

9. december 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Daptomycin "Accordpharma", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31198

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daptomycin "Accordpharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 350 mg daptomycin.

1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).

500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 500 mg daptomycin.

1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Lysegul til lysebrun, frysetørret masse eller pulver.

pH efter rekonstituering: mellem 4,0 til 5,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Daptomycin "Accordpharma" er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Voksne og pædiatriske (i alderen 1 til 17 år) patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI).
* Voksne patienter med højresidig infektiøs endocarditis (RIE) som følge af *Staphylococcus aureus*. Beslutningen om at anvende daptomycin bør tage højde for organismens antibakterielle følsomhed og bør være baseret på ekspert-rådgivning. Se pkt. 4.4 og 5.1.
* Voksne og pædiatriske (i alderen 1 til 17 år) patienter med *Staphylococcus aureus* bakteriæmi (SAB). Hos voksne skal anvendelse ved bakteriæmi være associeret med RIE eller med cSSTI, mens anvendelse ved bakteriæmi hos pædiatriske patienter skal være associeret med cSSTI.

Daptomycin er kun aktiv imod grampositive bakterier (se pkt. 5.1). I blandede infektioner, hvor der er mistanke om både gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, bør Daptomycin "Accordpharma" administreres sammen med et eller flere hensigtsmæssige antibakterielle lægemidler.

Officielle retningslinjer angående hensigtsmæssig brug af antibakterielle lægemidler bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Kliniske studier anvendte infusion af daptomycin til patienter over mindst 30 minutter. Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med administration af daptomycin som injektion over 2 minutter. Denne administrationsvej er kun undersøgt i raske frivillige. Ved sammenligning med den samme dosis givet som intravenøs infusion over 30 minutter er der dog ingen klinisk relevant forskel i farmakokinetikken og sikkerhedsprofilen af daptomycin (se også pkt. 4.8 og 5.2).

**Dosering**

Voksne

* cSSTI uden samtidig SAB: Daptomycin "Accordpharma" 4 mg/kg administreres en gang i døgnet i 7-14 dage, eller indtil infektionen er forsvundet (se pkt. 5.1).
* cSSTI med samtidig SAB: Daptomycin "Accordpharma" 6 mg/kg administreres en gang i døgnet. Se nedenfor for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det kan være nødvendigt, at behandlingen varer længere end 14 dage i overensstemmelse med risikoen for komplikationer hos den individuelle patient.
* Kendt eller mistænkt RIE som følge af Staphylococcus aureus: Daptomycin "Accordpharma" 6 mg/kg administreres en gang i døgnet. Se nedenfor for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Varigheden af behandlingen bør være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Daptomycin "Accordpharma" administreres intravenøst i 0,9 % natriumchlorid (se pkt. 6.6).

Daptomycin "Accordpharma" bør ikke anvendes oftere end en gang daglig.

Kreatinkinase (CK)-niveauet skal monitoreres ved baseline og med regelmæssige mellemrum (mindst en gang om ugen) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Daptomycin elimineres primært via nyrerne.

Da der er begrænset klinisk erfaring (se tabel og fodnoter nedenfor), bør Daptomycin "Accordpharma" kun anvendes til voksne patienter med nedsat nyrefunktion af enhver grad (kreatininclearance <80 ml/min), når den forventede kliniske fordel opvejer den potentielle risiko. Behandlingsrespons, nyrefunktion og kreatinkinase- (CK) niveau skal monitoreres tæt hos alle patienter med nedsat nyrefunktion uanset grad (se også pkt. 4.4 og 5.2). Doseringsregimet for daptomycin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Dosisjustering hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion afhængigt af indikation og kreatininclearance

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Indikation | Kreatininclearance | Dosisanbefaling | Kommentarer |
| cSSTI uden SAB | ≥30 ml/min | 4 mg/kg en gang daglig | Se pkt. 5.1 |
|  | <30 ml/min | 4 mg/kg hver 48. time | (1, 2) |
| RIE eller cSSTI associeret med SAB | ≥30 ml/min | 6 mg/kg en gang daglig | Se pkt. 5.1 |
|  | <30 ml/min | 6 mg/kg hver 48. time | (1, 2) |
| cSSTI = komplicerede hud- og bløddelsinfektioner. SAB = *S. aureus* bakteriæmi.  (1) Sikkerhed og virkning ved justering af dosisintervallet er ikke blevet evalueret i kontrollerede kliniske forsøg, og anbefalingen er baseret på farmakokinetiske studier og modelleringsresultater (se pkt. 4.4 og 5.2).  (2) De samme dosisjusteringer, som er baseret på farmakokinetiske data i frivillige, inklusive resultater fra farmakokinetisk modellering, anbefales hos voksne patienter, der får hæmodialyse (HD) eller kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD). Når det er muligt, bør Daptomycin "Accordpharma" administreres på dialysedagene efter afsluttet dialyse (se pkt. 5.2). | | | |

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt med dosisjustering, når Daptomycin "Accordpharma" administreres til patienter, der har let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Hvis Daptomycin "Accordpharma" administreres til sådanne patienter, bør der derfor udvises forsigtighed.

Ældre patienter

De anbefalede doseringer bør anvendes hos ældre patienter, medmindre der foreligger svært nedsat nyrefunktion (se ovenfor og pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)

De anbefalede doseringsregimer for pædiatriske patienter baseret på alder og indikation er vist nedenfor.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Aldersgruppe | Indikation | | | |
| cSSTI uden SAB | | cSSTI associeret med SAB | |
| Doseringsregime | Behandlingsvarighed | Doseringsregime | Behandlingsvarighed |
| 12 til 17 år | 5 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter | Op til 14 dage | 7 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter | (1) |
| 7 til 11 år | 7 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter | 9 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter |
| 2 til 6 år | 9 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter | 12 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter |
| 1 til <2 år | 10 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter | 12 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter |
| cSSTI = komplicerede hud- og bløddelsinfektioner. SAB = *S. aureus* bakteriæmi.  (1) Minimumsvarighed af behandling med Daptomycin "Accordpharma" for SAB hos pædiatriske patienter skal være i overensstemmelse med den opfattede risiko for komplikationer hos den enkelte patient. Det kan være nødvendigt, at behandlingen med Daptomycin "Accordpharma" varer længere end 14 dage i overensstemmelse med den opfattede risiko for komplikationer hos den enkelte patient. I SAB-studiet med pædiatriske patienter var den gennemsnitlige varighed af intravenøst Daptomycin "Accordpharma" 12 dage med et interval på 1 til 44 dage. Varigheden af behandlingen bør være i overensstemmelse med officielle anbefalinger. | | | | |

Daptomycin "Accordpharma" administreres intravenøst i 0,9 % natriumchlorid (se pkt. 6.6). Daptomycin "Accordpharma" bør ikke anvendes oftere end en gang daglig.

Kreatinkinase skal måles ved baseline og med regelmæssige intervaller (mindst en gang ugentligt) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Daptomycin "Accordpharma" bør ikke gives til børn under et år på grund af risiko for potentielle virkninger på det muskulære system, det neuromuskulære system og/eller nervesystemerne (det perifere og/eller centrale), som blev observeret hos neonatale hunde (se pkt. 5.3).

**Administration**

Hos voksne indgives Daptomycin "Accordpharma" som intravenøs infusion (se pkt. 6.6) over 30 minutter eller som intravenøs injektion (se pkt. 6.6) over 2 minutter.

