

Daptomycin Reddy

M

Reddy Holding

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg
(Tillhandahålls ej) (Svagt gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver.)

Antibakteriella medel för systemisk användning, Övriga antibakteriella medel

Aktiv substans:

Daptomycin

ATC-kod:

J01XX09

Läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Daptomycin Reddy pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 350 mg och 500 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-18.

Indikationer

Daptomycin Reddy är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

- Vuxna och pediatrika patienter (1 till 17 år) med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI).
- Vuxna patienter med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus*. Det rekommenderas att organismens antibakteriella känslighet tas i beaktande innan beslut fattas om daptomycin ska användas. Beslutet ska vara baserat på råd från expert. Se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik.
- Vuxna och pediatrika (1 till 17 år) patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB). Hos vuxna ska användning vid bakteriemi vara associerat med RIE eller med cSSTI. Hos pediatrika patienter ska användning vid bakteriemi vara associerat med cSSTI.

Daptomycin är aktivt endast mot grampositiva bakterier (se avsnitt Farmakodynamik). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks, ska Daptomycin Reddy administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

I kliniska studier på patienter gavs daptomycin som en infusion under minst 30 minuter. Klinisk erfarenhet av administrering av daptomycin som en 2 minuter lång injektion saknas. Detta administreringssätt har enbart studerats på friska frivilliga. Jämfört med samma dos av daptomycin givet som en 30 minuter lång intravenös infusion sågs däremot inga kliniskt viktiga skillnader avseende farmakokinetik eller säkerhetsprofil (se även avsnitt Biverkningar och Farmakokinetik).

Dosering

Vuxna

- cSSTI utan samtidig SAB: Daptomycin Reddy 4 mg/kg administreras en gång var 24:e timme i 7-14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt Farmakodynamik).
- cSSTI med samtidig SAB: Daptomycin Reddy 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingen kan behöva pågå längre än 14 dagar beroende på den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten.
- Känd eller misstänkt RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*: Daptomycin Reddy 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingens längd bör överensstämma med tillgängliga officiella rekommendationer.

Daptomycin Reddy administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Daptomycin Reddy bör inte användas oftare än en gång per dag.

Nivåer av kreatinfosfokinas (CPK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska daptomycin användas till vuxna patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) endast när den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken. Hos alla patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion ska behandlingssvaret, njurfunktionen och kreatinkinasnivåerna (CK) följas noga (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Doseringsregim för daptomycin hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Dosjustering hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion beroende på indikation och kreatininclearance.

Indikation	Kreatininclearance	Doseringsrekommendation	Kommentarer
cSSTI utan SAB	≥30 ml/min	4 mg/kg en gång dagligen	

			Se avsnitt Farmakodynamik
	<30 ml/min	4 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)
RIE eller cSSTI associerad med SAB	≥30 ml/min	6 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt Farmakodynamik
	<30 ml/min	6 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)
cSSTI = komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner; SAB = <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteriemi (1) Säkerheten och effekten av anpassning av dosintervallet har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras på farmakokinetiska studier och resultat från modellering (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). (2) Samma dosjusteringar, vilka är baserade på farmakokinetiska data från friska frivilliga och resultat från farmakokinetisk modellering, rekommenderas till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD). Daptomycin ska om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt Farmakokinetik).			

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid administrering av daptomycin till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B) (se avsnitt Farmakokinetik). Data saknas beträffande patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) och försiktighet ska därför iaktas när daptomycin ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Rekommenderade doser ska användas till äldre patienter förutom till dem med svårt nedsatt njurfunktion (se ovan och avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrika patienter (1 till 17 år)

Rekommenderade doseringsregimer för pediatrika patienter baserat på ålder och indikation visas nedan.

Åldersgrupp	Indikation			
	cSSTI utan SAB		cSSTI associerad med SAB	
	Doseringsregim	Behandlingstid	Doseringsregim	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	Upp till 14 dagar	7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	(1)
7 till 11 år	7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter		9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	
2 till 6 år	9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter		12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	
1 till <2 år	10 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter		12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	
cSSTI = komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner; SAB = <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteriemi;				

(1) Kortaste behandlingstid med daptomycin vid SAB hos barn ska vara i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. Behandlingstiden med daptomycin kan behöva fortgå i mer än 14 dagar om detta är i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. I den pediatrika studien av SAB, var den genomsnittliga behandlingstiden med intravenöst daptomycin 12 dagar, med ett intervall på 1 till 44 dagar. Behandlingstiden ska vara i enlighet med tillgängliga officiella riktlinjer.

Daptomycin Reddy administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Daptomycin Reddy bör inte användas oftare än en gång per dag.

Kreatinfosfokinasnivåer (CK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrika patienter under ett år ska inte ges daptomycin eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Administreringssätt

Hos vuxna ges Daptomycin Reddy som intravenös infusion (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering) administrerad under en 30-minutersperiod eller som intravenös injektion (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering) administrerad under en 2-minutersperiod.

Hos pediatrika patienter i åldern 7 till 17 år ges Daptomycin Reddy som intravenös infusion administrerad under en 30-minutersperiod (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 6 år ges Daptomycin Reddy som intravenös infusion under en 60-minutersperiod (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Allmänt

Om en infektionshärd, annan än cSSTI eller RIE, identifieras efter det att behandling med daptomycin har inletts ska alternativ antibakteriell behandling som har visat sig effektiv för behandling av den eller de specifika infektioner som har identifierats övervägas.

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner har rapporterats för daptomycin. Om en allergisk reaktion mot daptomycin inträffar, avbryt användningen och sätt in lämplig behandling.

Pneumoni

Det har visats vid kliniska studier att daptomycin inte är effektivt vid behandling av pneumoni. Daptomycin är därför inte indicerat för behandling av pneumoni.

RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av daptomycin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 vuxna patienter (se Klinisk effekt hos vuxna i avsnitt Farmakodynamik). Säkerheten och effekten av daptomycin hos barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* har inte fastställts.

Effekten av daptomycin har inte visats hos patienter med infektion på protesklaff eller vänstersidig infektiös endokardit på grund av *Staphylococcus aureus*.

Djupt liggande infektioner

Patienter med djupt liggande infektioner bör erhålla nödvändigt kirurgiskt ingrepp så fort som möjligt (t.ex. debridering, avlägsnande av protes, hjärtklaffskirurgi).

Enterokockinfektioner

Data är otillräckliga för att någon slutsats ska kunna dras om möjlig klinisk effekt av daptomycin mot infektioner orsakade av enterokocker, inklusive *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*. Dessutom har ingen dosering av daptomycin fastställts som skulle kunna vara lämplig för behandling av enterokockinfektioner med eller utan bakteriemi. Behandlingssvikt med daptomycin vid behandling av enterokockinfektioner, vanligen åtföljt av bakteriemi, har rapporterats. I vissa fall har behandlingssvikt associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin (se avsnitt Farmakodynamik).

