za každých 48 hodin v dávce doporučené pro typ léčeného onemocnění (viz bod 4.2).

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

Porucha funkce jater

Farmakokinetika daptomycinu se u osob s mírnou poruchou funkce jater (klasifikace Child-Pugh B jaterního poškození) po podání jednorázové dávky 4 mg/kg nemění ve srovnání se zdravými dobrovolníky odpovídajícího pohlaví, věku a tělesné hmotnosti. Při podávání daptomycinu pacientům s mírnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Farmakokinetika daptomycinu u osob s těžkou poruchou funkce jater (klasifikace 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 kosterních svalů. 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 délce trvání studie se v průběhu 1-3 měsíců po ukončení léčby všechny svalové účinky, včetně mikroskopických změn, plně vrátily k normálu. Nebyly pozorovány žádné funkční nebo patologické změny v hladkém nebo srdečním svalstvu.

Nejnižší hladina, při které byl u potkanů a psů pozorován účinek na svaly (LOEL), se rovnala expozičním hladinám, které odpovídaly 0,8 až 2,3násobku humánních terapeutických hladin při dávce 6 mg/kg (30minutová intravenózní infuze) u pacientů s normální funkcí ledvin. Protože je farmakokinetika (viz bod 5.2) srovnatelná, je míra bezpečnosti obou způsobů podání velmi podobná.

Studie u psů prokázala, že výskyt myopatie kosterního svalstva byl snížený při podání jednou denně ve srovnání s frakcionovaným podáváním stejné celkové denní dávky, což naznačuje, že myopatický účinek u zvířat souvisel zejména s intervalem mezi dávkami.

Účinky na periferní nervy byly u dospělých potkanů a psů pozorovány při vyšších dávkách, než byly dávky spojené s účinky na kosterní svalstvo, a vztahovaly se primárně k C_{max} v plazmě. Změny periferních nervů byly charakterizovány minimální až mírnou axonální degenerací a byly často doprovázeny funkčními změnami. Ústup mikroskopických i funkčních změn byl dokončen do 6 měsíců po podávání. Bezpečnostní interval pro účinky na periferní nervy u potkanů a psů jsou 8násobné, resp. 6násobné při porovnání hodnot C_{max} hladiny, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL – No

Observed Effect Level), s C_{max} dosaženými u pacientů s normální funkcí ledvin při dávce 6 mg/kg 30minutovou intravenózní infuzí jednou denně.

Závěry *in vitro* studií a některých *in vivo* studií navržených k objasnění mechanismu mytoxicity daptomycinu naznačují, že cílem toxicity je plazmatická membrána diferencovaných spontánně se kontrahujících kosterních svalů. Specifická část buněčného povrchu, která je přímo vystavená působení daptomycinu, nebyla identifikována. Byla také pozorována ztráta/poškození mitochondrií, nicméně úloha a význam tohoto zjištění v celkové patologii nejsou známy. Toto zjištění nebylo spojeno s účinkem na svalové kontrakce.

Na rozdíl od dospělých psů se nedospělí psi jeví jako více citliví k poškozením periferních nervů ve srovnání s myopatií kosterního svalstva. U nedospělých psů vznikla poškození periferních a míšních nervů při dávkování nižším, než bylo dávkování spojené s toxicitou kosterního svalstva.

Daptomycin v dávkách ≥ 50 mg/kg/den způsobil u novorozenech psů klinicky významné záškuby, svalovou rigiditu končetin a zhoršené používání končetin, což mělo za následek úbytek tělesné hmotnosti a celkové tělesné kondice a vedlo k předčasnému ukončení léčby v této dávkovací skupině. Při nižších dávkách (25 mg/kg/den) byly pozorovány mírné a reverzibilní klinické příznaky záškubů a jeden případ svalové rigidity bez vlivu na tělesnou hmotnost. V tkáni periferního a centrálního nervového systému nebo kosterního svalstva nebyla při žádné dávce objevena histopatologická korelace, proto mechanismus a klinická významnost těchto nežádoucích účinků nejsou známy.

Při testování reprodukční toxicity se neprokázaly žádné účinky na plodnost, embryofetální nebo postnatální vývoj. Daptomycin nicméně může procházet placentou u březích samic potkanů (viz bod 5.2). Vylučování daptomycinu do mateřského mléka u zvířat nebylo zkoumáno.

Dlouhodobé studie karcinogenity u hlodavců nebyly prováděny. V baterii testů genotoxicity provedených *in vivo* i *in vitro* nebyl daptomycin mutagenní ani klastogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 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 před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

U 2minutové intravenózní injekce nesmí doba uchovávání rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce (viz bod 6.6) při teplotě 25 °C přesáhnout 12 hodin (nebo 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C).

Nicméně, z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba uchovávání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud se rekonstituce/naředění neprováděly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku v injekčních vacích před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

U 30minutové intravenózní infuze nesmí kombinovaná doba uchovávání (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku; viz bod 6.6) při teplotě 25 °C přesáhnout 12 hodin (nebo 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob rekonstituce a ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jednorázová 20ml injekční lahvička z čirého skla (třídy) I s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím víčkem.