Hos pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år indgives Daptomycin "Accordpharma" som intravenøs infusion over 30 minutter (se pkt. 6.6). Hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 6 år indgives Daptomycin "Accordpharma" som intravenøs infusion over 60 minutter (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Hvis et infektionsfokus udover CSSTI eller RIE identificeres efter initieringen af daptomycin-behandling, bør det overvejes om der skal startes alternativ antibakteriel behandling, som har vist effekt i behandlingen af den specifikke tilstedeværende type infektion(er).

Anafylaksi/overfølsomhedsreaktioner

Anafylaksi/overfølsomhedsreaktioner ved brug af daptomycin har været rapporteret Hvis en allergisk reaktion over for discontinue opstår, skal behandlingen seponeres og passende behandling initieres.

Pneumoni

Kliniske studier har vist, at daptomycin ikke har effekt på pneumoni. Daptomycin er derfor ikke indiceret til behandling af pneumoni.

RIE som følge af *Staphylococcus aureus*

Klinisk data om anvendelsen af daptomycin til behandling af RIE som følge af *Staphylococcus aureus* er begrænset til 19 voksne patienter (se ”Klinisk virkning hos voksne” i pkt. 5.1). Daptomycins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med højresidig infektiøs endocarditis (RIE) som følge af *Staphylococcus aureus* er ikke klarlagt.

Hos patienter med prostetiske hjerteklapinfektioner eller venstresidigt infektiøs endocarditis som følge af *Staphylococcus aureus* er effekten af daptomycin ikke blevet vist.

Dybt-siddende infektioner

Patienter med dybt-siddende infektioner bør få foretaget ethvert nødvendigt kirurgisk indgreb (f.eks. oprensning, fjernelse af proteser, kirurgisk udskiftning af hjerteklappen) uden forsinkelse.

Enterokok-infektioner

Der er utilstrækkeligt bevis for at kunne drage konklusioner vedrørende daptomycins mulige kliniske effekt over for infektioner forårsaget af enterokokker, inklusive *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. Desuden er der ikke blevet fastlagt nogen dosisregimer for daptomycin, som vil være passende til behandlingen af enterokok-infektioner med eller uden bakteriæmi. Der er blevet rapporteret om manglende effekt i daptomycin-behandlingen af enterokok-infektioner, der hovedsageligt er ledsaget af bakteriæmi. I nogle tilfælde har manglende effekt af behandlingen været forbundet med selektion af organismer med nedsat følsomhed eller direkte resistens over for daptomycin (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Brug af antibakterielle midler kan forårsage overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis der opstår en superinfektion, skal der træffes passende foranstaltninger.

*Clostridioides difficile*-associeret diarré

*Clostridioides difficile*-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret under brugen af daptomycin (se pkt. 4.8). Hvis CDAD er under mistanke eller allerede er bekræftet, kan det være nødvendigt at seponere behandlingen med daptomycin og iværksætte passende kliniske tiltag.

Interaktioner mellem lægemiddel og laboratorietest

Falsk forlængelse af protrombintid (PT) og forøgelse af international normalised ratio (INR) er blevet observeret, når visse rekombinante tromboplastinreagenser er anvendt til analysen (se også pkt. 4.5).

Kreatinkinase og myopati

Der er blevet rapporteret forøget kreatinkinase i plasma (CK; MM-isoenzymer) associeret med muskelsmerter og/eller -svaghed og om tilfælde af myositis, myoglobinæmi og rabdomyolyse under behandlingen med daptomycin (se også pkt. 4.5, 4.8 og 5.3). I kliniske studier forekom markante stigninger i plasma-CK til >5 x den øvre grænse for normalværdi (Upper Limit of Normal, ULN) uden muskelsymptomer hyppigere hos patienter, der blev behandlet med daptomycin, (1,9%) end hos dem, der blev behandlet med sammenligningspræparater (0,5%). Følgende anbefales derfor:

* Plasma-CK bør måles ved baseline og i regelmæssige intervaller (mindst en gang om ugen) under hele behandlingen hos alle patienter.
* CK bør måles hyppigere (f.eks. hver 2.-3. dag i minimun de første to uger af behandlingen) hos patienter, som har øget risiko for at udvikle myopati, f.eks. patienter med alle grader af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min; se også pkt. 4.2), inklusive patienter i hæmodialyse eller CAPD, og patienter som bruger andre lægemidler, der vides at være forbundet med myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehæmmere, fibrater og ciclosporin).
* Det kan ikke udelukkes, at patienter, hvis CK-værdi overstiger 5 gange den øvre grænse for normalværdi ved baseline, kan have større risiko for yderligere stigninger under behandlingen med daptomycin. Dette bør tages i betragtning, når behandling med daptomycin initieres, og sådanne patienter bør overvåges mere end en gang om ugen, hvis daptomycin administreres.
* Daptomycin bør ikke administreres til patienter, som tager andre lægemidler associeret med myopati, medmindre fordelen for patienten anses for at opveje risikoen.
* Patienterne bør undersøges regelmæssigt under behandlingen for alle tegn og symptomer, der kan tyde på myopati.
* Alle patienter, der udvikler uforklarlige muskelsmerter, -ømhed, -svaghed eller -kramper bør have overvåget CK-værdierne hver anden dag. Daptomycin bør seponeres, hvis der foreligger uforklarlige muskelsymptomer, og CK-værdien bliver større end 5 gange den øvre grænse for normalværdi

Perifer neuropati

Patienter, som udvikler tegn eller symptomer, der kan tyde på perifer neuropati under behandlingen med daptomycin, bør undersøges, og seponering af daptomycin bør tages i betragtning. (se pkt. 4.8 og 5.3)

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter under 1 år bør ikke behandles med daptomycin på grund af den potentielle risiko for virkninger på det muskulære system, det neuromuskulære system og/eller nervesystemerne (det perifere og/eller centrale), der blev observeret hos neonatale hunde (se pkt. 5.3).

Eosinofil pneumoni

Der er rapporteret om eosinofil pneumoni hos patienter i behandling med daptomycin (se pkt. 4.8). I de fleste rapporterede tilfælde associeret med daptomycin udviklede patienterne feber, dyspnø med hypoksisk respirationsinsufficiens og diffuse lungeinfiltrater eller organiserende pneumoni. De fleste tilfælde opstod efter mere end 2 ugers behandling med daptomycin og blev bedret, når daptomycin blev seponeret og steoridbehandling påbegyndt. Der er blevet rappoteret om tilbagefald af eosinofil pneumoni ved reeksponering. Patienter, som udvikler disse tegn og symptomer under behandling med daptomycin, skal øjeblikkeligt have foretaget en klinisk vurdering, inkluderende bronkoalveolær udskylning, hvis det skønnes relevant, for at udelukke andre årsager (f.eks. bakterieinfektion, svampeinfektion, parasitter, andre lægemidler). Daptomycin skal straks seponeres, og behandling med systemiske steroider skal påbegyndes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs) med daptomycin (se pkt. 4.8), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og vesikulobulløst udslæt med eller uden påvirkning af slimhinderne (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), som kan være livstruende eller dødelige. Ved ordination bør patienterne informeres om tegn og symptomer på svære hudreaktioner og monitoreres tæt. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal daptomycin straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har fået en svær kutan bivirkning ved anvendelse af daptomycin, må behandling med daptomycin ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Tubulointerstitiel nefritis

Der er efter markedsføring rapporteret om tubulointerstitiel nefritis (TIN) med daptomycin. Patienter, som får feber, udslæt, eosinofili og/eller ny eller forværret nedsat nyrefunktion, mens de er i behandling med daptomycin, skal have foretaget en klinisk vurdering. Hvis der er mistanke om TIN, skal daptomycin seponeres omgående, og passende behandling initieres og/eller passende forholdsregler tages.