Icke känsliga mikroorganismer

Användning av antibakteriella medel kan främja överväxt av icke känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för daptomycin (se avsnitt Biverkningar). Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det bli nödvändigt att sätta ut daptomycin och att sätta in lämplig behandling utifrån klinisk bild.

Interaktion läkemedel/laboratoriskt test

Skenbar förlängning av protrombintiden (PT) och ökning av internationell normaliserad kvot (INR) har observerats då vissa rekombinanta tromboplastin-reagenser använts vid analysen (se även avsnitt Interaktioner).

Kreatinfosfokinas och myopati

Förhöjt kreatinfosfokinas (CK, MM-isoenzym) i plasma associerat med muskelsmärta och/eller muskelsvaghet samt fall av myosit, myoglobiniemi och rhabdomyolys har rapporterats under behandling med daptomycin (se även avsnitt Interaktioner, Biverkningar och Prekliniska uppgifter). I kliniska studier inträffade märkbara öknings av CK i plasma till >5 x övre normalgräns (ULN) utan muskelsymtom. Detta skedde oftare hos patienter behandlade med daptomycin (1,9 %) än hos dem som behandlades med jämförelseprodukter (0,5 %). Det rekommenderas därför att:

- CK i plasma mäts vid baseline och med regelbundna intervall (minst en gång i veckan) för alla patienter under behandlingen.
- CK bör mätas oftare (t.ex. varannan- eller tredje dag åtminstone under de första två veckorna av behandlingen) hos patienter med större risk för myopati. T.ex. patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min, se även avsnitt Dosering), inklusive de som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) och patienter som tar andra läkemedel kända för att vara associerade med myopati (t.ex. HMG-CoA reductashämmare, fibrater och ciklosporin).
- Det kan inte uteslutas att patienter, vars CK är högre än 5 gånger den övre normalgränsen vid baseline, kan ha större risk för ytterligare öknings under behandlingen med daptomycin. Detta ska tas i beaktande vid insättande av behandling med daptomycin och, om daptomycin administreras, ska dessa patienter kontrolleras oftare än en gång i veckan.

- Daptomycin bör inte administreras till patienter som tar andra läkemedel associerade med myopati om inte den förväntade nyttan anses överväga den potentiella risken.
- Patienter undersöks regelbundet under behandlingen beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati.
- CK-värdet kontrolleras varannan dag hos patienter som utvecklar oförklarlig muskelsmärta, -ömheter, -svaghet eller -kramp. Behandlingen med daptomycin ska sättas ut vid oförklarliga muskelsymtom om CK-värdet blir högre än 5 gånger den övre normalgränsen.

Perifer neuropati

Patienter som uppvisar tecken eller symtom som kan tyda på perifer neuropati under behandlingen med daptomycin ska undersökas och det bör övervägas om behandlingen med daptomycin ska sättas ut (se avsnitt Biverkningar och Prekliniska uppgifter).

Pediatrisk population

Barn under ett år ska inte ges daptomycin eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni har rapporterats hos patienter som fått daptomycin (se avsnitt Biverkningar). I de flesta rapporterade fallen associerade med daptomycin, fick patienterna feber, dyspné med hypoxisk respiratorisk insufficiens och diffusa lunginfiltrat eller organiserande pneumoni. Majoriteten av fallen inträffade efter mer än 2 veckor av behandling med daptomycin och förbättrades när daptomycin sattes ut och steroidterapi sattes in. Återkommande eosinofil pneumoni har rapporterats efter återinsättande av daptomycin. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får daptomycin bör snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t.ex. bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra läkemedel). Daptomycin bör sättas ut omedelbart och behandling med systemiska steroider bör när så är lämpligt sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har rapporterats under behandling med daptomycin. Svårt nedsatt njurfunktion kan i sig ge upphov till förhöjd halt av daptomycin vilket kan öka risken för att myopati uppstår (se ovan).

En justering av dosintervallet för daptomycin måste göras för vuxna patienter med kreatininclearance <30 ml/min (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik). Säkerheten och effekten för dosjustering har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras huvudsakligen på farmakokinetisk modelleringsdata. Daptomycin ska därför användas till dessa patienter endast om den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av daptomycin till patienter vars njurfunktion redan är nedsatt i någon mån (kreatininclearance <80 ml/min) innan behandlingen med daptomycin inleds. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se även avsnitt Farmakokinetik).

Dessutom rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktionen vid samtidig administrering av potentiellt nefrotoxiska medel oavsett patientens njurstatus vid baseline (se även avsnitt Interaktioner).

Doseringsregim för daptomycin till pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Obesitet

Hos överviktiga patienter med BMI (Body Mass Index) $>40 \text{ kg/m}^2$ men med kreatininclearance $>70 \text{ ml/min}$ var $AUC_{0-\infty}$ för daptomycin signifikant högre (medelvärde 42 % högre) än hos normalviktig matchad kontrollgrupp. Informationen om säkerhet och effekt av daptomycin hos mycket överviktiga patienter är begränsad och försiktighet rekommenderas därför. För närvarande saknas emellertid belägg för att dosreducering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Daptomycin undergår ringa eller ingen metabolism förmedlad av cytokrom P450 (CYP450). Det är osannolikt att daptomycin hämmar eller inducerar nedbrytning av läkemedel som metaboliseras av P450-systemet.

Interaktionsstudier för daptomycin har genomförts med aztreonam, tobramycin, warfarin och probenecid. Daptomycin gav ingen effekt på farmakokinetiken för warfarin eller probenecid och dessa läkemedel påverkade inte heller farmakokinetiken för daptomycin. Farmakokinetiken för daptomycin påverkades inte signifikant av aztreonam.

Små förändringar i farmakokinetiken för daptomycin och tobramycin observerades vid samtidig administrering av en intravenös infusion under 30 minuter med daptomycin 2 mg/kg, men dessa förändringar var inte statistiskt signifikanta. Det är okänt om interaktion föreligger mellan daptomycin och tobramycin vid godkända doser av daptomycin. Samtidig användning av daptomycin och tobramycin bör ske med försiktighet.

Erfarenheten av samtidig administrering av daptomycin och warfarin är begränsad. Studier har inte genomförts med daptomycin och andra antikoagulantia än warfarin. Hos patienter som får daptomycin och warfarin bör antikoagulant aktivitet monitoreras under de första dagarna efter att daptomycin satts in.