Daptomycin Accord Healthcare 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jednorázová 20ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem se světle modrým plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

U dospělých pacientů může být daptomycin podáván intravenózně buď jako 30minutová infuze nebo jako 2minutová injekce. Daptomycin nemá 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 infuzního roztoku vyžaduje další krok ředění, jak je podrobně popsáno níže.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare podávaný 30minutovou nebo 60minutovou intravenózní infuzí

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 3 minuty. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Koncentrace 50 mg/ml dosáhnete rekonstitucí lyofilizovaného přípravku pomocí 7 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Při přípravě přípravku Daptomycin Accord Healthcare k intravenózní infuzi dodržujte následující postup:

Při rekonstituci nebo naředění lyofilizovaného přípravku Daptomycin Accord Healthcare používejte po celou dobu aseptickou techniku.

Pro rekonstituci:

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky za použití sterilní transerní jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení, poté roztok pomalu injikujte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 3 minuty stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že přípravek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Accord Healthcare bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Rekonstituovaný roztok je pak třeba naředit s použitím 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) (obvyklý objem 50 ml).

Pro naředění:

1. Pomalým převrácením lahvičky umožněte, aby roztok dotekl až k zátce a za použití nové sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z obrácené injekční lahvičky. S použitím stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl požadovaný roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
2. Odstraňte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok ze stříkačky, abyste získali požadovanou dávku.
3. Přeneste potřebnou rekonstituovanou dávku do 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).
4. Rekonstituovaný a naředěný roztok se poté podává pomalou minimálně 30minutovou nebo 60minutovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Koncentrace 50 mg/ml dosáhnete rekonstitucí lyofilizovaného přípravku pomocí 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Při přípravě přípravku Daptomycin Accord Healthcare k intravenózní infuzi dodržujte následující postup:

Při rekonstituci nebo ředění lyofilizovaného přípravku Daptomycin Accord Healthcare používejte po celou dobu aseptickou techniku.

Pro rekonstituci:

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 10

ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení, poté roztok pomalu injikujte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.

2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 3 minuty stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že prášek je již zcela rozpuštěn, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Accord Healthcare bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Rekonstituovaný roztok má být naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) (typický objem 50 ml).

Pro naředění:

1. Pomalým převrácením lahvičky umožněte, aby roztok dotekl až k zátku a za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z obrácené injekční lahvičky. S použitím stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl požadovaný roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
2. Odstraňte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok ze stříkačky, abyste získali požadovanou dávku.
3. Přeneste potřebnou rekonstituovanou dávku do 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).
4. Rekonstituovaný a naředěný roztok se poté podává pomalou minimálně 30minutovou nebo 60minutovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2.

Následující látky se prokázaly jako kompatibilní v případě jejich přidávání do infuzních roztoků obsahujících přípravek Daptomycin Accord Healthcare: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin a lidokain.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare podávaný 2minutovou intravenózní injekcí (pouze dospělým pacientům)

Pro rekonstituci přípravku Daptomycin Accord Healthcare pro intravenózní injekci nesmí být použita voda. Přípravek Daptomycin Accord Healthcare smí být rekonstituován pouze s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 3 minuty. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Accord Healthcare 350 mg se získá rekonstitucí lyofilizovaného přípravku pomocí 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Při přípravě přípravku Daptomycin Accord Healthcare k intravenózní injekci dodržujte následující postup:

Při rekonstituci lyofilizovaného přípravku Daptomycin Accord Healthcare používejte po celou dobu aseptickou techniku.

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 7 ml injekčního roztoku 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení, poté roztok pomalu vstříkněte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 3 minuty stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že přípravek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Accord Healthcare bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvička se otočí, aby roztok dotekl k zátce. S použitím nové stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehla se nahradí novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Odstraňte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok ze stříkačky, abyste získali požadovanou dávku.
9. Rekonstituovaný roztok se poté podává pomalou minimálně 2minutovou intravenózní injekcí podle pokynů v bodě 4.2.

Přípravek Daptomycin Accord Healthcare 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Daptomycin Accord Healthcare 500 mg se získá rekonstitucí lyofilizovaného přípravku pomocí 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Při přípravě přípravku Daptomycin Accord Healthcare k intravenózní injekci dodržujte následující postup:

Při rekonstituci lyofilizovaného přípravku Daptomycin Accord Healthcare používejte po celou dobu aseptickou techniku.

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším nebo do bezjehlového zařízení, poté roztok pomalu injikujte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 3 minuty stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že přípravek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Daptomycin Accord Healthcare bývá světle žlutá až světle hnědá.

5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvička se otočí, aby roztok dotekl k zátce. S použitím nové stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatahne až na konec stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehla se nahradí novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Odstraňte vzduch, velké bubliny a přebytečný roztok ze stříkačky, abyste získali požadovanou dávku.
9. Rekonstituovaný roztok se poté podává pomalou minimálně 2minutovou intravenózní injekcí podle pokynů v bodě 4.2.

Injekční lahvičky přípravku Daptomycin Accord Healthcare jsou pouze na jedno použití.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit bezprostředně po rekonstituci (viz bod 6.3).

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

Používejte pouze roztok čirý a prakticky bez částic.

pH po rekonstituci: 6,0 – 7,0.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/497/21-C
Daptomycin Accord Healthcare 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/498/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 9. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 1. 2025