Nedsat nyrefunktion

Der er blevet rapporteret om nedsat nyrefunktion under behandling med daptomycin. Svært nedsat nyrefunktion kan i sig selv prædisponere for øgede daptomycinniveauer, som kan øge risikoen for, at der udvikles myopati (se ovenfor).

Justering af daptomycins dosisinterval er nødvendig hos voksne patienter, hvis kreatininclearance er <30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2) Sikkerhed og virkning ved justering af dosisintervallet er ikke evalueret i kontrollerede kliniske forsøg, og anbefalingen er hovedsageligt baseret på data fra farmakokinetisk modellering. Daptomycin bør kun administreres til sådanne patienter, hvis det forventes, at den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko.

Der bør udvises forsigtighed, når daptomycin administreres til patienter, som allerede har en vis grad af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min), før behandlingen med daptomycin indledes. Regelmæssig overvågning af nyrefunktionen tilrådes (se også pkt. 5.2).

Derudover tilrådes regelmæssig overvågning af nyrefunktionen ved samtidig administration af potentielt nefrotoksiske lægemidler, uanset hvordan patientens allerede eksisterende nyrefunktion er (se også pkt. 4.5).

Doseringsregimet for daptomycin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Adipositas

Hos adipøse patienter med BMI (Body Mass Index) >40 kg/m2, men med kreatininclearance >70 ml/min, var daptomycins AUC0-∞ signifikant forøget (middelværdi 42 % højere) sammenlignet med ikke-adipøse matchede kontroller. Der er kun begrænsede data om sikkerhed og virkning af daptomycin hos meget adipøse patienter, og derfor tilrådes forsigtighed. Der er dog p.t. intet der tyder på, at en dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 5.2).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis og er i det væsentlige ”natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Daptomycin undergår ringe eller ingen cytokrom-P450 (CYP450)-medieret metabolisme. Det er ikke sandsynligt, at daptomycin vil hæmme eller inducere metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af P450-systemet.

Der er udført interaktionsstudier med daptomycin og aztreonam, tobramycin, warfarin og probenecid. Daptomycin havde ingen effekt på farmakokinetikken af warfarin og probenecid, og disse lægemidler havde heller ingen effekt på farmakokinetikken af daptomycin. Farmakokinetikken af daptomycin blev ikke signifikant ændret af aztreonam.

Selvom der blev observeret små ændringer i farmakokinetikken af daptomycin og tobramycin ved samtidig intravenøs infusion over 30 minutter (daptomycin i en dosis på 2 mg/kg), var ændringerne ikke statistisk signifikante. Interaktionen mellem daptomycin og tobramycin med en godkendt dosis daptomycin er ukendt. Forsigtighed er påkrævet, når daptomycin administreres i kombination med tobramycin.

Erfaringerne med samtidig brug af daptomycin og warfarin er begrænsede. Studier med daptomycin og antikoagulatia udover warfarin er ikke udført. Hos patienter, der behandles med daptomycin og warfarin, bør den antikoagulerende aktivitet monitoreres i adskillige dage, efter behandling med daptomycin er initieret.

Der er kun begrænset erfaring med samtidig administration af daptomycin og andre lægemidler, som kan udløse myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehæmmere). Der opstod dog nogle tilfælde med markante stigninger i CK-værdier og tilfælde med rabdomyolyse hos voksne patienter, som indtog et sådant lægemiddel samtidig med daptomycin. Det anbefales, at andre lægemidler, der associeres med myopati, seponeres midlertidigt under behandlingen med daptomycin, hvis det er muligt, medmindre fordelen ved samtidig administration opvejer risikoen. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør CK-værdier måles regelmæssigt mere end en gang om ugen, og patienterne bør overvåges tæt for ethvert tegn eller symptom, som kan tyde på myopati. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3.

Daptomycin elimineres primært ved renal filtration, og derfor kan plasmaniveauer være forhøjede ved samtidig administration af lægemidler, som reducerer renal filtration (f.eks. NSAID'er og COX-2 hæmmere). Derudover er der en potentiel mulighed for, at der opstår en farmakodynamisk interaktion ved samtidig administration pga. additiv renal effekt. Der rådes derfor til forsigtighed, når daptomycin administreres samtidig med ethvert andet lægemiddel, som er kendt for at reducere den renale filtration.

Under overvågningen efter markedføring er der blevet rapporteret tilfælde med interferens mellem daptomycin og særlige reagenser, som bruges i visse analyser af protombintid/international normalised ratio (PT/INR) Denne interferens førte til en falsk forlængelse af PT og øget INR. Hvis der fremkommer uforklarlige abnormaliteter af PT/INR hos patienter, der behandles med daptomycin, bør en mulig *in vitro*-interaktion med laboratorieundersøgelsen tages i betragtning. Muligheden for fejlagtige resultater kan minimeres ved at tage prøverne til PT- eller INR-analysen nær tidspunktet for laveste daptomycin-plasmakoncentration (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data på fertilitet for daptomycin. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om daptomycin under graviditet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Daptomycin "Accordpharma" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, dvs. kun hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko.

Amning

I et enkelt humant studie blev daptomycin administreret intravenøst daglig i 28 dage til en ammende mor i en dosis på 500 mg/dag, og prøver af patientens mælk blev samlet over en 24-timers periode på   
dag 27. Den højeste målte koncentration af daptomycin i mælken var 0,045 mikrogram/ml, hvilket er en lav koncentration. Indtil yderligere erfaring er opnået, skal amning ophøre, når Daptomycin "Accordpharma" administreres til ammende kvinder.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På basis af rapporterede bivirkninger kan det antages, at Daptomycin "Accordpharma" ikke har indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier er 2.011 voksne forsøgspersoner blevet behandlet med daptomycin. I disse studier fik 1.221 forsøgspersoner en daglig dosis på 4 mg/kg, heraf var 1.108 patienter og 113 var raske frivillige. 460 forsøgspersoner fik en daglig dosis på 6 mg/kg, heraf var 304 patienter og 156 raske frivillige. I pædiatriske studier fik 372 patienter daptomycin, heraf fik 61 en enkeltdosis og 311 fik et terapeutisk regime for cSSTI eller SAB (daglige doser lå i intervallet 4 mg/kg til 12 mg/kg). Bivirkninger (dvs. af investigator antaget at være muligvis, sandsynligvis eller definitivt relateret til lægemidlet) blev rapporteret med sammenlignelige frekvenser for daptomycin og komparative regimer.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (almindelig hyppighed (≥1/100 til <1/10)) er:

Svampeinfektioner, urinvejsinfektion, candida-infektion, anæmi, angst, insomni, svimmelhed, hovedpine, hypertension, hypotension, gastrointestinale og abdominale smerter, kvalme, opkastning, obstipation, diarré, flatulens, oppustethed og distension, unormale leverfunktionstest (øget alanin- aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og basisk fosfatase (ALP)), udslæt, pruritus, ekstremitetssmerter, forhøjet serumkreatinkinase (CK), reaktioner ved infusionsstedet, pyreksi, asteni.