Erfarenheten är begränsad beträffande samtidig administrering av daptomycin med andra läkemedel som kan utlösa myopati (t.ex. HMG-reduktashämmare). Några fall av märkbar förhöjning av CK och fall av rabdomyolys har dock inträffat hos vuxna patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel samtidigt med daptomycin. Det rekommenderas att andra läkemedel associerade med myopati om möjligt sätts ut tillfälligt under behandlingen med daptomycin om inte nyttan med samtidig administrering väger upp riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska CK mätas oftare än en gång i veckan och patienterna ska följas noggrant beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati. Se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Prekliniska uppgifter.

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurfiltration och halten i plasma kan därför stiga vid samtidig administrering av läkemedel som minskar sådan filtration (t.ex. NSAID och COX-2-hämmare). Dessutom kan en farmakodynamisk interaktion förekomma under samtidig administrering på grund av additiva njureffekter. Försiktighet ska därför iakttas när daptomycin administreras samtidigt med ett annat läkemedel, som är känt för att reducera njurfiltrationen.

Vid uppföljningsstudier efter att produkten godkänts för försäljning har fall rapporterats av interaktioner mellan daptomycin och vissa reagens som används i analyser för PT/INR (protrombintid/internationell normaliserad kvot). Denna interaktion ledde till skenbar förlängning av PT och förhöjning av INR. Om oförklarliga onormala PT/INR-värden observeras hos patienter, som får daptomycin, ska eventuell

interaktion med laboratorieprovet *in vitro* beaktas. Risken att felaktiga resultat erhålls kan minimeras genom att prov för PT- eller INR-test tas vid tidpunkten för lägsta daptomycinkoncentration i plasma (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

För daptomycin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Daptomycin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt dvs. endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken.

Amning

I en human fallstudie administrerades daptomycin intravenöst i en dos av 500 mg/dag under 28 dagar till en ammande kvinna och på dag 27 insamlades prov av kvinnans bröstmjolk under en 24-timmarsperiod. Den högst uppmätta koncentrationen av daptomycin i bröstmjölken var 0,045 mikrog/ml, vilket är en låg koncentration. Till dess att mer erfarenhet finns, ska amning avbrytas då daptomycin administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga kliniska data på fertilitet finns tillgängligt för daptomycin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Inga studier har utförts med avseende på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På basis av rapporterade biverkningar av läkemedlet betraktas det som osannolikt att daptomycin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier behandlades 2 011 vuxna deltagare med daptomycin. I dessa studier erhöll 1 221 deltagare en daglig dos på 4 mg/kg, av vilka 1 108 var patienter och 113 friska frivilliga; 460 deltagare erhöll en daglig dos på 6 mg/kg, av vilka 304 var patienter och 156 friska frivilliga. I pediatrika studier behandlades 372 patienter med daptomycin, av vilka 61 erhöll en engångsdos och 311 erhöll en terapeutisk regim för cSSTI eller SAB (dagliga doser varierande från 4 mg/kg till 12 mg/kg). Biverkningar (vilka ansvarig prövare i studien bedömde som möjligtvis, sannolikt eller definitivt relaterade till läkemedlet) observerades i liknande frekvens för daptomycin som för jämförelseprodukter.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna (frekvens vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) är:

Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion, anemi, ångest, sömnlöshet, yrsel, huvudvärk, hypertension, hypotension, gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad, onormala leverfunktionstester (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfatas (ALP)), hudutslag, pruritus, smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) i serum, reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni.

Mindre frekvent rapporterade, men mer allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner, eosinofil pneumoni (vilket emellanåt yttrar sig som organiserande pneumoni), läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem och rabdomyolys.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar rapporterades under behandling och uppföljningsperiod med följande frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter godkännande för försäljning

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i>	Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion
	<i>Mindre vanliga:</i>	Fungemi
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -associerad diarré**
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga:</i>	Anemi
	<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR), leukocytos
	<i>Sällsynta:</i>	Förlängd protrombintid (PT)
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Trombocytopeni
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Överkänslighet**, nämnd i enstaka spontana rapporter, omfattade men var inte begränsad till angioödem, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), pulmonär eosinofili, vesikobullösa utslag som påverkar slemhinnor och känsla av orofarynx, geal svullnad, anafylaxi**, infusionsreaktioner omfattande följande symtom: takykardi, väsande andning, pyrexia, rigor, systemisk rodnad, vertigo, synkope och metallsmak
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Anafylaxi**
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Infusionsreaktioner omfattande följande symtom: takykardi, väsande andning, pyrexia, rigor, systemisk rodnad, vertigo, synkope och metallsmak
Metabolism och nutrition	<i>Mindre vanliga:</i>	Minskad aptit, hyperglykemi, elektrolytobalans

Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i>	Ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i>	Yrsel, huvudvärk
	<i>Mindre vanliga:</i>	Parestesi, smakrubbningar, tremor, ögonirritation
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Perifer neuropati**
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i>	Vertigo
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Supraventrikulär takykardi, extrasystole
Blodkärl	<i>Vanliga:</i>	Hypertension, hypotension
	<i>Mindre vanliga:</i>	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Eosinofil pneumoni ^{1,**} , hosta
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i>	Gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad
	<i>Mindre vanliga:</i>	Dyspepsi, glossit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i>	Onormala leverfunktionstester ² (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat (ALP))
	<i>Sällsynta:</i>	Gulsot
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i>	Hudutslag, pruritus
	<i>Mindre vanliga:</i>	Urticaria
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Akut generaliserad exantematös pustulos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i>	Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) ² i serum
	<i>Mindre vanliga:</i>	Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, atralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum, muskelkramper
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Rabdomyolys ^{3,**}
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i>	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt och njurinsufficiens, förhöjt serumkreatinin
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga:</i>	Vaginit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i>	Reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni
	<i>Mindre vanliga:</i>	Trötthet, smärta

* Baserat på rapporter efter marknadsföring. Eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna en tillförlitlig frekvens, och kategoriseras därför som ingen känd frekvens.

** Se avsnitt Varningar och försiktighet.

¹ Den exakta incidensen av eosinofil pneumoni associerad med daptomycin är okänd, då rapporteringsfrekvensen av spontana rapporter idag är mycket låg (<1/10 000).

² I vissa fall av myopati med förhöjt CK och muskelsymtom uppvisade patienterna även förhöjda transaminaser. Dessa transaminasökningar var sannolikt relaterade till skelettmuskeleffekterna. De flesta transaminasökningar var av toxicitetsgrad 1–3 och gick tillbaka när behandlingen sattes ut.

³ När klinisk information om patienterna blev tillgänglig för bedömning, fastställdes att ca 50 % av fallen inträffade hos patienter med nedsatt njurfunktion sedan tidigare eller patienter som samtidigt behandlades med läkemedel kända för att ge upphov till rabdomyolys.

Säkerhetsdata avseende administrering av daptomycin som en 2 minuter lång intravenös injektion har erhållits från två farmakokinetiska studier på vuxna friska frivilliga. Dessa studieresultat visar att bägge administreringssätten av daptomycin, 2 minuter lång intravenös injektion respektive 30 minuter lång intravenös infusion, har en jämförbar säkerhets- och tolerabilitetsprofil. Ingen relevant skillnad förelåg vad gäller lokal tolerabilitet eller biverkningstyp/biverkningsfrekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I fall av överdosering rekommenderas stödbehandling. Daptomycin utsöndras långsamt ur kroppen genom hemodialys (ca. 15 % av den administrerade dosen elimineras på 4 timmar) eller genom peritonealdialys (ca. 11 % av den administrerade dosen elimineras på 48 timmar).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Daptomycin är en cyklisk, naturlig lipopeptid som är aktiv endast mot grampositiva bakterier. Verkningsmekanismen omfattar bindning (i närvaro av kalciumjoner) till bakteriemembran hos både växande och stationära celler, vilket orsakar depolarisering och leder till snabb inhibition av protein-, DNA- och RNA-syntes. Resultatet är bakteriedöd med försumbar celllys.

PK/PD-förhållande

Daptomycin uppvisar snabb, koncentrationsberoende, baktericid aktivitet mot grampositiva organismer *in vitro* och i djurmodeller *in vivo*. I djurmodeller korrelerar AUC/MIC och C_{max}/MIC med effekt och predikterad bakteriedöd *in vivo* vid engångsdoser motsvarande humana vuxendoser om 4 mg/kg och 6 mg/kg en gång dagligen.

Resistensmekanismer

Stammar med nedsatt känslighet för daptomycin har rapporterats, speciellt under behandling av patienter med svårbehandlade infektioner och/eller efter långvarig administrering. Behandlingssvikt har särskilt rapporterats hos patienter med infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inklusive bakteriemiska patienter, och har under behandling associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin.

Resistensmekanismerna för daptomycin är inte helt kända.

Brytpunkter

Brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) för stafylokocker och streptokocker (utom *S. pneumoniae*) är Känslig ≤ 1 mg/l och Resistent > 1 mg/l.

Känslighet

Resistensens utbredning kan variera geografiskt och tidsmässigt för vissa arter och det är önskvärt att ha lokal information till hands i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expert rådfrågas om prevalensen av lokal resistens är sådan att medlets nytta är ifrågasatt för åtminstone vissa infektionstyper.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulansnegativa stafylokocker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Grupp G streptokocker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Naturligt resistenta organismer
Gramnegativa organismer

* Anger arter mot vilka det anses att aktivitet har visats i kliniska studier i tillfredsställande utsträckning.

Klinisk effekt hos vuxna

I två kliniska studier på vuxna av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner uppfyllde 36 % av patienterna, som behandlades med daptomycin, kriterierna för systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS). Den vanligaste typen av behandlad infektion var sårinfektion (38 % av patienterna) medan 21 % hade större abscesser. Dessa begränsningar hos den behandlade patientpopulationen ska beaktas när beslut fattas om daptomycin ska användas.

I en randomiserad, kontrollerad öppen studie på 235 vuxna patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (dvs. minst en positiv blododling av *Staphylococcus aureus* innan erhållen första dos) uppfyllde 19 av de 120 patienterna behandlade med daptomycin kriteriet för RIE. Av dessa 19 patienter var 11 infekterade med meticillinkänslig och 8 med meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Frekvensen lyckade behandlingar patienter med RIE presenteras i tabellen nedan.

Population	Daptomycin	Jämförelseprodukt	Skillnad i lyckad behandling
	n/N (%)	n/N (%)	Frekvens (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)

Behandlingssvikt på grund av recidiv eller ihållande *Staphylococcus aureus*-infektioner observerades hos 19/120 (15,8 %) av patienterna behandlade med daptomycin, 9/53 (16,7 %) av patienterna behandlade med vankomycin och 2/62 (3,2 %) av patienterna behandlade med ett semisyntetiskt anti-stafylokockpenicillin. Bland dessa sviktande patienter var sex patienter behandlade med daptomycin och en patient behandlad med vankomycin infekterade med *Staphylococcus aureus* som utvecklade förhöjda MIC-värden av daptomycin under eller efter behandling (se "Resistensmekanismer" ovan). De flesta patienter som sviktade på grund av ihållande eller recidiverande *Staphylococcus aureus* infektioner hade djupt liggande infektioner och erhöll inte nödvändigt kirurgiskt ingrepp.

Klinisk effekt hos pediatrika patienter

Säkerhet och effekt för daptomycin studerades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år (studie DAP PEDS-07-03) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Patienterna inkluderades stegvis i väldefinierade åldersgrupper och gavs åldersberoende doser en gång dagligen i upp till 14 dagar enligt följande:

- Åldersgrupp 1 (n=113): 12 till 17 år behandlades med daptomycin med dosen 5 mg/kg eller med standardbehandling (jämförelseprodukt);
- Åldersgrupp 2 (n=113): 7 till 11 år - behandlades med daptomycin med dosen 7 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 3 (n=125): 2 till 6 år - behandlades med daptomycin med dosen 9 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 4 (n=45): 1 till <2 år - behandlades med daptomycin med dosen 10 mg/kg eller med standardbehandling.

Den primära målsättningen med studien DAP-PEDS-07-03 var att utvärdera säkerheten med behandlingen. Sekundära mål inkluderade en bedömning av effekten av åldersberoende doser av intravenöst daptomycin i jämförelse med standardbehandling. Det viktigaste effektmåttet var det sponsordefinierade utfallet vid tillfället för klinisk bedömning (test-of-cure, TOC), som definierades av en blindad medicinsk expert. Totalt 389 patienter behandlades i studien, av vilka 256 patienter fick daptomycin och 133 patienter fick standardbehandling. I samtliga populationer var frekvensen kliniskt lyckade behandlingar jämförbara mellan daptomycin och standardbehandlingen, vilket stöder den primära effektanalysen i ITT-populationen.

Sammanfattning av sponsordefinierat utfall vid tillfället för klinisk bedömning (TOC):

	Kliniskt lyckad behandling vid pediatrik cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	Jämförelseprodukt n/N (%)	% skillnad
Intent-to-treat (ITT)	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifierad intent-to-treat	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Kliniskt utvärderingsbara	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	−1,5
Mikrobiologiskt utvärderingsbara (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	−1,8

Det sammantagna behandlingssvaret var också jämförbart mellan grupperna som fått daptomycin respektive standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA, MSSA och *Streptococcus pyogenes* (se tabellen nedan; i den mikrobiologiskt utvärderingsbara populationen (ME)); frekvensen av de som svarat på behandlingen var >94 % i båda behandlingsarmarna vid dessa gemensamma patogener.