Mindre hyppigt rapporterede, men alvorligere bivirkninger omfatter overfølsomhedsreaktioner, eosinofil pneumoni (lejlighedsvis i form af organiserende pneumoni), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem og rabdomyolyse.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev rapporteret under behandlingen og under follow-up. Hyppigheden svarer til meget almindelig ≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier og post-marketing rapporter**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | *Almindelig:* | Svampeinfektioner, urinvejsinfektion, candida-infektion |
| *Ikke almindelig:* | Fungæmi |
| *Ikke kendt\*:* | *Clostridioides difficile*-associeret diarré\*\* |
| Blod- og lymfesystem | *Almindelig:* | Anæmi |
| *Ikke almindelig:* | Trombocytæmi, eosinofili, forhøjet international normalised ratio (INR), leukocytose |
| *Sjælden:* | Forlænget protrombintid (PT) |
| *Ikke kendt\*:* | Trombocytopeni |
| Immunsystemet | *Ikke kendt\*:* | Overfølsomhed\*\* manifesteret ved isolerede spontane rapporter inklusive, men ikke begrænset til angioødem, pulmonal eosinofili, fornemmelsen af hævelse i mund og svælg, anafylaksi\*\*, infusionsreaktioner inklusive følgende symptomer: takykardi, hvæsende vejrtrækning, pyreksi, stivhed, systemiske hedeture, vertigo, synkope og metalsmag |
| Metabolisme og ernæring | *Ikke almindelig:* | Nedsat appetit, hyperglykæmi, forstyrrelse i elektrolytbalancen |
| Psykiske forstyrrelser | *Almindelig:* | Angst, insomni |
| Nervesystemet | *Almindelig:* | Svimmelhed, hovedpine |
| *Ikke almindelig:* | Paræstesier, smagsforstyrrelser, tremor, øjenirritation |
| *Ikke kendt\*:* | Perifer neuropati\*\* |
| Øre og labyrint | *Ikke almindelig:* | Vertigo |
| Hjerte | *Ikke almindelig:* | Supraventrikulær takykardi, ekstrasystole |
| Vaskulære sygdomme | *Almindelig:* | Hypertension, hypotension |
| *Ikke almindelig:* | Hedeture |
| Luftveje, thorax og mediastinum | *Ikke kendt\*:* | Eosinofil pneumoni1\*\*, hoste |
| Mave-tarm-kanalen | *Almindelig:* | Gastrointestinale og abdominale smerter, kvalme, opkastning, obstipation, diarré, flatulens, oppustethed og udspiling |
| *Ikke almindelig:* | Dyspepsi, glossitis |
| Lever og galdeveje | *Almindelig:* | Unormale leverfunktionstest2 (øget alanin- aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og basisk fosfatase (ALP)) |
| *Sjælden:* | Gulsot |
| Hud og subkutane væv | *Almindelig:* | Udslæt, pruritus |
| *Ikke almindelig:* | Urticaria |
| *Ikke kendt\*:* | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*\*, vesikulobulløst udslæt med eller uden påvirkning af slimhinderne (SJS eller TEN)\*\* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | *Almindelig:* | Ekstremitetssmerter, forhøjet serumkreatinkinase (CK)2 |
| *Ikke almindelig:* | Myositis, forhøjet myoglobin, muskelsvaghed, muskelsmerter, artralgi, forhøjet serum-laktatdehydrogenase (LDH), muskelkramper |
| *Ikke kendt\*:* | Rhabdomyolyse3 \*\* |
| Nyrer og urinveje | *Ikke almindelig:* | Nedsat nyrefunktion, inklusive nyresvigt og nyreinsufficiens, øget serum-kreatinin |
|  | *Ikke kendt\*:* | Tubulointerstitiel nefritis (TIN)\*\* |
| Det reproduktive system og mammae | *Ikke almindelig:* | Vaginitis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | *Almindelig:* | Reaktioner ved infusionsstedet, pyreksi, asteni |
| *Ikke almindelig:* | Træthed, smerter |

\* Baseret på post-marketing rapporter. Eftersom disse reaktioner er indrapporteret frivilligt fra en population af ubestemt størrelse, er det ikke muligt at estimere en pålidelig hyppighed; den er derfor kategoriseret som ikke kendt.

\*\* Se pkt. 4.4.

1 Den præcise hyppighed af eosinofil pneumoni associeret med daptomycin er ukendt på nuværende tidspunkt; antallet af spontane indrapporteringer er meget lavt (<1/10.000).

2 I nogle tilfælde med myopati med forhøjede CK-værdier og muskelsymptomer havde patienterne ligeledes forhøjede aminotransferaser. Disse forhøjede aminotransferaser blev formodet at være relateret til effekten på skeletmuskulaturen. Størstedelen af de forhøjede aminotransferaser havde en toksicitetsgrad på 1-3 og forsvandt efter seponering af behandlingen.

3 Når klinisk information omkring patienterne var tilgængelig til at foretage en bedømmelse, kunne det ses, at omkring 50 % af tilfældene opstod hos patienter med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der var i samtidig behandling med lægemidler, der er kendt for at forårsage rabdomyolyse

Sikkerhedsdata for administration af daptomycin som 2 minutters intravenøs injektion stammer fra to farmakokinetikstudier i raske voksne frivillige Resultaterne fra disse studier viste, at begge metoder til administration af daptomycin, 2 minutters intravenøs injektion og 30 minutters intravenøs infusion, havde sammenlignelig sikkerheds- og tolerabilitetsprofil. Der var ingen relevant forskel i lokal tolerabilitet eller i type og frekvens af bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering tilrådes understøttende behandling. Daptomycin fjernes langsomt fra kroppen ved hæmodialyse (ca. 15 % af den administrerede dosis fjernes i løbet af 4 timer) eller ved peritonealdialyse (ca. 11 % af den administrerede dosis fjernes i løbet af 48 timer).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 XX 09. Antibakterielle midler til systemisk brug. Andre antibakterielle midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Daptomycin er et naturligt cyklisk lipopeptid, som kun er aktiv imod grampositive bakterier.

Virkemekanismen involverer binding (under tilstedeværelse af kalciumioner) til bakteriemembraner på celler både i vækst- og i stationærfase, hvilket forårsager en depolarisering og fører til hurtig hæmning af protein, DNA, og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriel celledød med kun ubetydelig cellelysis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Daptomycin udviser hurtig, koncentrationsafhængig bakteriedræbende aktivitet mod grampositive organismer i *in vitro* og *in vivo* dyremodeller. I dyrestudier korrelerer AUC/MIC og Cmax/MIC med virkning og forudsagt bakteriedrab *in vivo* ved enkeltdoser, der er ækvivalente til humane voksendoser på 4 mg/kg og 6 mg/kg en gang daglig.

Resistensmekanisme

Der er rapporteret om stammer med nedsat følsomhed over for daptomycin specielt under behandlingen af patienter med infektioner, der er vanskelige at behandle, og/eller efter administration i forlængede perioder. Der er i særdeleshed blevet rapporteret om manglende effekt af behandling hos patienter, der er inficeret med *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inklusive patienter med bakteriæmi, som er forbundet med valget af organismer med nedsat modtagelighed eller direkte resistens over for daptomycin under behandling.

Mekanismen/mekanismerne for daptomycinresistens er ikke fuldstændig kendt.

Følsomhedsgrænser

Mindste hæmmede koncentration (MIC), følsomhedsgrænser, fastlagt af EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) for stafylokokker og streptokokker (undtagen *S. pneumoniae*) er: følsom ≤1 mg/l og resistent >1 mg/l.