Sammanfattning av det sammantagna behandlingssvaret efter typ av patogen vid baseline (ME-populationen):

Patogen	Total frekvens lyckade behandlingar ^a mot pediatrik cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Jämförelseprodukt
Meticillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Methicillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Patienter som uppnått klinisk lyckad behandling (kliniskt svar "utläkt" eller "förbättrad") och mikrobiologisk lyckad behandling (patogen-nivårespons "eradikerad" eller "förmodat eradikerad") är klassificerade som sammantaget lyckade behandlingar.

Säkerheten och effekten av daptomycin utvärderades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år (studien DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriemi orsakad av *Staphylococcus aureus*. Patienterna blev randomiserade i förhållandet 2:1 till åldersgrupper och erhöll åldersbaserade doser en gång dagligen i upp till 42 dagar på följande vis:

- Åldersgrupp 1 (n = 21): 12 till 17 år behandlades med daptomycin med dosen 7 mg/kg eller med standardbehandling (jämförelseprodukt);
- Åldersgrupp 2 (n = 28): 7 till 11 år behandlades med daptomycin med dosen 9 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 3 (n = 32): 1 till 6 år behandlades med daptomycin med dosen 12 mg/kg eller med standardbehandling

Den primära målsättningen med studien DAP-PEDBAC-11-02 var att utvärdera säkerheten med intravenös daptomycin jämfört med standardbehandling med antibiotika. Sekundära mål inkluderade: kliniskt utfall baserat på den blindade utvärderarens bedömning av kliniskt svar (lyckad behandling [utläkt, förbättrad], misslyckad behandling eller icke utvärderingsbar behandling) vid besöket för TOC samt mikrobiologiskt svar (lyckad behandling, misslyckad behandling eller icke utvärderingsbar behandling) baserat på utvärdering av baseline infektiös patogen vid TOC.

Totalt 81 patienter behandlades i studien, av vilka 55 patienter fick daptomycin och 26 patienter fick standardbehandling. Inga patienter i åldern 1 till <2 år inkluderades i studien. I samtliga populationer var frekvensen kliniskt lyckade behandlingar jämförbara mellan grupperna som fick daptomycin och standardbehandling.

Sammanfattning av det kliniska utfallet vid TOC (definierat av blindad utvärderare):

	Kliniskt lyckad behandling vid pediatrik SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Jämförelseprodukt n/N (%)	% skillnad
Modifierad intent-to-treat (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %

Mikrobiologiskt modifierad intent-to-treat (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Kliniskt utvärderingsbara	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Det mikrobiologiska utfallet vid TOC för behandlingsgrupperna som fick daptomycin och standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA och MSSA presenteras i tabellen nedan (mMITT-population).

Patogen	Frekvens lyckad mikrobiell behandling vid pediatrik SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Jämförelseprodukt
Meticillinkänslig <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för daptomycin är generellt linjär och oberoende av tid vid doser om 4 till 12 mg/kg administrerat som en daglig engångsdos via en 30 minuter lång intravenös infusion i upp till 14 dagar till vuxna friska frivilliga. Steady-state-koncentrationer uppnås vid den tredje dagliga dosen.

Daptomycin uppvisar dosproportionell farmakokinetik i det godkända terapeutiska dosintervallet 4 till 6 mg/kg även efter administrering av en 2 minuter lång intravenös injektion. En jämförbar exponering (AUC och C_{max}) kunde visas hos friska vuxna efter administrering av daptomycin som en 30 minuter lång intravenös infusion eller en 2 minuter lång intravenös injektion.

Djurstudier har visat att daptomycin inte absorberas i signifikant utsträckning efter oral administrering.

Distribution

Distributionsvolymen av daptomycin vid steady-state var ca 0,1 l/kg hos friska, vuxna försökspersoner oberoende av dos. Studier av distributionen i vävnad hos råttor visade att daptomycin endast minimalt förefaller penetrera blod-hjärnbarriären och placentabarriären både efter engångsdos och upprepade doser.

Daptomycin binds reversibelt till humana plasmaproteiner oberoende av koncentration. Hos vuxna friska frivilliga och vuxna patienter behandlade med daptomycin var proteinbindningen i genomsnitt omkring 90 % inklusive hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Metabolism

I studier *in vitro* metaboliserades daptomycin inte av humana levermikrosomer. Studier *in vitro* med humana hepatocyter indikerar att daptomycin inte hämmar eller inducerar aktivitet hos följande humana cytokrom P450-isoformer: (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4). Det är osannolikt att daptomycin hämmar eller inducerar nedbrytningen av läkemedel som metaboliseras av P450-systemet.

Efter infusion av ¹⁴C-daptomycin hos friska vuxna, var radioaktiviteten i plasma likvärdig med koncentrationen som uppmättes i mikrobiologisk analys. Inaktiva metaboliter observerades i urin, bestämt som skillnaden i de totala radioaktiva koncentrationerna och de mikrobiologiskt aktiva koncentrationerna. I en separat studie upptäcktes inga metaboliter i plasma, dock detekterades mindre mängder av tre oxidativa metaboliter och en oidentifierad förening i urin. Plats för metabolism har inte identifierats.

Eliminering

Daptomycin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Samtidig administrering av probenecid och daptomycin har ingen effekt på farmakokinetiken för daptomycin hos människa. Detta tyder på minimal eller ingen aktiv tubulär utsöndring av daptomycin.

Efter intravenös administrering är plasmaclearance av daptomycin cirka 7 till 9 ml/h/kg och njurclearance är 4 till 7 ml/h/kg.

Vid en massbalansstudie med radioaktivt märkt substans återfanns 78 % av den administrerade dosen med avseende på total radioaktivitet i urin, medan oförändrat daptomycin i urinen var cirka 50 % av dosen. Omkring 5 % av administrerat radioaktivt märkt substans utsöndrades i feces.

Särskilda populationer

Äldre

Efter administrering av en intravenös engångsdos av daptomycin på 4 mg/kg under en 30 minuter lång period var genomsnittligt totalclearance av daptomycin ca 35 % lägre och genomsnittligt $AUC_{0-\infty}$ var ca 58 % högre hos äldre försökspersoner (≥ 75 år) jämfört med hos friska, yngre försökspersoner (18–30 år). Det var ingen skillnad i C_{max} . Skillnaderna observerades troligen till följd av sådan försämring av njurfunktionen som normalt ses hos äldre patienter.

Det krävs ingen dosjustering enbart efter ålder. Patientens njurstatus ska dock bedömas och dosen minskas vid tecken på svårt nedsatt njurfunktion.

Barn och ungdomar (1 till 17 år)

Farmakokinetiken för daptomycin hos pediatrika patienter utvärderades i en farmakokinetisk studie baserad på 3 engångsdoser. Efter administrering av en engångsdos om 4 mg/kg av daptomycin var totalclearance, normaliserat för vikt och halveringstid för daptomycin hos ungdomar (12–17 års ålder) med grampositiv infektion, likvärdig den för vuxna. Efter administrering av en engångsdos om 4 mg/kg av daptomycin var totalclearance för daptomycin hos barn i 7–11 års ålder med grampositiv infektion högre än hos ungdomar medan halveringstiden var kortare. Efter administrering av en engångsdos om 4, 8 eller 10 mg/kg av daptomycin var totalclearance och halveringstid för daptomycin hos barn i 2–6 års ålder likvärdig vid de olika doseringarna; totalclearance var högre och halveringstiden var kortare än hos ungdomar. Efter administrering av en engångsdos om 6 mg/kg av daptomycin var clearance och halveringstid för daptomycin hos barn i åldern 13–24 månader likvärdig den för barn i 2–6 års ålder som erhållit en engångsdos om 4–10 mg/kg. Resultaten från dessa studier visar att, oavsett dosering, är exponeringen (AUC) hos pediatrika patienter i allmänhet lägre än hos vuxna vid jämförbara doser.

Pediatrika patienter med cSSTI

En fas 4-studie (DAP-PEDS-07-03) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik för daptomycin hos pediatrika patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 2. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i cSSTI-studien med vuxna (efter administrering av 4 mg/kg en gång dagligen till vuxna).

Tabell 2 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatrika patienter med cSSTI (1 till 17 års ålder) i studien DAP-PEDS-07-03

	12–17 år	7–11 år	2–6 år	1 till <2 år
--	----------	---------	--------	--------------

Åldersintervall	(N = 6)	(N = 2) ^a	(N = 7)	(N = 30) ^b
Dos Infusionstid	5 mg/kg 30 minuter	7 mg/kg 30 minuter	9 mg/kg 60 minuter	10 mg/kg 60 minuter
AUC _{0-24 h} (µg×h/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
Apparent t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/vikt (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med icke-kompartiment analys

^a Individuella värden rapporterades eftersom endast två patienter i den här åldersgruppen lämnade prov som behövdes för den farmakokinetiska analysen; AUC; apparent t_{1/2} och CL/vikt kunde endast bestämmas för en av de två patienterna.

^b Farmakokinetisk analys utförd på den poolade farmakokinetiska profilen med genomsnittliga koncentrationer från patienter vid varje tidpunkt

Pediatriska patienter med SAB

En fas 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av daptomycin hos pediatriska patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med SAB. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 3. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i SAB-studien med vuxna (efter administrering av 6 mg/kg en gång dagligen till vuxna).

Tabell 3 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatriska patienter med SAB (1 till 17 års ålder) i studien DAP-PEDBAC-11-02

Åldersintervall	12-17 år (N = 13)	7-11 år (N = 19)	1-6 år (N = 19)*
Dos Infusionstid	7 mg/kg 30 minuter	9 mg/kg 30 minuter	12 mg/kg 60 minuter
AUC _{0-24 h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Apparent t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vikt (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med hjälp av ett modellbaserat tillvägagångssätt med ett begränsat antal insamlade farmakokinetiska prover från enskilda patienter i studien.

* Medelvärde (standardavvikelse) beräknat för patienter i åldern 2 till 6 år, eftersom inga patienter i åldern 1 till <2 år inkluderades i studien. Simulering med hjälp av en populationsfarmakokinetisk modell visade att AUC_{ss} (arean under koncentration-tidskurvan vid steady state) för daptomycin hos pediatriska patienter i åldern 1 till <2 år som fått 12 mg/kg en gång dagligen var jämförbar med AUC_{ss} hos vuxna patienter som fått 6 mg/kg en gång dagligen.

Obesitet

I jämförelse med normalviktiga personer var systemisk exponering för daptomycin, uppmätt som AUC, ca 28 % högre hos måttligt överviktiga personer (BMI 25–40 kg/m²) och 42 % högre hos mycket överviktiga personer (BMI >40 kg/m²). Dos Anpassning betraktas dock inte som nödvändig baserat enbart på obesitet.

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för daptomycin har observerats.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en engångsdos daptomycin om 4 mg/kg eller 6 mg/kg intravenöst under en 30 minuter lång period, till vuxna med olika grad av nedsatt njurfunktion, minskade totalclearance (CL) av daptomycin medan systemisk exponering (AUC) ökade med minskande njurfunktion (kreatininclearance).

Baserat på farmakokinetiska data och modellering var AUC för daptomycin under den första dagen efter administrering av en dos på 6 mg/kg till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) 2 gånger högre än den som observerats hos vuxna patienter med normal njurfunktion och som erhöll samma dos. På den andra dagen efter administrering av en dos på 6 mg/kg till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) var AUC för daptomycin ungefär 1,3 gånger högre än den som observerats efter en andra dos på 6 mg/kg till vuxna patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas därför att vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) får daptomycin en gång var 48:e timme i en dos rekommenderad för den typ av infektion som behandlas (se avsnitt Dosering).

Doseringsregimen för Daptomycin Reddy hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för daptomycin förändras inte hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B vid nedsatt leverfunktion) i jämförelse med friska frivilliga av samma kön, ålder och vikt efter en engångsdos på 4 mg/kg. Dosen behöver därför inte anpassas vid administrering av daptomycin till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) har inte utvärderats.

Prekliniska uppgifter

Administrering av daptomycin med minimala till lindriga degenerativa/regenerativa förändringar i skelettmuskulatur hos råttor och hund. De mikroskopiska förändringarna i skelettmuskulaturen var minimala (ungefär 0,05 % av myofibrerna var påverkade) och vid de högre doserna åtföljdes de av förhöjt CK. Ingen fibros eller rhabdomyolys observerades. Alla muskeleffekter, inklusive mikroskopiska förändringar, var helt reversibla inom 1–3 månader efter behandlingens slut beroende på studiens längd. Inga funktionella eller patologiska förändringar observerades i glatt muskulatur eller hjärtmuskulatur.

Den lägsta nivån för observerbar effekt (LOEL) för myopati hos råttor och hund inträffade vid exponering vid 0,8 till 2,3 gånger den humana behandlingsdosen 6 mg/kg (30 minuter lång intravenös infusion) hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom farmakokinetiken (se avsnitt Farmakokinetik) är jämförbar är säkerhetsmarginalerna för de båda administreringssätten mycket likartade.