*Følsomhed*

Resistensprævalensen kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter og lokal information om resistens er ønskelig, især når svære infektioner behandles. Ekspertvejledning bør indhentes, hvis den lokale resistensprævalens er af en sådan beskaffenhed, at der må stilles spørgsmål ved virkestoffets nytte i det mindste i nogle af infektionstyperne.

|  |
| --- |
| Sædvanligvis følsomme arter |
| *Staphylococcus aureus* \* |
| *Staphylococcus haemolyticus* |
| Koagulasenegative stafylokokker |
| *Streptococcus agalactiae*\* |
| *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis*\* |
| *Streptococcus pyogenes*\* |
| Gruppe G-streptokokker |
| *Clostridium perfringens* |
| *Peptostreptococcus* spp. |
| Naturligt resistente organismer |
| Gramnegative organismer |

**\*** betegner arter, hvor aktivitet anses for at være påvist på tilfredsstillende måde i kliniske studier.

Klinisk virkning hos voksne

I to kliniske studier med voksne med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner opfyldte 36% af patienterne behandlet med daptomycin kriteriet for systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS). Den mest almindelige infektion, der blev behandlet, var sårinfektion (38 % af patienterne), mens 21 % havde store abscesser. Disse begrænsninger i patientpopulationerne bør tages i betragtning, når der træffes afgørelse om brug af daptomycin.

I et randomiseret, kontrolleret, åbent studie med 235 voksne patienter med *Staphylococcus aureus* bakteriæmi (dvs. mindst en positiv blodkultur af *Staphylococcus aureus* før modtagelsen af første dosis), opfyldte 19 ud af 120 patienter behandlet med daptomycin kriteriet for RIE. Af disse 19 patienter var 11 inficerede med methicillin-følsom og 8 med methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*. Succesraten for RIE-patienterne er vist i nedenstående tabel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Population | Daptomycin | Komparator | Forskel i succesrate |
|  | n/N (%) | n/N (%) | (95 % KI) |
| ITT (intention to treat) Population |  |  |  |
| RIE | 8/19 (42,1 %) | 7/16 (43,8 %) | ‑1,6 % (-34,6, 31,3) |
| PP (per protocol) Population |  |  |  |
| RIE | 6/12 (50,0 %) | 4/8 (50,0 %) | 0,0 % (-44,7, 44,7) |

Fejlslagen behandling på grund af vedvarende eller tilbagevendende *Staphylococcus aureus* infektioner blev set hos 19/120 (15,8 %) af patienterne, der blev behandlet med daptomycin, 9/53 (16,7 %) af patienterne, der blev behandlet med vancomycin og 2/62 (3,2 %) af patienterne, der blev behandlet med anti-staphylococcus semi-syntetisk penicillin. Blandt disse fejlslagne behandlinger var 6 daptomycin-behandlede patienter og 1 vancomycin-behandlet patient inficeret med *Staphylococcus aureus*, som udviklede tiltagende MICer på eller efter behandling (se ”Resistensmekanisme” ovenfor). De fleste patienter, hvor behandlingen slog fejl på grund af vedvarende eller tilbagevendende *Staphylococcus aureus* infektioner, havde dybtsiddende infektion og fik ikke det nødvendige kirurgiske indgreb.

Klinisk virkning hos pædiatriske patienter

Daptomycins sikkerhed og virkning blev evalueret hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år med cSSTI forårsaget af grampositive patogener (studie DAP-PEDS-07-03). Patienterne blev opdelt og inkluderet i veldefinerede aldersgrupper og fik en aldersafhængig dosis en gang om dagen i op til 14 dage:

* Aldersgruppe 1 (n=113): 12 til 17 år blev behandlet med daptomycindoser på 5 mg/kg eller standardbehandling-komparator (SOC).
* Aldersgruppe 2 (n=113): 7 til 11 år blev behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC.
* Aldersgruppe 3 (n=125): 2 til 6 år blev behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC.
* Aldersgruppe 4 (n=45): 1 til <2 år blev behandlet med daptomycindoser på 10 mg/kg eller SOC.

Det primære mål med studie DAP-PEDS-07-03 var at vurdere sikkerheden af behandlingen. Det sekundære mål inkluderede en vurdering af virkningen af aldersrelaterede intravenøse doser af daptomycin sammenlignet med standardbehandling. Vigtige virkningsendepunkter var det sponsor-definerede kliniske udfald af test-of-cure (TOC), som blev defineret af en blindet medicinsk direktør. I alt blev 389 patienter behandlet i studiet, 256 patienter fik daptomycin, og 133 patienter fik standardbehandling. I alle populationer var de kliniske succesrater sammenlignelige mellem daptomycin-armen og SOC-armen, hvilket understøtter den primære virkningsanalyse i ITT-populationen.

Oversigt over klinisk udfald bedømt ved sponsordefineret TOC.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Klinisk succes hos pædiatriske patienter med cSSTI | |  |
|  | Daptomycin  n/N (%) | Komparator  n/N (%) | % forskel |
| *Intent-to-treat* | 227/257 (88,3 %) | 114/132 (86,4 %) | 2,0 |
| Modificeret *intent-to-treat* | 186/210 (88,6 %) | 92/105 (87,6 %) | 0,9 |
| Klinisk evaluerbar | 204/207 (98,6 %) | 99/99 (100 %) | ‑1,5 |
| Mikrobiologisk evaluerbar (ME) | 164/167 (98,2 %) | 78/78 (100 %) | ‑1,8 |

Den samlede terapeutiske responsrate var sammenlignelig i daptomycin-armen og SOC-armen for infektioner forårsaget af MRSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (se nedenstående tabel; ME-populationer); responsraterne var >94 % for begge behandlingsarme for disse almindelige patogener.

Oversigt over samlet terapeutisk respons i henhold til type af baseline-patogen (ME-population):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patogen | Samlet succesratea hos pædiatriske patienter med cSSTI  n/N (%) | |
| Daptomycin | Komparator |
| Methicillin-modtagelig *Staphylococcus aureus* (MSSA) | 68/69 (99 %) | 28/29 (97 %) |
| Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) | 63/66 (96 %) | 34/34 (100 %) |
| *Streptococcus pyogenes* | 17/18 (94 %) | 5/5 (100 %) |

a Patienter, som opnår klinisk succes (klinisk respons ”helbredt” eller ”forbedret”) og mikrobiologisk succes (niveau af patogen ”udryddet” eller ”formodet udryddet”) er klassificeret som overordnet terapeutisk succes.

Daptomycins sikkerhed og virkning blev evalueret hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år (studie DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriæmi forårsaget af *Staphylococcus aureus*. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til følgende aldersgrupper og fik en aldersafhængig dosis en gang om dagen i op til 42 dage:

* Aldersgruppe 1 (n=21): 12 til 17 år blev behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC-komparator.
* Aldersgruppe 2 (n=28): 7 til 11 år blev behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC.
* Aldersgruppe 3 (n=32): 1 til 6 år blev behandlet med daptomycindoser på 12 mg/kg eller SOC.

Det primære mål med studie DAP-PEDBAC-11-02 var at vurdere sikkerheden af intravenøst daptomycin versus SOC-antibiotika. Sekundære mål inkluderede: Klinisk udfald baseret på den blindede evaluators vurdering af klinisk respons (succes [helbredelse, forbedret], failure eller ikke- evaluerbar) ved TOC-besøget; og mikrobiologisk respons (succes, failure eller ikke-evaluerbar) baseret på vurdering af infektiøst patogen ved baseline i TOC.