En studie på hundar visade att myopati i skelettmuskulatur reducerades vid administrering en gång dagligen jämfört med uppdelad dosering med samma totala dagliga dos, vilket antyder att de myopatiska effekterna hos djur främst var relaterade till tid mellan doser.

Effekter på perifera nerver observerades vid högre doser än dem som associeras med effekter på skelettmuskulatur hos fullvuxna råttor och hundar och var huvudsakligen relaterade till $C_{\max}$ i plasma.

Förändringar i perifera nerver kännetecknades av minimal till lätt axonal degeneration och åtföljdes ofta av funktionsförändringar. Både de mikroskopiska och funktionella effekterna hade helt försvunnit inom 6 månader efter behandlingens slut. Säkerhetsmarginalen för perifer nervpåverkan hos råttor och hundar är 8 respektive 6, gånger baserat på jämförelse av $C_{\max}$ värden för icke-observerbara oönskade effekter (NOAEL) med det $C_{\max}$ som åstadkoms vid dosering med dosen 6 mg/kg som en 30 minuter lång intravenös infusion en gång dagligen till patienter med normal njurfunktion.

Resultaten från *in vitro*- och ett antal *in vivo*-studier, med målsättning att undersöka mekanismen för muskeltotoxicitet av daptomycin, tyder på att plasmamembranet på differentierade, spontant kontraherande muskelceller är angreppspunkten för toxicitet. Den specifika komponent på cellytan som är det direkta målet har inte identifierats. Mitokondriell förlust/skada observerades också, men vilken roll eller betydelse detta har för patofysiologin är emellertid okänd. Detta fynd var inte associerat med några effekter på muskelkontraktion.

Juvenila hundar, i motsats till fullvuxna hundar, tycks vara känsligare för skador på perifera nerver än på skelettmuskulatur. Juvenila hundar utvecklade skador på perifera nerver och spinalnerv vid lägre doser än de som associeras med toxicitet i skelettmuskulatur.

Hos neonatala hundar orsakade daptomycin uttalade kliniska tecken på muskelryckningar samt försämrad funktion och muskelstelhet i extremiteterna, vilket resulterade i minskad kroppsvikt och nedsatt allmäntillstånd vid doser ≥ 50 mg/kg/dag. Detta föranledde att behandlingen sattes ut tidigt i de grupper som erhöll dessa doser. Vid lägre dosnivåer (25 mg/kg/dag) observerades milda och reversibla kliniska tecken på muskelryckningar samt ett fall av muskelstelhet utan någon påverkan på kroppsvikten. Det förelåg ingen histopatologisk korrelation i vävnad i det perifera och centrala nervsystemet eller i skelettmuskulaturen vid någon dosnivå, och mekanismen och klinisk relevans för dessa negativa kliniska fynd är därmed okända.

Reproduktionstoxikologiska prov visade inga tecken på effekter på fertilitet, embryonal utveckling och/eller fosterutveckling eller postnatal utveckling. Daptomycin kan emellertid passera placenta hos dräktig råtta (se avsnitt Farmakokinetik). Utsöndring av daptomycin i mjölk hos digivande djur har inte studerats.

Långtidsstudier av carcinogenicitet har inte utförts på gnagare. Daptomycin befanns inte vara mutagen eller klastogen i en serie tester av genotoxicitet *in vivo* och *in vitro*.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Daptomycin Reddy 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 7 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Daptomycin Reddy 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 10 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

Blandbarhet

Daptomycin Reddy är inte fysikaliskt eller kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för daptomycin är framtagen av företaget MSD för Cubicin®

Miljörisk: Användning av daptomycin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Daptomycin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Daptomycin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0008 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 6 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Reference III):

EC₅₀ 72h = 93 mg/L (growth rate)

NOEC 72h = 6.3 mg/L

Blue-Green Algae (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Reference IV):

EC₅₀ 72h = 110 mg/L (growth rate)

NOEC 72h = 6.5 mg/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna) (OECD 211) (Ref V):

Chronic toxicity

NOEC 21d = 5.9 mg/L (reproduction)

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas) (OECD 210) (Ref VI):

Chronic toxicity

NOEC 32d = 5.1 mg/L

No effects noted for any endpoint (hatching, survival, growth)

PNEC = 510 µg/L (5.1 mg/L/ 10 based on the most sensitive NOEC for the fathead minnow and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0008/510 = 1.6E-06, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of daptomycin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation studies

Biodegradation in Activated Sludge

71% to CO₂ in 28 days (OECD 301B) (Ref. VII)

The mean cumulative net percent CO₂ evolved (percent biodegradation) from the aqueous test medium fortified with daptomycin at 10 mg C/L was 10.48% on day 7 (start of 10-day window), 43.77% on day 19, and 71.27% on day 28.

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. VIII):

DT₅₀ (total system) = 15.3 to 16.4 days

The rate and route of transformation of [¹⁴C]daptomycin was studied in two US aquatic sediment systems: Taunton River and Weweantic River test systems. Test systems consisted of 50 g sediment (dry weight equivalent) aliquots, which were flooded with 150 mL of corresponding overlying water, connected to volatile trapping solutions, and incubated under aerobic conditions in the dark at 20 ± 2 °C. [¹⁴C]Daptomycin was applied to the water layer at a nominal concentration of 1.0 µg/mL.

Water/sediment samples were analyzed at 0, 3, 14, 28, 56, and 101 days of incubation. Sediment samples were extracted once with approximately 150 mL of 4/1 acetonitrile/0.1M hydrochloric acid in purified reagent water (v/v), transferred to a Nalgene bottle, placed on a shaker table at approximately 200 rpm for 10 minutes, and then centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes. The sediment extracts were decanted, the volume recorded, transferred to a Nalgene bottle, and analyzed by LSC. The extraction procedure was repeated up to two more times for each sampling interval using 4/1 acetonitrile/0.1 M hydrochloric acid in purified reagent water (v/v) for a total of three extractions. The extracts were then combined and analyzed by liquid scintillation counting (LSC) and high-performance liquid chromatography with radiometric detection (HPLC-RAM) for determination and profiling of extracted residues. Following combustion analysis, representative post-extraction solids (PES) samples were further extracted by placing approximately 20 g of each PES sample into a Whatman cellulose thimble in a Soxhlet extraction apparatus and adding approximately 300 mL of 4/1 acetonitrile/0.1M hydrochloric acid in purified reagent water (v/v), following overnight heating, the sample was allowed to cool and the thimbles were rinsed with approximately 15 mL of 4/1 acetonitrile/0.1M hydrochloric acid in purified reagent water (v/v). The volume was measured and the extract was analyzed by LSC. The volatile trapping solutions were analyzed by LSC for determination of ¹⁴CO₂ and volatile organics. Non-extractable residues in representative PES samples were additionally characterized by Soxhlet extraction and organic matter fractionation. Representative volatile trapping solutions were additionally characterized by barium chloride precipitation to confirm the presence of ¹⁴CO₂.