I alt blev 81 forsøgspersoner behandlet i studiet, inklusive 55 forsøgspersoner, som fik daptomycin og 26 forsøgspersoner, som fik standardbehandling. Der blev ikke indrulleret patienter i alderen 1 til <2 år i studiet. I alle populationer var de kliniske succesrater sammenlignelige i daptomycin-armen versus SOC-armen.

Oversigt over klinisk udfald bedømt af blindet evaluator ved TOC:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Klinisk succes hos pædiatriske patienter med SAB | |  |
|  | Daptomycin  n/N (%) | Komparator  n/N (%) | difference |
| Modificeret *intent-to-treat* (MITT) | 46/52 (88,5 %) | 19/24 (79,2 %) | 9,3 % |
| Mikrobiologisk modificeret *intent-to-treat* (mMITT) | 45/51 (88,2 %) | 17/22 (77,3 %) | 11,0 % |
| Klinisk evaluerbar (CE) | 36/40 (90,0 %) | 9/12 (75,0 %) | 15,0 % |

Det mikrobiologiske udfald af TOC for daptomycin-armen og SOC-armen for infektioner, der er forårsaget af MRSA og MSSA, er vist i tabellen nedenfor (mMITT-population).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patogen | Mikrobiologisk succesrate hos pædiatriske patienter med SAB  n/N (%) | |
| Daptomycin | Komparator |
| Methicillin-modtagelig *Staphylococcus aureus* (MSSA) | 43/44 (97,7 %) | 19/19 (100,0 %) |
| Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) | 6/7 (85,7 %) | 3/3 (100,0 %) |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Daptomycins farmakokinetik er generelt lineær og uafhængig af tid ved doser på 4 til 12 mg/kg administreret en gang daglig som intravenøs infusion over 30 minutter i op til 14 dage i raske voksne frivillige. *Steady state*-koncentrationer opnås ved den tredje daglige dosis.

Administration af daptomycin som en 2 minutters intravenøs injektion viste også dosis-proportionel farmakokinetik i det godkendte doseringsinterval på 4 til 6 mg/kg. Sammenlignelig eksponering (AUC og Cmax) blev vist i raske voksne frivillige efter administration af daptomycin som 30 minutters infusion eller som 2 minutters intravenøs injektion.

Dyrestudier viste, at daptomycin ikke absorberes i nogen særlig udstrækning efter oral administration.

Fordeling

Daptomycins fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske, voksne personer var ca. 0,1 l/kg og var uafhængig af dosis. Vævsdistributionsforsøg i rotter viste, at daptomycin kun synes at penetrere blod- hjernebarrieren og placentabarrieren minimalt efter enkelt- og multiple doser.

Daptomycin bindes på en koncentrationsuafhængig måde, reversibelt til humane plasmaproteiner. Hos voksne frivillige og hos voksne patienter, som blev behandlet med daptomycin, var gennemsnitlig proteinbinding ca. 90 % inklusive patienter med nedsat nyrefunktion.

Biotransformation

I *in vitro*-studier blev daptomycin ikke metaboliseret af humane levermikrosomer. *In vitro*-studier med humane hepatocytter indikerer, at daptomycin ikke hæmmer eller inducerer aktiviteten af følgende humane CYP-isoformer: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det er ikke sandsynligt, at daptomycin vil hæmme eller inducere metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af CYP- systemet.

Efter infusion af 14C-daptomycin hos raske voksne var plasmaradioaktiviteten sammenlignelig med koncentrationen målt ved mikrobiologisk analyse. Inaktive metabolitter blev detekteret i urinen, målt som forskellen i total radioaktiv koncentration og mikrobiologisk aktiv koncentration. I et særskilt studie blev ingen metabolitter detekteret i plasma, og mindre mængder af tre oxidative metabolitter og et uidentificeret stof blev målt i urinen. Det er ikke blevet identificeret, hvor metabolismen finder sted.

Elimination

Daptomycin udskilles primært via nyrerne. Samtidig administration af probenecid og daptomycin har ingen effekt på daptomycins farmakokinetik hos mennesker, hvilket tyder på minimal eller ingen tubulær sekretion af daptomycin.

Efter intravenøs administration, er plasma *clearance* af daptomycin ca. 7 til 9 ml/t/kg og renal *clearance* er 4 til 7 ml/t/kg.

I en undersøgelse af massebalance med radioaktivt mærket materiale blev 78 % af administreret dosis genfundet i urin, baseret på total radioaktiv mærkning, mens ca. 50 % af dosis blev genfundet i urin som uomdannet daptomycin. Omkring 5% af det indgivne radioaktivt mærkede materiale blev udskilt i fæces.

Særlige populationer

*Ældre*

Efter administration af en enkelt daptomycindosis på 4 mg/kg intravenøst over 30 minutter var middel- total-clearance af daptomycin omkring 35 % lavere, og middel-AUC0-∞ var omkring 58 % højere hos ældre personer (≥75 år) sammenlignet med raske unge personer (18 til 30 år). Der var ingen forskel i Cmax-værdier. Forskellene skyldes sandsynligvis den normale nyrefunktionsnedsættelse, der ses i den geriatriske population.

En dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig. Nyrefunktionen bør dog bestemmes og dosis bør reduceres, hvis der er tegn på svært nedsat nyrefunktion.

*Børn og unge (i alderen 1 til 17 år)*

Daptomycins farmakokinetik hos pædiatriske patienter blev vurderet i 3 farmakokinetiske enkeltdosisstudier. Efter en enkelt 4 mg/kg dosis daptomycin var total-clearance normaliseret efter vægt og eliminationshalveringstid for daptomycin hos unge (12-17 år) med grampositiv infektion sammenlignelig med den hos voksne. Efter en enkelt 4 mg/kg dosis daptomycin var total-clearance for daptomycin hos børn i alderen 7-11 år med grampositiv infektion højere end den hos unge, hvorimod eliminationshalveringstiden var kortere. Efter en enkelt 4, 8 eller 10 mg/kg dosis daptomycin var total-clearance og eliminationshalveringstid for daptomycin hos børn i alderen 2-6 år sammenlignelige ved forskellige doser. Total-clearance var højere og eliminationshalveringstiden var kortere end hos unge. Efter en enkelt 6 mg/kg dosis daptomycin var clearance og eliminationshalveringstid for daptomycin hos børn i alderen 13-24 måneder sammenlignelig med dem hos børn i alderen 2-6 år, som fik en enkelt 4- 10 mg/kg dosis. Resultaterne fra disse studier viste, at eksponeringen (AUC) hos pædiatriske patienter på tværs af alle doser generelt lå lavere end eksponeringen hos voksne ved sammenlignelige doser.

*Pædiatriske patienter med cSSTI*

Et fase 4-studie (DAP-PEDS-07-03) blev udført for at vurdere daptomycins sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos pædiatriske patienter (1 til 17 år, inklusive) med cSSTI forårsaget af grampositive patogener. Daptomycins farmakokinetik hos patienter i dette studie er opsummeret i tabel 2. Efter administration af flere doser var eksponeringen for daptomycin sammenlignelig på tværs af forskellige aldersgrupper efter dosisjustering på basis af kropsvægt og alder. Plasmaeksponeringen, som blev opnået med disse doser, var konsistent med plasmaeksponeringen, som blev opnået i cSSTI-studiet med voksne (efter en dosis på 4 mg/kg en gang daglig hos voksne).

Tabel 2 Den gennemsnitlige (standardafvigelse) farmakokinetik for daptomycin hos pædiatriske patienter med cSSTI (1 til 17 år) i studiet DAP-PEDS-07-03

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Aldersklasse | 12-17 år (N=6) | 7-11 år (N=2)a | 2-6 år (N=7) | 1 til <2 år (N=30)b |
| Dosis Infusionstid | 5 mg/kg 30 minutter | 7 mg/kg 30 minutter | 9 mg/kg 60 minutter | 10 mg/kg 60 minutter |
| AUC0-24 timer (μg×timer/ml) | 387 (81) | 438 | 439 (102) | 466 |
| Cmax (µg/ml) | 62,4 (10,4) | 64,9, 74,4 | 81,9 (21,6) | 79,2 |
| Tilsyneladende t1/2 (timer) | 5,3 (1,6) | 4,6 | 3,8 (0,3) | 5,04 |
| Clearance (CL)/vægt (ml/timer/kg) | 13,3 (2,9) | 16,0 | 21,4 (5,0) | 21,5 |

Farmakokinetiske parameterværdier estimeret ud fra nonkompartmental analyse

a Individuelle værdier, som blev rapporteret, da kun to patienter i denne aldersgruppe indleverede de nødvendige prøver til farmakokinetisk analyse; AUC, tilsyneladende t1/2 og CL/vægt kunne kun bestemmes for en af de to patienter

b Farmakokinetisk analyse udført på poolet farmakokinetisk profil med gennemsnitlige koncentrationer på tværs af forsøgspersoner på hvert tidspunkt

*Pædiatriske patienter med SAB*

Et fase 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) blev udført for at vurdere daptomycins sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos pædiatriske patienter (1 til 17 år, inklusive) med SAB. Daptomycins farmakokinetik hos patienter i dette studie er opsummeret i tabel 3. Efter administration af flere doser var eksponeringen for daptomycin sammenlignelig på tværs af forskellige aldersgrupper efter dosisjustering på basis af kropsvægt og alder. Plasmaeksponeringen, som blev opnået med disse doser, var konsistent med plasmaeksponeringen, som blev opnået i SAB-studiet med voksne (efter en dosis på 6 mg/kg en gang daglig hos voksne).

Tabel 3 Den gennemsnitlige (standardafvigelse) farmakokinetik for daptomycin hos pædiatriske patienter med SAB (1 til 17 år) i studiet DAP-PEDBAC-11-02

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Aldersklasse | 12-17 år (N=13) | 7-11 år (N=19) | 1 til 6 år (N=19)\* |
| Dosis Infusionstid | 7 mg/kg 30 minutter | 9 mg/kg 30 minutter | 12 mg/kg 60 minutter |
| AUC0-24 timer (μg×timer/ml) | 656 (334) | 579 (116) | 620 (109) |
| Cmax (µg/ml) | 104 (35,5) | 104 (14,5) | 106 (12,8) |
| Tilsyneladende t1/2 (timer) | 7,5 (2,3) | 6,0 (0,8) | 5,1 (0,6) |
| Clearance (CL)/vægt (ml/timer/kg) | 12,4 (3,9) | 15,9 (2,8) | 19,9 (3,4) |

Farmakokinetiske parameterværdier estimeret ved brug af en modelbaseret metode med sparsomt antal indsamlede farmakokinetiske prøver fra de enkelte patienter i studiet

\* Gennemsnit (standardafvigelse) beregnet for patienter i alderen 2 til 6 år, eftersom der ikke blev indrulleret patienter i alderen 1 til <2 år i studiet. Simulering ved hjælp af en farmakokinetisk populationsmodel viste, at AUCss (areal under kurven for koncentration over tid ved *steady state*) for daptomycin hos pædiatriske patienter i alderen 1 til <2 år, der fik 12 mg/kg en gang daglig, kunne sammenlignes med AUCss hos voksne patienter, der fik 6 mg/kg en gang daglig.

*Adipositas*

I forhold til ikke-adipøse patienter var daptomycins systemiske eksponering målt ved AUC ca. 28 % højere hos moderat adipøse patienter (*Body Mass Index* på 25-40 kg/m2) og 42 % højere hos ekstremt adipøse patienter (*Body Mass Index* på >40 kg/m2). En dosisjustering baserende udelukkende på adipositas anses dog ikke for at være nødvendig.

*Køn*

Der er ikke observeret forskelle med hensyn til køn i daptomycins farmakokinetik.

*Nedsat nyrefunktion*

Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 4 mg/kg eller 6 mg/kg daptomycin over 30 minutter til voksne patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion var total-daptomycin-*clearance* nedsat, og den systemiske eksponering (AUC) steg med faldende nyrefunktion (kreatininclearance).

Baseret på farmakokinetiske data og modellering var AUC for daptomycin i løbet af den første dag efter administration af en dosis på 6 mg/kg til voksne patienter, som fik HD eller CAPD, 2 gange højere end observeret hos voksne patienter med normal nyrefunktion, der fik den samme dosis. På den anden dag efter administration af en dosis på 6 mg/kg til voksne patienter, som fik HD og CAPD, var daptomycins AUC omkring 1,3 gange højere end observeret efter den anden dosis på 6 mg/kg hos voksne patienter med normal nyrefunktion. På basis heraf anbefales det, at voksne patienter, som får HD eller CAPD, får daptomycin en gang hver 48. time i den anbefalede dosis for den type infektion, som skal behandles (se pkt. 4.2).

Doseringsregimet for daptomycin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

*Nedsat leverfunktion*

Daptomycins farmakokinetik ændres ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh nedsat leverfunktion klasse B) sammenlignet med raske frivillige, matchede mht. køn, alder og vægt, efter administration af en enkeltdosis på 4 mg/kg. En dosisjustering er ikke nødvendig, når daptomycin administreres til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Daptomycins farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er ikke evalueret.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Administration af daptomycin blev associeret med minimale til lette degenerative/regenerative forandringer i skeletmuskulaturen hos rotter og hunde. De mikroskopiske forandringer i skeletmuskulaturen var minimale (ca. 0,05 % af myofibre blev påvirket) og var ved højere doser ledsaget af stigninger i CK. Der blev ikke observeret fibrose eller rabdomyolyse. Alle muskelforandringer, inklusive mikroskopiske forandringer, var fuldt reversible inden for 1 til 3 måneder efter seponering af dosis afhængig af studiets varighed. Der blev ikke observeret funktionelle eller patologiske forandringer i glatte muskler eller hjertemuskulatur.

LOEL-niveauet (lowest observable effect level) for myopati i rotter og hunde fremkom ved eksponeringsværdier på 0,8 til 2,3 gange det humanterapeutiske niveau på 6 mg/kg (intravenøs infusion over 30 minutter) for patienter med normal nyrefunktion. Da farmakokinetikken (se pkt. 5.2) er sammenlignelig, er sikkerhedsmarginerne for begge administrationsmetoder meget ens.

Et studie i hunde viste, at skeletal myopati blev reduceret efter en gang daglig administration sammenlignet med delte doseringer med samme totale dagsdosis, hvilket indikerer, at myopati-effekter i dyr primært er relateret til tid mellem dosis.

Der blev observeret påvirkning af perifere nerver ved doser, der var større end dem, der blev associeret med påvirkning af skeletmuskulatur, hos voksne rotter og hunde. Denne påvirkning blev primært relateret til plasma Cmax. Forandringer i de perifere nerver var karakteriseret af minimal til let aksonal degeneration og blev ofte ledsaget af funktionelle forandringer. Reversering af både mikroskopisk og funktionel effekt var komplet inden for 6 måneder efter sidste dosis. Sikkerhedsmarginer for perifere nervevirkninger i rotter og hunde er henholdsvis 8 til 6 gange større, baseret på sammenligning af Cmax-værdier ved NOEL (No Observed Effect Level) med Cmax opnået ved dosering med 30 minutters infusion af 6 mg/kg en gang daglig hos patienter med normal nyrefunktion.

Resultater fra *in vitro*- og nogle *in vivo*-studier designet til at undersøge mekanismen for daptomycins myotoksicitet indikerer, at plasmamembranen af differentierede spontant sammentrækkende skeletmuskelceller er målet for toksicitet. Det direkte måls specifikke celleoverfladekomponent er ikke blevet identificeret. Tab af eller skade på mitokondrier blev også observeret, men betydningen og signifikansen af dette fund i den samlede patologi er ukendt. Dette fund var ikke forbundet med en virkning på muskelkontraktion.

Til forskel fra voksne hunde syntes unge hunde at være mere følsomme for perifere nervelæsioner end for myopati i skeletmuskulaturen. Unge hunde udviklede perifere og spinale nervelæsioner ved doser, der var lavere end dem, der blev associeret med skeletmuskulaturtoksicitet.

Hos neonatale hunde forårsagede daptomycin udtalte kliniske tegn på muskelsitren, muskelrigiditet i lemmerne samt hæmmet brug af lemmerne, hvilket resulterede i nedsat legemsvægt og generelt nedsat almentilstand ved doser ≥50 mg/kg/dag og nødvendiggjorde tidlig seponering i disse dosisgrupper. Ved lavere doser (25 mg/kg/dag) blev der observeret lette og reversible kliniske tegn på muskelsitren samt et tilfælde af muskelrigiditet uden påvirkning af legemsvægten. Der var ingen histopatologisk korrelation i vævet i det perifere og centrale nervesystem eller i skeletmuskulaturen på noget dosisniveau. Mekanismen bag og den kliniske relevans af de kliniske bivirkninger er derfor ukendte.

Toksicitetstest i forbindelse med reproduktion viste ingen tegn på effekt på fertilitet, embryoføtal eller postnatal udvikling. Hos gravide rotter kan daptomycin dog passerer placenta (se pkt. 5.2). Udskillelse af daptomycin i modermælk hos diegivende dyr er ikke undersøgt.

Der er ikke udført langtidsstudier af karcinogenicitet hos gnavere. Daptomycin viste ingen mutagen eller clastogen effekt i en række *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetstest.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Daptomycin "Accordpharma" er hverken fysisk eller kemisk kompatibel med opløsninger, der indeholder glucose.

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonstituering

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er dokumenteret i 12 timer ved 25 °C og i op til 48 timer ved 2 °C-8 °C. Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionsbeholdere er fastsat til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 °C-8 °C for koncentrationsniveauer på 2,5 mg/ml, 10 mg/ml og 20 mg/ml.

Ved intravenøs infusion over 30 minutter må den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionsbeholder, se pkt. 6.6) ved 25 °C ikke overstige 12 timer (eller 24 timer ved 2 °C-8 °C).

Ved intravenøs injektion over 2 minutter må opbevaringstiden for den rekonstituerede opløsning i hætteglas (se pkt. 6.6) ved 25°C ikke overstige 12 timer (eller 48 timer ved

2 °C-8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Der er ikke tilsat konserveringsmiddel eller bakteriostatisk middel i dette præparat. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre rekonstitutionen/fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet: Se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Engangshætteglas 20 ml af klart type I glas med grå bromobutylgummiprop og aluminiumsforsegling med gul plastik flip-off hætte.

500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Engangshætteglas 20 ml af klart type I glas med grå bromobutylgummiprop og aluminiumsforsegling med kongeblå plastik flip-off hætte.

Pakningsstørrelser: 1 og 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter Daptomycin må ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år skal have administreret daptomycin som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter (se pkt. 4.2 og 5.2). Fremstilling af infusionsvæske kræver et ekstra trin til fortynding, som beskrevet herunder.

**Daptomycin "Accordpharma" givet som 30 eller 60 minutters intravenøs infusion**

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin "Accordpharma" 350 mg pulver til infusionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin "Accordpharma" 500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Det tager ca. 20 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

*Daptomycin "Accordpharma" 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning*

Ved fremstilling af Daptomycin "Accordpharma" til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin rekonstitueres eller fortyndes.

Til rekonstitution

1. Flip-off hætten af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt igennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.

2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.

3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.

4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin "Accordpharma" har en lysegul til let brun farve.

5. Den rekonstituerede opløsning skal derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) (typisk mængde 50 ml).

Til fortynding

1. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset med en ny steril kanyle, som er 21G eller mindre i diameter, ved at vende hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en injektionssprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i injektionssprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i injektionssprøjten for at få den påkrævede mængde opløsning ud af hætteglasset.

2. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

3. Overfør den påkrævede rekonstituerede dosis til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %).

4. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter som anført i pkt. 4.2.

*Daptomycin "Accordpharma" 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning*

Ved fremstilling af Daptomycin "Accordpharma" til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin "Accordpharma" rekonstitueres eller fortyndes.

Til rekonstitution

1. Flip-off hætten af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt igennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.

2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.

3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.

4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin "Accordpharma" har en lysegul til let brun farve.

5. Den rekonstituerede opløsning skal derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) (typisk mængde 50 ml).

Til fortynding

1. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset med en ny steril kanyle, som er 21G eller mindre i diameter, ved at vende hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en injektionssprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i injektionssprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i injektionssprøjten for at få den påkrævede mængde opløsning ud af hætteglasset.

2. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

3. Overfør den påkrævede rekonstituerede dosis til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %).

4. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter som anført i pkt. 4.2.

Følgende virkestoffer har vist sig at være kompatible, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Daptomycin "Accordpharma": aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamycin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidocain.

**Daptomycin "Accordpharma" givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun voksne patienter)**

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Daptomycin "Accordpharma" til intravenøs injektion. Daptomycin "Accordpharma" må kun rekonstitueres med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %).

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin "Accordpharma" 350 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin "Accordpharma" 500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Det tager ca. 20 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

*Daptomycin "Accordpharma" 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning*

Ved fremstilling af Daptomycin "Accordpharma" til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin "Accordpharma" rekonstitueres.

1. Flip-off hætten af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt igennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.

2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.

3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.

4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin "Accordpharma" har en lysegul til let brun farve.

5. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter.

6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i injektionssprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i injektionssprøjten for at få alt opløsning ud af hætteglasset.

7. Erstat kanylen med en ny kanyle inden den intravenøse injektion.

8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

9. Den rekonstituerede opløsning skal injiceres intravenøst langsomt over 2 minutter som anført i pkt. 4.2.

*Daptomycin "Accordpharma" 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning*

Ved fremstilling af Daptomycin "Accordpharma" til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin "Accordpharma" rekonstitueres.

1. Flip-off hætten af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt igennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.

2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.

3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.

4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin "Accordpharma" har en lysegul til let brun farve.

5. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter.

6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i injektionssprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i injektionssprøjten for at få alt opløsning ud af hætteglasset.

7. Erstat kanylen med en ny kanyle inden den intravenøse injektion.

8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

9. Den rekonstituerede opløsning skal injiceres intravenøst langsomt over 2 minutter som anført i pkt. 4.2.

Daptomycin "Accordpharma" hætteglas er kun til engangsbrug.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter rekonstitution (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

350 mg: 61194

500 mg: 61195

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. november 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. december 2021