Average material balance ranged from 89.3 to 108% applied radioactivity (AR) over the course of the study for both the Taunton River and Weweantic River test systems (see Protocol Deviation).

Significant ultimate biodegradation of [^{14}C]daptomycin was observed with evolution of $^{14}\text{CO}_2$ reaching an average maximum at day 101 of 48.9% AR for the Taunton River test samples and 52.1% AR for the Weweantic River test samples. Negligible amounts of radioactivity were observed in the ethylene glycol trapping solutions for both test systems.

The rate of transformation of [^{14}C]daptomycin was determined using non-linear kinetics following FOCUS Kinetics guidelines calculated using Computer Assisted Kinetic Evaluation (CAKE) software. The results of the single first-order (SFO) model for the experimental data at 20 °C are summarized in the table below.

Parameter	Aqueous Layer	Sediment Extracts	Total System
Test System	Taunton River		
χ^2 error (%)	15.1	14	10.5
r^2	0.9725	0.8458	0.9764
k (day $^{-1}$)	0.1011	0.01737	0.04531
DT ₅₀ (day)	6.86	39.9	15.3
DT ₉₀ (day)	22.8	133*	50.8
Test System	Weweantic River		
χ^2 error (%)	24.8	11.2	19.5
r^2	0.965	0.9119	0.8956
k (day $^{-1}$)	0.1781	0.01641	0.04221
DT ₅₀ (day)	3.89	42.2	16.4
DT ₉₀ (day)	12.9	140*	54.6

* Values are extrapolated beyond the incubation period of this study.

No major transformation products of [^{14}C]daptomycin (>10% AR or >5% AR in two consecutive intervals) were observed in either test system. Several minor transformation products were observed in both the aqueous layer and sediment extracts for both test systems, and were not investigated further.

Justification of chosen degradation phrase:

Since half-life < 32 days for total system, daptomycin is degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. IX):

Log K_{ow} < -2 at pH 7

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log K_{ow} < 4, daptomycin has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2022 (data 2021)".

- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- III. Smithers Viscient, 2018. "Daptomycin - 72-Hour Toxicity Test with the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*", Report No.359.7039, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 24 August 2018.
- IV. Smithers Viscient, 2018. "Daptomycin - 72-Hour Toxicity Test with the Freshwater Cyanobacterium, *Anabaena flos-aquae*", Report No.359.7040, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 31 August 2018.
- V. Smithers Viscient, 2018. "Daptomycin - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas (*Daphnia magna*) Under Static-Renewal Conditions", Report No.359.7070, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 21 September 2018.
- VI. Smithers Viscient, 2018. "Daptomycin - Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*)", Report No.359.7069, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 3 December 2018.
- VII. Smithers Viscient, 2018. "Daptomycin - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO2 Evolution Test)", Report No.359.7041, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 29 January 2018.
- VIII. Smithers Viscient, 2019. "14C Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems", Report No.359.7068, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 2 May 2019.
- IX. Smithers Viscient, 2019. "Daptomycin - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Shake-Flask Method Following OECD Guideline 107", Report No.359.7043, Smithers Viscient Labs, Wareham, MA, 16 January 2019.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Efter beredning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan har visats för 12 timmar vid 25 °C och upp till 48 timmar vid 2-8 °C. Kemisk och fysikalisk stabilitet för den utspädda lösningen i infusionspåsar har fastställts till 12 timmar vid 25 °C eller 24 timmar vid 2-8 °C.

För en 30 minuter lång intravenös infusion ska den totala förvaringstiden (rekonstituerad lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse) vid 25 °C inte överskrida 12 timmar (eller 24 timmar vid 2-8 °C).

För en 2 minuter lång intravenös injektion ska förvaringstiden för den rekonstituerade lösningen i injektionsflaska vid 25 °C inte överskrida 12 timmar (eller 48 timmar vid 2-8 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Produkten innehåller inga konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte rekonstituering/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution samt efter rekonstitution och spädning finns ovan.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Till vuxna kan daptomycin administreras intravenöst som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Daptomycin ska inte administreras som en 2 minuter lång injektion till pediatrika patienter. Pediatrika patienter i åldern 7 till 17 år ska ges daptomycin som en infusion under 30 minuter. Hos pediatrika patienter som är yngre än 7 år, och som ges en dos om 9–12 mg/kg, ska daptomycin administreras under 60 minuter (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik). Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Daptomycin Reddy givet som en 30 eller 60 minuter lång intravenös infusion

En koncentration om 50 mg/ml av Daptomycin Reddy 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

En koncentration om 50 mg/ml av Daptomycin Reddy 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Den frystorkade produkten tar cirka 15 minuter att lösa upp. Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

Daptomycin Reddy 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Reddy som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering eller spädning av frystorkat Daptomycin Reddy.

För rekonstituering:

1. Ta av snäpplocket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Reddy kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (normal volym 50 ml).

För spädning:

1. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en ny steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter genom att vända injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att den lösning som krävs dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
2. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
3. Överför den önskade rekonstituerade dosen till 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt Dosering.

Daptomycin Reddy 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Reddy som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering eller spädning av frystorkat Daptomycin Reddy.

För rekonstituering:

1. Ta av snäpplocket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Reddy kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (normal volym 50 ml).

För spädning:

1. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en ny steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter genom att vända injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att önskad mängd lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
2. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
3. Överför den önskade rekonstituerade dosen till 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt Dosering.

Följande har visats vara kompatibla vid tillsats till infusionslösningar som innehåller Daptomycin Reddy: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin och lidokain.

Daptomycin Reddy som en 2 minuter lång intravenös injektion (endast vuxna patienter)

Använd inte vatten för rekonstituering av Daptomycin Reddy för intravenös injektion. Daptomycin Reddy ska enbart rekonstitueras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Reddy 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Reddy 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Den frystorkade produkten tar cirka 15 minuter att lösa upp. Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

Daptomycin Reddy 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Reddy som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Reddy.

1. Ta av snäpplocket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Reddy kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt Dosering.

Daptomycin Reddy 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Reddy som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Reddy.

1. Ta av snäpplocket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål

som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.

2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Reddy kan variera i färg från svagt gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt Dosering.

Injektionsflaskor med Daptomycin Reddy är endast avsedda för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter rekonstituering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Svagt gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 350 mg Svagt gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver.

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 500 mg Svagt gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver.