

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cubicin 350 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Svagt gul till ljus brun frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cubicin är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Vuxna och pediatrika patienter (1-17 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 man beslutar om daptomycin ska användas. Beslutet ska vara baserat på råd från expert. Se avsnitt 4.4 och 5.1.
- Vuxna patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB) i samband med RIE eller cSSTI.

Daptomycin är aktivt endast mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks, skall Cubicin administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

I kliniska studier på patienter gavs daptomycin som en 30-minuters infusion. Klinisk erfarenhet av administrering av daptomycin som en 2-minuters injektion saknas. Detta administreringsätt har enbart studerats på friska frivilliga. Jämfört med samma dos av daptomycin givet som en 30-minuters intravenös infusion sågs däremot inga kliniskt viktiga skillnader avseende farmakokinetik eller säkerhetsprofil (se även avsnitt 4.8 och 5.2).

Dosering

Vuxna

- cSSTI utan samtidig *Staphylococcus aureus*-bakteriemi: Cubicin 4 mg/kg administreras en gång var 24:e timme i 7-14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt 5.1).
- cSSTI med samtidig *Staphylococcus aureus*-bakteriemi: Cubicin 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 hur man uppfattar risken för komplikationer hos den individuella patienten.

- Känd eller misstänkt högersidig infektiös endokardit orsakad av *Staphylococcus aureus*: Cubicin 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.

Cubicin administreras intravenöst i 0,9% natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Cubicin bör inte användas oftare än 1 gång per dag.

Nedsatt njurfunktion

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska Cubicin användas till 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 4.4 och 5.2).

Dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion beroende på indikation och kreatininclearance

Indikation	Kreatininclearance	Doseringsrekommendation	Kommentarer
cSSTI utan <i>S.aureus</i> -bakteriemi	≥ 30 ml/min	4 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)
RIE eller cSSTI i samband med <i>S.aureus</i> -bakteriemi	≥ 30 ml/min	6 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)

(1) Säkerheten och effekten av anpassning av dosintervallet har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras på farmakokinetiska studier och modelleringsresultat (se avsnitt 4.4 och 5.2).

(2) Samma dosjustering baserat på farmakokinetiska data från friska frivilliga och resultat från farmakokinetisk modellering rekommenderas till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD). Cubicin skall om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid administrering av Cubicin till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 5.2). Data saknas beträffande patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och försiktighet skall iaktas när Cubicin ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Rekommenderade doser skall användas till äldre patienter förutom till dem med svårt nedsatt njurfunktion (se ovan och avsnitt 4.4).

Pediatrika patienter (1-17 år) med komplicerade hud och mjukdelsinfektioner

Rekommenderade doseringsregimer baserat på ålder för pediatrika patienter med cSSTI visas nedan.

Åldersgrupp	Dosering	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24:e timme	Upp till 14 dagar
7 till 11 år	7 mg/kg en gång var 24:e timme	
2 till 6 år	9 mg/kg en gång var 24:e timme	
1 till < 2 år	10 mg/kg en gång var 24:e timme	

Cubicin administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Cubicin bör inte ges oftare än en gång per dag.

Kreatinfosfokinasnivåer (CK) måste mätas vid utgångsläget och med regelbundet intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Barn under ett år skall ej ges Cubicin 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 5.3).

Säkerhet och effekt för Cubicin för barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* eller med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB) associerat med RIE eller cSSTI har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Hos vuxna ges Cubicin som intravenös infusion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 30-minutersperiod eller som intravenös injektion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 2-minutersperiod.

Hos pediatrika patienter i åldern 7-17 år ges Cubicin som intravenös infusion administrerad under en 30-minutersperiod (se avsnitt 6.6). Hos pediatrika patienter i åldern 1-6 år ges Cubicin som intravenös infusion under en 60-minuters period (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om en infektionshärd, annan än cSSTI eller RIE, identifieras efter det att behandling med Cubicin 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 Cubicin. Om en allergisk reaktion mot Cubicin inträffar, avbryt användningen och sätt in lämplig behandling.

Pneumoni

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

RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av Cubicin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 patienter (se ”Information från kliniska prövningar” i avsnitt 5.1).

Effekten av Cubicin 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 Cubicin 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 5.1).

Icke känsliga mikroorganismer

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

Clostridium difficile-associerad diarré

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för Cubicin (se avsnitt 4.8). Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det bli nödvändigt att sätta ut Cubicin 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 assayer (se även avsnitt 4.5).

Kreatinfosfokinas och myopati

Förhöjt kreatinfosfokinas (CK, MM-isoenzym) i plasma förknippat med muskelsmärta och/eller muskelsvaghet samt fall av myosit, myoglobinemi och rbdomyolys har rapporterats under behandling med Cubicin (se även avsnitt 4.5, 4.8 och 5.3). I kliniska studier inträffade märkbara ökningar av plasma-CK till > 5 x övre normalgräns (ULN) utan muskelsymtom. Detta skedde oftare hos Cubicin-behandlade patienter (1,9%) än hos dem som behandlades med jämförelsemedel (0,5%). Det rekommenderas därför att:

- CK i plasma mäts i utgångsläget och med regelbundet intervall (minst en gång i veckan) för alla patienter under behandlingen.
- CK bör mätas oftare (t.ex. varannan-var 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 4.2), inklusive de som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) och patienter som tar andra läkemedel kända för att vara förknippade med myopati (t.ex. HMG-CoA reduktashämmare, fibrater och ciklosporin).
- Det kan inte uteslutas att patienter, vars CK är högre än 5 gånger den övre normalgränsen i utgångsläget, har större risk för ytterligare ökning under behandlingen med daptomycin. Detta skall tas i beaktande vid insättande av behandling med daptomycin och, om daptomycin administreras, skall dessa patienter kontrolleras oftare än en gång i veckan.
- Cubicin administreras till patienter som tar andra läkemedel förknippade med myopati endast efter noggrant övervägande av risk mot nytta.

- 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 Cubicin skall utsättas 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 Cubicin skall undersökas och utsättande av deras behandling med daptomycin skall övervägas (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Pediatrik population

Barn under ett år skall ej ges Cubicin 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 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni har rapporterats hos patienter som fått Cubicin (se avsnitt 4.8). I de flesta rapporterade fallen associerade med Cubicin, 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 Cubicin och förbättrades när Cubicin sattes ut och steroidterapi sattes in. Återkommande eosinofil pneumoni har rapporterats efter återinsättande av Cubicin. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får Cubicin bör snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t ex bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra medicinska produkter). Cubicin 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 Cubicin. Svårt nedsatt njurfunktion kan i sig ge upphov till förhöjd daptomycinhalt vilket kan öka risken för att myopati uppstår (se ovan).

En justering av dosintervallet för Cubicin måste göras för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten för dosjustering har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras huvudsakligen på farmakokinetisk modelleringsdata. Cubicin skall därför användas till dessa patienter endast efter noggrant övervägande av nytta/risk.

Försiktighet skall iaktas vid administrering av Cubicin till patienter vars njurfunktion redan är nedsatt i någon mån (kreatininclearance < 80 ml/min) innan behandlingen med Cubicin inleds. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se även avsnitt 5.2).

Dessutom rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktionen vid samtidig administrering av potentiellt nefrotoxiska medel oavsett patientens njurstatus i utgångsläget (se även avsnitt 4.5).

Obesitet

Hos överviktiga patienter med BMI (Body Mass Index) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min var AUC_{0-∞} för daptomycin betydligt högre (medelvärde 42% högre) än hos normalviktig matchad kontrollgrupp. Informationen om daptomycins säkerhet och effekt hos mycket överviktiga patienter är begränsad och försiktighet rekommenderas därför. För närvarande saknas emellertid belägg för att dosreducering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 Cubicin 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. Daptomycins farmakokinetik påverkades inte signifikant av aztreonam.

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

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

Erfarenhet är begränsad beträffande administrering av daptomycin samtidigt 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 patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel på samma gång som Cubicin. Det rekommenderas att andra läkemedel förknippade med myopati om möjligt utsätts tillfälligt under behandlingen med Cubicin om inte nyttan med samtidig administrering väger upp riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas skall CK mätas oftare än en gång i veckan och patienterna skall följas noggrant beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3.

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 skall 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 assayer 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, skall 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 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För daptomycin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/ fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Cubicin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt dvs. endast efter noggrant övervägande av nytta mot förväntad risk.

Amning

I en human fallstudie administrerades Cubicin intravenöst i en dos av 500 mg/dag under 28 dagar till en ammande kvinna och på dag 27 insamlades prov av kvinnans bröstmjölk 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 Cubicin 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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

På basis av rapporterade ogynnsamma reaktioner mot läkemedlet betraktas det som osannolikt att Cubicin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier behandlades 2 011 patienter med Cubicin. I dessa studier erhöll 1 221 försökspersoner en daglig dos på 4 mg/kg, av vilka 1 108 var patienter och 113 friska försökspersoner; 460 försökspersoner erhöll en daglig dos på 6 mg/kg, av vilka 304 var patienter och 156 friska försökspersoner. Biverkningar (vilka ansvarig prövare i studien bedömde som möjligtvis, sannolikt eller definitivt relaterade till läkemedlet) observerades i liknande frekvens för Cubicin som för jämförelseprodukt.

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 fosfat (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 symptom (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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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

System/organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i>	Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion
	<i>Mindre vanliga:</i>	Fungemi
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	<i>Clostridium difficile</i> -associerad diarré**
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga:</i>	Anemi
	<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR)
	<i>Sällsynta:</i>	Förlängd protrombintid (PT)

System/organklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens*:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Överkänslighet**, nämnd i enstaka spontana rapporter, omfattade men var inte begränsad till angioödem, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), pulmonär eosinofili, vesikobullösa utslag som påverkar slemhinnor och känsla av orofaryngeal svullnad Anafylaxi** Infusionsreaktioner omfattande följande symptom: 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> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Yrsel, huvudvärk Parestesi, smakrubbningar, tremor Perifer neuropati**
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i>	Vertigo
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Supraventrikulär takykardi, extrasystole
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Hypertension, hypotension Rrodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Eosinofil pneumoni ^{1**} , hosta
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad Dyspepsi, glossit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> <i>Sällsynta:</i>	Onormala leverfunktionstester ² (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat (ALP)) Gulsot
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Hudutslag, pruritus Urticaria Akut generaliserad exantematös pustulos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) ² i serum Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, atralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum Rabdomyolys ^{3**}
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i>	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt och njurinsufficiens, förhöjt kreatinin i serum
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga:</i>	Vaginit

System/organklass	Frekvens	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre</i> <i>vanliga:</i>	Reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni 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, vilken därför kategoriseras som ingen känd.

** Se avsnitt 4.4.

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 utsattes.

³ När klinisk information om patienterna blev tillgänglig för bedömning, fastställdes att ca 50% av fallen var 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-minuters intravenös injektion har erhållits från två farmakokinetiska studier på friska frivilliga. Dessa studieresultat visar att bägge administreringssätten av daptomycin, 2-minuters intravenös injektion respektive 30-minuters 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 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).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, Övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX09

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 enkeldoser motsvarande humana doser om 4 mg/kg och 6 mg/kg en gång dagligen.

Resistensmekanismer

Stammar med nedsatt känslighet för daptomycin har påvisats, 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.

Daptomycins resistensmekanismer 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 skall expert rådfrågas om lokal resistens är sådan att medlets nytta är ifrågasatt för 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 resistent organism
Gramnegativa organismer

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

Klinisk effekt och säkerhet

I två kliniska prövningar av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner uppfyllde 36% av patienterna, som behandlades med Cubicin, 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 skall beaktas när man bestämmer sig för att använda Cubicin.

I en randomiserad, kontrollerad öppen studie på 235 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 Cubicin kriteriet för RIE. Av dessa 19 patienter var 11 infekterade med meticillinkänslig och 8 med meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Frekvensen lyckade behandlingar för RIE-patienter presenteras i tabellen nedan.

Population	Daptomycin	Jämförelseprodukt	Skillnad i lyckad behandling
	n/N (%)	n/N (%)	Frekvens (95% CI)
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 Cubicin, 9/53 (16,7%) av patienterna behandlade med vankomycin och 2/62 (3,2%) av patienterna behandlade med ett semisyntetiskt anti-stafylokokpenicillin. Bland dessa sviktande patienter var sex patienter behandlade med Cubicin 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.

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;
- 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 av klinisk utläkning (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 sponsordefinierad klinisk utläkning (test-of-cure):

	Kliniskt lyckad behandling		% skillnad
	DAP n/N (%)	Standardbehandling n/N (%)	
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

Också det sammantagna behandlingssvaret var jämförbart i daptomycin och standardbehandlingsarmarna 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 (ME populationen):

Patogen	Frekvensen lyckade behandlingar ^a n/N (%)	
	Cubicin	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 ”eradikererad” eller ”förmodat eradikerad”) är klassificerade som sammantaget lyckade behandlingar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Daptomycins farmakokinetik är generellt linjär och oberoende av tid vid doser om 4 till 12 mg/kg administrerat som en daglig engångsdos via en 30-minuters intravenös infusion i upp till 14 dagar till friska försökspersoner. 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-minuters intravenös injektion. En jämförbar exponering (AUC och C_{max}) kunde visas hos friska frivilliga efter administrering av daptomycin som en 30-minuters intravenös infusion eller en 2-minuters 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 enkeldos och upprepade doser.

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

Metabolism

I studier *in vitro* metaboliserades daptomycin ej 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 assay. 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 1 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 daptomycins farmakokinetik 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 patienter

Efter administrering av en intravenös enkeldos av Cubicin på 4 mg/kg under en 30-minuters period var genomsnittligt totalclearance av daptomycin ca 35% lägre medan genomsnittligt $AUC_{0-\infty}$ var ca 58% högre hos äldre försökspersoner (≥ 75 år) jämfört med 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 skall dock bedömas och dosen minskas vid tecken på svårt nedsatt njurfunktion.

Barn och ungdomar (< 18 år)

Farmakokinetiken av daptomycin studerades hos tre grupper av barn och ungdomar (2-6 år, 7-11 år och 12-17 år) med bevisad eller misstänkt gram-positiv infektion efter en enkeldos av Cubicin på 4 mg/kg. Daptomycinets farmakokinetik hos ungdomar mellan 12-17 år var efter en dos om 4 mg/kg generellt samma som den hos vuxna, friska försökspersoner med en normal njurfunktion, men med en tendens till lägre AUC och C_{max} hos ungdomarna. I de yngre åldersgrupperna (2-6 år och 7-11 år), var totalclearance högre jämfört med det hos ungdomarna, vilket resulterade i ett lägre värde för exponeringen (AUC och C_{max}) och elimineringshalveringstiden. Effekten utvärderades inte i studien.

En separat studie genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av daptomycin efter en enkeldos av Cubicin på 8 mg/kg eller 10 mg/kg antingen som en 1-timmes eller en 2-timmarsinfusion hos barn i åldern 2-6 år med bevisad eller misstänkt gram-positiv infektion som fick antibakteriell terapi enligt standard.

Den genomsnittliga exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) var ca 429 och 550 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ efter administreringen av enkeldoserna 8 mg/kg och 10 mg/kg respektive, vilket kan liknas med exponeringen som sågs vid steady-state hos vuxna med dosen på 4 mg/kg (495 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Farmakokinetiken av daptomycin förefaller vara linjär i det studerade dosintervallet. Halveringstiden, clearance och distributionsvolymen var desamma vid båda dosnivåerna.

En fas 4 studie genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av daptomycin hos pediatrika patienter (1 till 17 år gamla) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Patienterna inkluderades i 4 grupper (se avsnitt 5.1). Daptomycin administrerades intravenöst i doserna 5 till 10 mg/kg. 256 barn fick daptomycin, varav farmakokinetisk provtagning genomfördes på 45 barn från alla 4 åldersgrupper. Efter administrering av multipla doser, var daptomycin $AUC_{0-\tau}$ 387, 438, 439 och 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i grupperna 12-17 år, 7-11 år, 2-6 år respektive 1- < 2 år, vilket indikerar att exponeringen av daptomycin var jämförbar mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering baserad på kroppsvikt och ålder.

Medelvärde för C_{max} varierade från 62,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ till 81,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Den terminala halveringstiden varierade från 3,8 till 5,3 timmar i de olika åldersgrupperna, medan den genomsnittliga steady-state-clearance varierade från 13,3 till 21,5 ml/h/kg. Motsvarande clearance hos patienter i den lägre åldersgruppen var också högre, vilket överensstämmer med tidigare observationer. Exponeringsnivåer uppnådda med dessa doser överensstämde med de som uppnåddes i cSSTI studien på vuxna.

Obesitet

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

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i daptomycins farmakokinetik har observerats.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en enkeldos daptomycin om 4 mg/kg eller 6 mg/kg intravenöst under en 30-minuters period, till patienter med olika grad av nedsatt njurfunktion, minskade totalclearance (CL) av daptomycin medan systemisk exponering (AUC) ökade då njurfunktionen (kreatininclearance) minskade.

Baserat på farmakokinetiska data och modellering var AUC för daptomycin under den första dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulantlyt peritonealdialys (CAPD) 2 gånger högre än den observerad hos patienter med normal njurfunktion och som erhöll samma dos. På den andra dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulantlyt peritonealdialys (CAPD) var AUC för daptomycin ungefär 1,3 gånger högre än den observerad efter en andra dos 6 mg/kg till patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas därför att patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulantlyt peritonealdialys (CAPD) får daptomycin en gång var 48:e timme i dos rekommenderad för den typ av infektion som behandlas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid studier med kliniskt relevant längd (14–28 dagar) förknippades 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- 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-minuters intravenös infusion) hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom farmakokinetiken (se avsnitt 5.2) är jämförbar är säkerhetsmarginalerna för de båda administreringsätten mycket likartade.

En studie på hundar visade att myopati i skelettmuskel 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 förknippas med effekter på skelettmuskulatur hos adult råttor och hund 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-minuters 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 muskeltoxicitet 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.

Icke färdigutvecklade hundar, i motsats till fullvuxna hundar, tycks vara känsligare för skador på perifera nerver än på skelettmuskel. Icke färdigutvecklade hundar utvecklade skador på perifera nerver och spinalnerver vid lägre doser än de som förknippas 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, vilket föranledde tidig utsättning av behandling 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-/fosterutveckling eller postnatal utveckling. Daptomycin kan emellertid passera placenta hos dräktig råtta (se avsnitt 5.2). Utsöndring av daptomycin i mjölk hos digivande djur har inte studerats.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Cubicin 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 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

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

För en 30-minuters intravenös infusion ska den totala förvaringstiden (beredd lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse, se avsnitt 6.6) vid 25°C inte överskrida 12 timmar (eller 24 timmar vid 2°C – 8°C).

För en 2-minuters intravenös injektion ska förvaringstiden för den rekonstituerade lösningen i injektionsflaska (se avsnitt 6.6) vid 25°C inte överskrida 12 timmar (eller 48 timmar vid 2°C – 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°C – 8°C, såvida inte upplösning/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution samt efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med gummipropp av typ I och aluminiumkapsyl med gult snäpp-lock av plast.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 eller 60 minuter eller som en injektion under 2 minuter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Cubicin som en 30 eller 60-minuters intravenös infusion

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 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.

För beredning av Cubicin som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 pulvret 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål med grovleken 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) (normal volym 50 ml).

7. 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.
8. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
9. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

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

Cubicin som en 2-minuters intravenös injektion

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

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 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.

För beredning av Cubicin som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 pulvret 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril med grovleken 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 4.2.

Injektionsflaskor med Cubicin är endast avsedda för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter rekonstituering (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 19 januari 2006
Datum för senaste förnyelsen: 19 januari 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cubicin 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Svagt gul till ljus brun frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cubicin är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Vuxna och pediatrika patienter (1-17 år) med omplicerade 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 man beslutar om daptomycin ska användas. Beslutet ska vara baserat på råd från expert. Se avsnitt 4.4 och 5.1.
- Vuxna patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB) i samband med RIE eller cSSTI.

Daptomycin är aktivt endast mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks, skall Cubicin administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

I kliniska studier på patienter gavs daptomycin som en 30-minuters infusion. Klinisk erfarenhet av administrering av daptomycin som en 2-minuters injektion saknas. Detta administreringsätt har enbart studerats på friska frivilliga. Jämfört med samma dos av daptomycin givet som en 30-minuters intravenös infusion sågs däremot inga kliniskt viktiga skillnader avseende farmakokinetik eller säkerhetsprofil (se även avsnitt 4.8 och 5.2).

Dosering

Vuxna

- cSSTI utan samtidig *Staphylococcus aureus*-bakteriemi: Cubicin 4 mg/kg administreras en gång var 24:e timme i 7-14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt 5.1).
- cSSTI med samtidig *Staphylococcus aureus*-bakteriemi: Cubicin 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 hur man uppfattar risken för komplikationer hos den individuella patienten.

- Känd eller misstänkt högersidig infektiös endokardit orsakad av *Staphylococcus aureus*: Cubicin 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.

Cubicin administreras intravenöst i 0,9% natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Cubicin bör inte användas oftare än 1 gång per dag.

Nedsatt njurfunktion

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska Cubicin användas till 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 kreatininasnivåerna (CK) följas noga (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion beroende på indikation och kreatininclearance

Indikation	Kreatininclearance	Doseringsrekommendation	Kommentarer
cSSTI utan <i>S.aureus</i> -bakteriemi	≥ 30 ml/min	4 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)
RIE eller cSSTI i samband med <i>S.aureus</i> -bakteriemi	≥ 30 ml/min	6 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)

(1) Säkerheten och effekten av anpassning av dosintervallet har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras på farmakokinetiska studier och modelleringsresultat (se avsnitt 4.4 och 5.2).

(2) Samma dosjustering baserat på farmakokinetiska data från friska frivilliga och resultat från farmakokinetisk modellering rekommenderas till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD). Cubicin skall om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid administrering av Cubicin till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 5.2). Data saknas beträffande patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och försiktighet skall iaktas när Cubicin ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Rekommenderade doser skall användas till äldre patienter förutom till dem med svårt nedsatt njurfunktion (se ovan och avsnitt 4.4).

Pediatrika patienter (1-17 år) med komplicerade hud och mjukdelsinfektioner

Rekommenderade doseringsregimer baserat på ålder för pediatrika patienter med cSSTI visas nedan.

Åldersgrupp	Dosering	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24:e timme	Upp till 14 dagar
7 till 11 år	7 mg/kg en gång var 24:e timme	
2 till 6 år	9 mg/kg en gång var 24:e timme	
1 till < 2 år	10 mg/kg en gång var 24:e timme	

Cubicin administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Cubicin bör inte ges oftare än en gång per dag.

Kreatinfosfokinasnivåer (CK) måste mätas vid utgångsläget och med regelbundet intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Barn under ett år skall ej ges Cubicin 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 5.3).

Säkerhet och effekt för Cubicin för barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* eller med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB) associerat med RIE eller cSSTI har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Hos vuxna ges Cubicin som intravenös infusion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 30-minutersperiod eller som intravenös injektion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 2-minutersperiod.

Hos pediatrika patienter i åldern 7-17 år ges Cubicin som intravenös infusion administrerad under en 30-minutersperiod (se avsnitt 6.6). Hos pediatrika patienter i åldern 1-6 år ges Cubicin som intravenös infusion under en 60-minuters period (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om en infektionshärd, annan än cSSTI eller RIE, identifieras efter det att behandling med Cubicin 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 Cubicin. Om en allergisk reaktion mot Cubicin inträffar, avbryt användningen och sätt in lämplig behandling.

Pneumoni

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

RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av Cubicin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 patienter (se ”Information från kliniska prövningar” i avsnitt 5.1).

Effekten av Cubicin 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 Cubicin 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 5.1).

Icke känsliga mikroorganismer

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

Clostridium difficile-associerad diarré

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för Cubicin (se avsnitt 4.8). Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det bli nödvändigt att sätta ut Cubicin 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 assayer (se även avsnitt 4.5).

Kreatinfosfokinas och myopati

Förhöjt kreatinfosfokinas (CK, MM-isoenzym) i plasma förknippat med muskelsmärta och/eller muskelsvaghet samt fall av myosit, myoglobinemi och rbdomyolys har rapporterats under behandling med Cubicin (se även avsnitt 4.5, 4.8 och 5.3). I kliniska studier inträffade märkbara ökningar av plasma-CK till > 5 x övre normalgräns (ULN) utan muskelsymtom. Detta skedde oftare hos Cubicin-behandlade patienter (1,9%) än hos dem som behandlades med jämförelsemedel (0,5%). Det rekommenderas därför att:

- CK i plasma mäts i utgångsläget och med regelbundet intervall (minst en gång i veckan) för alla patienter under behandlingen.
- CK bör mätas oftare (t.ex. varannan-var 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 4.2), inklusive de som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) och patienter som tar andra läkemedel kända för att vara förknippade med myopati (t.ex. HMG-CoA reduktashämmare, fibrater och ciklosporin).
- Det kan inte uteslutas att patienter, vars CK är högre än 5 gånger den övre normalgränsen i utgångsläget, har större risk för ytterligare ökning under behandlingen med daptomycin. Detta skall tas i beaktande vid insättande av behandling med daptomycin och, om daptomycin administreras, skall dessa patienter kontrolleras oftare än en gång i veckan.
- Cubicin administreras till patienter som tar andra läkemedel förknippade med myopati endast efter noggrant övervägande av risk mot nytta.

- 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, -ömhets, -svaghet eller -kramp. Behandlingen med Cubicin skall utsättas 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 Cubicin skall undersökas och utsättande av deras behandling med daptomycin skall övervägas (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Pediatrik population

Barn under ett år skall ej ges Cubicin 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 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni har rapporterats hos patienter som fått Cubicin (se avsnitt 4.8). I de flesta rapporterade fallen associerade med Cubicin, 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 Cubicin och förbättrades när Cubicin sattes ut och steroidterapi sattes in. Återkommande eosinofil pneumoni har rapporterats efter återinsättande av Cubicin. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får Cubicin bör snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t ex bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra medicinska produkter). Cubicin 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 Cubicin. Svårt nedsatt njurfunktion kan i sig ge upphov till förhöjd daptomycinhalt vilket kan öka risken för att myopati uppstår (se ovan).

En justering av dosintervallet för Cubicin måste göras för patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten för dosjustering har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras huvudsakligen på farmakokinetisk modelleringsdata. Cubicin skall därför användas till dessa patienter endast efter noggrant övervägande av nytta/risk.

Försiktighet skall iaktas vid administrering av Cubicin till patienter vars njurfunktion redan är nedsatt i någon mån (kreatininclearance < 80 ml/min) innan behandlingen med Cubicin inleds. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se även avsnitt 5.2).

Dessutom rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktionen vid samtidig administrering av potentiellt nefrotoxiska medel oavsett patientens njurstatus i utgångsläget (se även avsnitt 4.5).

Obesitet

Hos överviktiga patienter med BMI (Body Mass Index) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min var AUC_{0-∞} för daptomycin betydligt högre (medelvärde 42% högre) än hos normalviktig matchad kontrollgrupp. Informationen om daptomycins säkerhet och effekt hos mycket överviktiga patienter är begränsad och försiktighet rekommenderas därför. För närvarande saknas emellertid belägg för att dosreducering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 Cubicin 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. Daptomycins farmakokinetik påverkades inte signifikant av aztreonam.

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

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

Erfarenhet är begränsad beträffande administrering av daptomycin samtidigt 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 patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel på samma gång som Cubicin. Det rekommenderas att andra läkemedel förknippade med myopati om möjligt utsätts tillfälligt under behandlingen med Cubicin om inte nyttan med samtidig administrering väger upp riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas skall CK mätas oftare än en gång i veckan och patienterna skall följas noggrant beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3.

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 skall 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 assayer 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, skall 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 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För daptomycin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/ fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Cubicin skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt dvs. endast efter noggrant övervägande av nytta mot förväntad risk.

Amning

I en human fallstudie administrerades Cubicin intravenöst i en dos av 500 mg/dag under 28 dagar till en ammande kvinna och på dag 27 insamlades prov av kvinnans bröstmjölk 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 Cubicin 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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

På basis av rapporterade ogynnsamma reaktioner mot läkemedlet betraktas det som osannolikt att Cubicin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier behandlades 2 011 patienter med Cubicin. I dessa studier erhöll 1 221 försökspersoner en daglig dos på 4 mg/kg, av vilka 1 108 var patienter och 113 friska försökspersoner; 460 försökspersoner erhöll en daglig dos på 6 mg/kg, av vilka 304 var patienter och 156 friska försökspersoner. Biverkningar (vilka ansvarig prövare i studien bedömde som möjligtvis, sannolikt eller definitivt relaterade till läkemedlet) observerades i liknande frekvens för Cubicin som för jämförelseprodukt.

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 fosfat (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 symptom (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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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

System/organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i>	Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion
	<i>Mindre vanliga:</i>	Fungemi
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	<i>Clostridium difficile</i> -associerad diarré**
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga:</i>	Anemi
	<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR)
	<i>Sällsynta:</i>	Förlängd protrombintid (PT)

System/organklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens*:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Överkänslighet**, nämnd i enstaka spontana rapporter, omfattade men var inte begränsad till angioödem, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), pulmonär eosinofili, vesikobullösa utslag som påverkar slemhinnor och känsla av orofaryngeal svullnad Anafylaxi** Infusionsreaktioner omfattande följande symptom: 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> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Yrsel, huvudvärk Parestesi, smakrubbningar, tremor Perifer neuropati**
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i>	Vertigo
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Supraventrikulär takykardi, extrasystole
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Hypertension, hypotension Rrodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Eosinofil pneumoni ^{1**} , hosta
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad Dyspepsi, glossit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> <i>Sällsynta:</i>	Onormala leverfunktionstester ² (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat (ALP)) Gulsot
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Hudutslag, pruritus Urticaria Akut generaliserad exantematös pustulos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) ² i serum Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, atralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum Rabdomyolys ^{3**}
Njuror och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i>	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt och njurinsufficiens, förhöjt kreatinin i serum
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga:</i>	Vaginit

System/organklass	Frekvens	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre</i> <i>vanliga:</i>	Reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni 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, vilken därför kategoriseras som ingen känd.

** Se avsnitt 4.4.

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 utsattes.

³ När klinisk information om patienterna blev tillgänglig för bedömning, fastställdes att ca 50% av fallen var 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-minuters intravenös injektion har erhållits från två farmakokinetiska studier på friska frivilliga. Dessa studieresultat visar att bägge administreringssätten av daptomycin, 2-minuters intravenös injektion respektive 30-minuters 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 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).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, Övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX09

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 enkeldoser motsvarande humana doser om 4 mg/kg och 6 mg/kg en gång dagligen.

Resistensmekanismer

Stammar med nedsatt känslighet för daptomycin har påvisats, 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.

Daptomycins resistensmekanismer 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 skall expert rådfrågas om lokal resistens är sådan att medlets nytta är ifrågasatt för 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 resistent organism
Gramnegativa organismer

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

Klinisk effekt och säkerhet

I två kliniska prövningar av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner uppfyllde 36% av patienterna, som behandlades med Cubicin, 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 skall beaktas när man bestämmer sig för att använda Cubicin.

I en randomiserad, kontrollerad öppen studie på 235 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 Cubicin kriteriet för RIE. Av dessa 19 patienter var 11 infekterade med meticillinkänslig och 8 med meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Frekvensen lyckade behandlingar för RIE-patienter presenteras i tabellen nedan.

Population	Daptomycin	Jämförelseprodukt	Skillnad i lyckad behandling
	n/N (%)	n/N (%)	Frekvens (95% CI)
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 Cubicin, 9/53 (16,7%) av patienterna behandlade med vankomycin och 2/62 (3,2%) av patienterna behandlade med ett semisyntetiskt anti-stafylokokpenicillin. Bland dessa sviktande patienter var sex patienter behandlade med Cubicin 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.

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;
- 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 av klinisk utläkning (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 sponsordefinierad klinisk utläkning (test-of-cure):

	Kliniskt lyckad behandling		% skillnad
	DAP n/N (%)	Standardbehandling n/N (%)	
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

Också det sammantagna behandlingssvaret var jämförbart i daptomycin och standardbehandlingsarmarna 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 (ME populationen):

Patogen	Frekvensen lyckade behandlingar ^a n/N (%)	
	Cubicin	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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Daptomycins farmakokinetik är generellt linjär och oberoende av tid vid doser om 4 till 12 mg/kg administrerat som en daglig engångsdos via en 30-minuters intravenös infusion i upp till 14 dagar till friska försökspersoner. 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-minuters intravenös injektion. En jämförbar exponering (AUC och C_{max}) kunde visas hos friska frivilliga efter administrering av daptomycin som en 30-minuters intravenös infusion eller en 2-minuters 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 enkeldos och upprepade doser.

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

Metabolism

I studier *in vitro* metaboliserades daptomycin ej 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 assay. 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 1 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 daptomycins farmakokinetik 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 patienter

Efter administrering av en intravenös enkeldos av Cubicin på 4 mg/kg under en 30-minuters period var genomsnittligt totalclearance av daptomycin ca 35% lägre medan genomsnittligt $AUC_{0-\infty}$ var ca 58% högre hos äldre försökspersoner (≥ 75 år) jämfört med 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 skall dock bedömas och dosen minskas vid tecken på svårt nedsatt njurfunktion.

Barn och ungdomar (< 18 år)

Farmakokinetiken av daptomycin studerades hos tre grupper av barn och ungdomar (2-6 år, 7-11 år och 12-17 år) med bevisad eller misstänkt gram-positiv infektion efter en enkeldos av Cubicin på 4 mg/kg. Daptomycinets farmakokinetik hos ungdomar mellan 12-17 år var efter en dos om 4 mg/kg generellt samma som den hos vuxna, friska försökspersoner med en normal njurfunktion, men med en tendens till lägre AUC och C_{max} hos ungdomarna. I de yngre åldersgrupperna (2-6 år och 7-11 år), var totalclearance högre jämfört med det hos ungdomarna, vilket resulterade i ett lägre värde för exponeringen (AUC och C_{max}) **och elimineringshalveringstiden**. Effekten utvärderades inte i studien.

En separat studie genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av daptomycin efter en enkeldos av Cubicin på 8 mg/kg eller 10 mg/kg antingen som en 1-timmes eller en 2-timmarsinfusion hos barn i åldern 2-6 år med bevisad eller misstänkt gram-positiv infektion som fick antibakteriell terapi enligt standard.

Den genomsnittliga exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) var ca 429 och 550 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ efter administreringen av enkeldoserna 8 mg/kg och 10 mg/kg respektive, vilket kan liknas med exponeringen som sågs vid steady-state hos vuxna med dosen på 4 mg/kg (495 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Farmakokinetiken av daptomycin förefaller vara linjär i det studerade dosintervallet. Halveringstiden, clearance och distributionsvolymen var desamma vid båda dosnivåerna.

En fas 4 studie genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av daptomycin hos pediatrika patienter (1 till 17 år gamla) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Patienterna inkluderades i 4 grupper (se avsnitt 5.1). Daptomycin administrerades intravenöst i doserna 5 till 10 mg/kg. 256 barn fick daptomycin, varav farmakokinetisk provtagning genomfördes på 45 barn från alla 4 åldersgrupper. Efter administrering av multipla doser, var daptomycin $AUC_{0-\tau}$ 387, 438, 439 och 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i grupperna 12-17 år, 7-11 år, 2-6 år respektive 1- < 2 år, vilket indikerar att exponeringen av daptomycin var jämförbar mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering baserad på kroppsvikt och ålder.

Medelvärden för C_{max} varierade från 62,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ till 81,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Den terminala halveringstiden varierade från 3,8 till 5,3 timmar i de olika åldersgrupperna, medan den genomsnittliga steady-state-clearance varierade från 13,3 till 21,5 ml/h/kg. Motsvarande clearance hos patienter i den lägre åldersgruppen var också högre, vilket överensstämmer med tidigare observationer. Exponeringsnivåer uppnådda med dessa doser överensstämde med de som uppnåddes i cSSTI studien på vuxna.

Obesitet

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

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i daptomycins farmakokinetik har observerats.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en enkeldos daptomycin om 4 mg/kg eller 6 mg/kg intravenöst under en 30-minuters period, till patienter med olika grad av nedsatt njurfunktion, minskade totalclearance (CL) av daptomycin medan systemisk exponering (AUC) ökade då njurfunktionen (kreatininclearance) minskade.

Baserat på farmakokinetiska data och modellering var AUC för daptomycin under den första dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) 2 gånger högre än den observerad hos patienter med normal njurfunktion och som erhöll samma dos. På den andra dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) var AUC för daptomycin ungefär 1,3 gånger högre än den observerad efter en andra dos 6 mg/kg till patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas därför att patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) får daptomycin en gång var 48:e timme i dos rekommenderad för den typ av infektion som behandlas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid studier med kliniskt relevant längd (14–28 dagar) förknippades 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- 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-minuters intravenös infusion) hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom farmakokinetiken (se avsnitt 5.2) är jämförbar är säkerhetsmarginalerna för de båda administreringssätten mycket likartade.

En studie på hundar visade att myopati i skelettmuskel 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 förknippas med effekter på skelettmuskulatur hos adult råttor och hund 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-minuters 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 muskeltoxicitet 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.

Icke färdigutvecklade hundar, i motsats till fullvuxna hundar, tycks vara känsligare för skador på perifera nerver än på skelettmuskel. Icke färdigutvecklade hundar utvecklade skador på perifera nerver och spinalnerver vid lägre doser än de som förknippas 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, vilket föranledde tidig utsättning av behandling 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-/fosterutveckling eller postnatal utveckling. Daptomycin kan emellertid passera placenta hos dräktigt råtta (se avsnitt 5.2). Utsöndring av daptomycin i mjölk hos digivande djur har inte studerats.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Cubicin 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 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

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

För en 30-minuters intravenös infusion ska den totala förvaringstiden (beredd lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse, se avsnitt 6.6) vid 25°C inte överskrida 12 timmar (eller 24 timmar vid 2°C – 8°C).

För en 2-minuters intravenös injektion ska förvaringstiden för den rekonstituerade lösningen i injektionsflaska (se avsnitt 6.6) vid 25°C inte överskrida 12 timmar (eller 48 timmar vid 2°C – 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°C – 8°C, såvida inte upplösning/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution samt efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med gummipropp av typ I och aluminiumkapsyl med blått snäpp-lock av plast.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 eller 60 minuter eller som en injektion under 2 minuter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Cubicin som en 30 eller 60-minuters intravenös infusion

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin infusionsvätska 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.

För beredning av Cubicin som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 pulvret 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål med grovleken 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) (normal volym 50 ml).

7. 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.
8. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
9. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

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

Cubicin som en 2-minuters intravenös injektion

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

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin injektionsvätska 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.

För beredning av Cubicin som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 pulvret 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril med grovleken 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 4.2.

Injektionsflaskor med Cubicin är endast avsedda för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter rekonstituering (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 19 januari 2006
Datum för senaste förnyelsen: 19 januari 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 - Anagni (FR)
Italien

Laboratories Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska försäkra sig om att alla läkare som förväntas förskriva/använda Cubicin förses med:

- Produktresumé
- Doseringskort

Doseringskortet ska innehålla följande viktiga information:

- Att det föreligger en risk för allvarlig skelettmuskel toxicitet och att det därför är viktigt att CK i plasma mäts i utgångsläget och därefter med regelbundet intervall. CK i plasma ska mätas oftare hos patienter med ökad risk för att utveckla myopati.
- Cubicin kan interagera med särskilda reagens som används i assayer för PT/INR (protrombintid/internationell normaliserad kvot). Detta kan leda till falska värden. För att minimera risken för felaktiga provsvar bör läkaren rekommenderas att vid test av koagulationsnivåer ta blodprov i nära anslutning till tidpunkten för lägsta plasmakoncentrationen av daptomycin.
- Doseringskortet ska innehålla lämpliga formler för beräkning av dos Cubicin efter beredning för att minimera risken för feldosering (hög osmolaritet, överdosering).

Innehavaren av godkännande för försäljning ska försäkra sig om att alla laboratories som förväntas utföra test av känslighet för Cubicin förses med:

- Produktresumé
- Instruktionsblad till laboratorium för test av känslighet

Instruktionsblad till laboratorium som ska utföra test av känslighet ska innehålla följande viktiga information:

- Att känslighetstest minimerar risken för behandlingssvikt genom att identifiera stammar med potentiell resistans för daptomycin.
- Att daptomycins känslighetstest behöver kalcium i analysmediet och analysmetoder. Medier som ger jämn kalciumkoncentration rekommenderas.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPASK FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA
PAPPASK FÖR 5 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cubicin 350 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning
daptomycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.
En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 7 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning för beredningsanvisningar.
Vid administrering som injektion ska rekonstituering enbart ske med natriumkloridlösning 9 mg/ml.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.
Läs bipacksedeln för hållbarhet av rekonstituerad produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt lokala föreskrifter.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/328/001 1 injektionsflaska
EU/1/05/328/003 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cubicin 350 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Vid administrering som injektion ska rekonstituering enbart ske med natriumkloridlösning 9 mg/ml.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

350 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PAPPASK FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA
PAPPASK FÖR 5 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cubicin 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning
daptomycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.
En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 10 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%)
för injektion.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning för beredningsanvisningar.
Vid administrering som injektion ska rekonstituering enbart ske med natriumkloridlösning 9 mg/ml.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.
Läs bipacksedeln för hållbarhet av rekonstituerad produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt lokala föreskrifter.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/328/002 1 injektionsflaska
EU/1/05/328/004 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cubicin 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Vid administrering som injektion ska rekonstituering enbart ske med natriumkloridlösning 9 mg/ml.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Cubicin 350 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning daptomycin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Cubicin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cubicin
3. Hur Cubicin ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cubicin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cubicin är och vad det används för

Den aktiva substansen i Cubicin pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, är daptomycin. Daptomycin är ett antibakteriellt medel som kan hämma tillväxten av vissa bakterier. Cubicin används för behandling av infektioner i huden och vävnader under huden hos vuxna och hos barn och ungdomar (1-17 år). Cubicin används även hos vuxna för att behandla infektioner i vävnader som klär insidan av hjärtat (inklusive hjärtklaffar) orsakade av en bakterie som kallas *Staphylococcus aureus*. Det används även för att behandla infektioner i blodet orsakade av samma bakterie i samband med infektioner i huden eller hjärtat.

Beroende på vilken typ av infektion(er) du har, ordinerar din läkare eventuellt även andra antibakteriella medel medan du behandlas med Cubicin.

2. Vad du behöver veta innan du får Cubicin

Du skall inte behandlas med Cubicin

Om du är allergisk mot daptomycin eller natriumhydroxid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om ovanstående stämmer in på dig tala då om det för din läkare eller sjuksköterska. Om du tror att du är allergisk fråga din läkare eller sjuksköterska om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Cubicin.

- Om du har eller tidigare har haft problem med njurarna. Din läkare kan behöva ändra dosen Cubicin (se avsnitt 3 i denna bipacksedel).
- I enstaka fall kan patienter som behandlas med Cubicin få ömhet eller smärta i muskler eller muskelsvaghet (se ytterligare information i avsnitt 4 i denna bipacksedel). Om så sker tala om det för din läkare. Din läkare tar ett blodprov och talar om huruvida du ska fortsätta behandlingen med Cubicin eller inte. Symtomen försvinner vanligen inom några dagar efter att du har avslutat behandlingen med Cubicin.

- Om du är mycket överviktig. Det är möjligt att halten Cubicin i ditt blod blir högre än den hos personer av medelvikt. Du genomgår i så fall noggranna kontroller med avseende på biverkningar.

Om något av ovanstående stämmer in på dig tala med din läkare eller sjuksköterska innan du tar Cubicin.

Tala om för din läkare snarast om du får något av följande symtom:

- Allvarliga, akuta allergiska reaktioner har observerats hos patienter under behandling med nästan alla antibakteriella läkemedel, även Cubicin. Informera läkare eller sköterska snarast om du upplever symtom på allergisk reaktion, t ex väsande andning, svårigheter att andas, svullnad av ansikte, nacke och hals, hudutslag och nässelutslag, feber (se avsnitt 4 i bipacksedeln för mer information).
- Ovanliga stickningar eller domningar i händer eller fötter, känselbortfall eller rörelsesvårigheter. Tala om för din läkare om detta uppträder. Din läkare kommer bestämma hurvida du ska fortsätta behandlingen.
- Diarré, speciellt om den är blodig eller slemmig, eller om diarrén blir allvarlig eller långvarig.
- Nyttillkommen eller förvärrad feber, hosta eller svårigheter att andas. Detta kan vara tecken på en sällsynt men allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation. Din läkare kommer att kontrollera dina lungors tillstånd och bedöma om du bör fortsätta behandlingen med Cubicin eller inte.

Cubicin kan påverka analysmetoden av blodprover som mäter blodets förmåga att levra sig. Blodprovet kan felaktigt tyda på dålig koagulationsförmåga trots att det egentligen inte föreligger något fel på ditt blod. Det är därför viktigt att din läkare tar din behandling med Cubicin i beaktande. Vänligen informera din läkare om att du behandlas med Cubicin.

Din läkare kommer ta blodprov för att kontrollera dina muskler både innan du börjar behandlingen samt regelbundet under behandlingen med Cubicin.

Barn och ungdomar

Cubicin skall ej ges till barn under 1 år då djurstudier har indikerat att denna åldersgrupp kan uppleva svåra biverkningar.

Användning till äldre

Patienter över 65 år kan ges samma dos som andra vuxna förutsatt att njurarna fungerar bra.

Andra läkemedel och Cubicin

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är framförallt viktigt att du informerar om följande:

- Läkemedel som kallas statiner eller fibrater (som sänker blodfetterna) eller ciklosporin (ett läkemedel som används vid transplantation för att förhindra organavstötning eller vid tillstånd som t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit). Det är möjligt att risken för muskelbiverkningar är större om du under behandlingen med Cubicin samtidigt tar något av dessa preparat (eller andra preparat som kan påverka muskulaturen). Din läkare kan bestämma sig för att inte ge dig Cubicin eller att tillfälligt sluta med det andra läkemedlet.
- Smärtlindrande läkemedel, så kallade icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller COX-2-hämmare (t.ex. celecoxib). Dessa läkemedel kan påverka utsöndringen av Cubicin via njurarna.
- Orala antikoagulantia (t ex warfarin), vilka är läkemedel som förhindrar att blodet lever sig. Det kan vara nödvändigt för din läkare att mäta din blodlevringstid.

Graviditet och amning

Cubicin ges normalt inte till gravida kvinnor. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Amma inte om du behandlas med Cubicin eftersom läkemedlet kan passera över i modersmjölken och skulle kunna påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt att Cubicin skulle ha någon effekt på din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur Cubicin ges

Cubicin ges vanligtvis av en läkare eller sjuksköterska.

Storleken på dosen du får beror på din vikt och på vilken typ av infektion du har. Den vanliga dosen för vuxna är 4 mg per kilo (kg) kroppsvikt en gång om dagen vid hudinfektioner eller 6 mg per kg kroppsvikt en gång om dagen vid infektion i hjärtat eller infektion i blodet i samband med infektioner i huden eller hjärtat. Hos vuxna patienter ges dosen direkt i blodbanan (intravenöst) antingen som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under cirka 2 minuter. Samma dos rekommenderas till patienter över 65 år förutsatt att deras njurar fungerar bra.

Barn och ungdomar (1 till 17 år)

Doseringen för barn och ungdomar (1 till 17 år) som behandlas för infektion i huden är beroende av patientens ålder. Den rekommenderade dosen baserat på ålder visas i tabellen nedan:

Åldersgrupp	Dosering	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	Upp till 14 dagar
7 till 11 år	7 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	
1 till < 2 år	10 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	

Om din njurfunktion är nedsatt kanske du får Cubicin mer sällan, t.ex. en gång varannan dag. Om du behandlas med dialys och om din nästa dos Cubicin skall ges på en dialysdag, får du vanligen Cubicin administrerat efter avslutad dialys.

En behandlingskur varar normalt 1 till 2 veckor vid hudinfektioner. Vid infektioner i blodet eller hjärtat samt vid infektioner i huden bestämmer din läkare hur länge du ska behandlas.

Detaljerad instruktion för användning och hantering ges i slutet av denna information.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna beskrivs nedan:

Mycket sällsynta allvarliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)

Överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion inklusive allergisk chock, angioödem, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)) har rapporterats i enstaka fall under administrering av Cubicin. Dessa allvarliga allergiska reaktioner kräver omedelbar medicinskt omhändertagande. Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symtom:

- Bröstsmärta eller tryck över bröstet,
- Utslag med blåsor, ibland i munnen och på könsorgan,
- Svullnad i halsen,
- Snabb eller svag puls,
- Pip i bröstet,
- Feber,
- Skakningar eller darrningar,
- Blodvallningar,
- Yrsel,
- Svimning,
- Metallsmak i munnen.

Tala om för din läkare snarast om du får oförklarlig muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet. Muskelproblem kan i mycket sällsynta fall (rapporterat hos mindre än 1 patient per 10 000) vara allvarliga och leda till muskelnedbrytning (rabdomyolys), som i sin tur kan skada njurarna.

Allvarliga biverkningar med okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

En sällsynt men potentiellt allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation har rapporterats hos patienter som fått Cubicin, oftast efter mer än 2 veckor av behandling. Symtomen kan inkludera svårigheter att andas, nytillkommen eller förvärrad hosta, eller nytillkommen eller förvärrad feber.

Tala om för din läkare eller sjuksköterska snarast om du upplever dessa symtom.

Om du får upphöjda eller vätskefyllda hudfläckar över ett stort område på kroppen, tala snarast med din läkare eller sjuksköterska.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna beskrivs nedan:

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 användare)

- Svampinfektioner såsom torsk,
- Urinvägsinfektion,
- Minskat antal röda blodkroppar (lågt blodvärde),
- Yrsel, ångest, sömnsvårigheter,
- Huvudvärk,
- Feber, svaghet (asteni),
- Högt eller lågt blodtryck,
- Förstoppning, buksmärta,
- Diarré, illamående eller kräkningar,
- Väderspänning,
- Svullen buk eller uppkördhet,
- Hudutslag eller klåda,
- Smärta, klåda eller rodnad vid stickstället,
- Smärta i armar eller ben,
- Blodtest visar högre nivåer av leverenzymmer eller kreatinfosfokinas (CK).

Andra biverkningar som kan förekomma under behandling med Cubicin beskrivs nedan:

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- Blodsjukdomar (t.ex. ökat antal av små blodkroppar som kallas blodplättar, vilket kan öka blodets tendens att levra sig, eller ökat antal av en viss typ vita blodkroppar),
- Nedsatt aptit,
- Stickningar eller domningar i händer eller fötter, smakrubbningar,
- Skakningar,
- Ändringar i hjärtrytm, blodvallningar,
- Matsmältningsbesvär (dyspepsi), inflammation i tungan,
- Kliande hudutslag,
- Muskelsmärta eller svaghet, muskelinflammation (myosit), ledsmärta,
- Njurproblem,

- Inflammation och irritation i slidan,
- Allmän värk eller svaghet, trötthet (fatigue),
- Blodprov visar förhöjda värden för blodsocker, serumkreatinin, myoglobin, eller laktatdehydrogenas (LDH), förlängd blodlevringstid eller rubbningar i saltbalansen.

Sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare)

- Gulfärgning av hud och ögonvitor,
- Förlängd protrombintid (koaguleringsstid).

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

Antibakteriellt-associerad kolit inkluderande pseudomembranös kolit (allvarlig eller långvarig diarré som är blodig och/eller slemmig, med samtidig buksmärta eller feber).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cubicin ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg. dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är daptomycin. En flaska med pulver innehåller 350 mg daptomycin.
- Övrigt innehållsämne är natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cubicin pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning tillhandahålls som en ljus gul till ljus brun kaka eller pulver i en glasflaska. Det blandas med en vätska så att en lösning erhålls innan det ges.

Cubicin är tillgänglig i förpackningar innehållande 1 flaska eller 5 flaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 - Anagni (FR)
Italien

Laboratories Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cllc@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

OBS! Se Produktresumén före förskrivning.

Anvisningar om användning och hantering

Injektionsflaska om 350 mg:

Daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 eller 60 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Cubicin som intravenös infusion under 30 eller 60 minuter

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 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.

För beredning av Cubicin som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 sedan 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljust brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål med grovleken 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) (normal volym 50 ml).
7. 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.
8. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
9. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter.

Cubicin är inte fysikaliskt eller kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Följande har visats vara kompatibla vid tillsats till infusionslösningar som innehåller Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin och lidokain.

Den totala förvaringstiden (beredd lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse) vid 25°C ska inte överskrida 12 timmar (24 timmar i kylskåp).

Stabiliteten av utspädd lösning i infusionspåse är 12 timmar vid 25°C eller 24 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2°C – 8°C.

Cubicin som en 2-minuters intravenös injektion (endast vuxna patienter)

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

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 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.

För beredning av Cubicin som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 sedan 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljust brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål med grovleken 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 ges som en långsam intravenös injektion under 2 minuter.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning hos den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan har visats för 12 timmar vid 25°C och upp till 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C – 8°C).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C – 8°C, såvida inte upplösning/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns ovan.

Injektionsflaskor med Cubicin är endast avsedda för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan skall kasseras.

Bipacksedel: Information till patienten

Cubicin 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning daptomycin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Cubicin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cubicin
3. Hur Cubicin ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cubicin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cubicin är och vad det används för

Den aktiva substansen i Cubicin pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, är daptomycin. Daptomycin är ett antibakteriellt medel som kan hämma tillväxten av vissa bakterier. Cubicin används för behandling av infektioner i huden och vävnader under huden hos vuxna och hos barn och ungdomar (1-17 år). Cubicin används även hos vuxna för att behandla infektioner i vävnader som klär insidan av hjärtat (inklusive hjärtklaffar) orsakade av en bakterie som kallas *Staphylococcus aureus*. Det används även för att behandla infektioner i blodet orsakade av samma bakterie i samband med infektioner i huden eller hjärtat.

Beroende på vilken typ av infektion(er) du har, ordinerar din läkare eventuellt även andra antibakteriella medel medan du behandlas med Cubicin.

2. Vad du behöver veta innan du får Cubicin

Du skall inte behandlas med Cubicin

Om du är allergisk mot daptomycin eller natriumhydroxid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om ovanstående stämmer in på dig tala då om det för din läkare eller sjuksköterska. Om du tror att du är allergisk fråga din läkare eller sjuksköterska om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Cubicin.

- Om du har eller tidigare har haft problem med njurarna. Din läkare kan behöva ändra dosen Cubicin (se avsnitt 3 i denna bipacksedel).
- I enstaka fall kan patienter som behandlas med Cubicin få ömhet eller smärta i muskler eller muskelsvaghet (se ytterligare information i avsnitt 4 i denna bipacksedel). Om så sker tala om det för din läkare. Din läkare tar ett blodprov och talar om huruvida du ska fortsätta behandlingen med Cubicin eller inte. Symtomen försvinner vanligen inom några dagar efter att du har avslutat behandlingen med Cubicin.

- Om du är mycket överviktig. Det är möjligt att halten Cubicin i ditt blod blir högre än den hos personer av medelvikt. Du genomgår i så fall noggranna kontroller med avseende på biverkningar.

Om något av ovanstående stämmer in på dig tala med din läkare eller sjuksköterska innan du tar Cubicin.

Tala om för din läkare snarast om du får något av följande symtom:

- Allvarliga, akuta allergiska reaktioner har observerats hos patienter under behandling med nästan alla antibakteriella läkemedel, även Cubicin. Informera läkare eller sköterska snarast om du upplever symtom på allergisk reaktion, t ex väsande andning, svårigheter att andas, svullnad av ansikte, nacke och hals, hudutslag och nässelutslag, feber (se avsnitt 4 i bipacksedeln för mer information).
- Ovanliga stickningar eller domningar i händer eller fötter, känselbortfall eller rörelsesvårigheter. Tala om för din läkare om detta uppträder. Din läkare kommer bestämma hurvida du ska fortsätta behandlingen.
- Diarré, speciellt om den är blodig eller slemmig, eller om diarrén blir allvarlig eller långvarig.
- Nyttillkommen eller förvärrad feber, hosta eller svårigheter att andas. Detta kan vara tecken på en sällsynt men allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation. Din läkare kommer att kontrollera dina lungors tillstånd och bedöma om du bör fortsätta behandlingen med Cubicin eller inte.

Cubicin kan påverka analysmetoden av blodprover som mäter blodets förmåga att levra sig. Blodprovet kan felaktigt tyda på dålig koagulationsförmåga trots att det egentligen inte föreligger något fel på ditt blod. Det är därför viktigt att din läkare tar din behandling med Cubicin i beaktande. Vänligen informera din läkare om att du behandlas med Cubicin.

Din läkare kommer ta blodprov för att kontrollera dina muskler både innan du börjar behandlingen samt regelbundet under behandlingen med Cubicin.

Barn och ungdomar

Cubicin skall ej ges till barn under 1 år då djurstudier har indikerat att denna åldersgrupp kan uppleva svåra biverkningar.

Användning till äldre

Patienter över 65 år kan ges samma dos som andra vuxna förutsatt att njurarna fungerar bra.

Andra läkemedel och Cubicin

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är framförallt viktigt att du informerar om följande:

- Läkemedel som kallas statiner eller fibrater (som sänker blodfetterna) eller ciklosporin (ett läkemedel som används vid transplantation för att förhindra organavstötning eller vid tillstånd som t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit). Det är möjligt att risken för muskelbiverkningar är större om du under behandlingen med Cubicin samtidigt tar något av dessa preparat (eller andra preparat som kan påverka muskulaturen). Din läkare kan bestämma sig för att inte ge dig Cubicin eller att tillfälligt sluta med det andra läkemedlet.
- Smärtlindrande läkemedel, så kallade icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller COX-2-hämmare (t.ex. celecoxib). Dessa läkemedel kan påverka utsöndringen av Cubicin via njurarna.
- Orala antikoagulantia (t ex warfarin), vilka är läkemedel som förhindrar att blodet lever sig. Det kan vara nödvändigt för din läkare att mäta din blodlevringstid.

Graviditet och amning

Cubicin ges normalt inte till gravida kvinnor. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Amma inte om du behandlas med Cubicin eftersom läkemedlet kan passera över i modersmjölken och skulle kunna påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt att Cubicin skulle ha någon effekt på din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur Cubicin ges

Cubicin ges vanligtvis av en läkare eller sjuksköterska.

Storleken på dosen du får beror på din vikt och på vilken typ av infektion du har. Den vanliga dosen för vuxna är 4 mg per kilo (kg) kroppsvikt en gång om dagen vid hudinfektioner eller 6 mg per kg kroppsvikt en gång om dagen vid infektion i hjärtat eller infektion i blodet i samband med infektioner i huden eller hjärtat. Hos vuxna patienter ges dosen direkt i blodbanan (intravenöst) antingen som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under cirka 2 minuter. Samma dos rekommenderas till patienter över 65 år förutsatt att deras njurar fungerar bra.

Barn och ungdomar (1 till 17 år)

Doseringen för barn och ungdomar (1 till 17 år) som behandlas för infektion i huden är beroende av patientens ålder. Den rekommenderade dosen baserat på ålder visas i tabellen nedan:

Åldersgrupp	Dosering	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	Upp till 14 dagar
7 till 11 år	7 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	
1 till < 2 år	10 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	

Om din njurfunktion är nedsatt kanske du får Cubicin mer sällan, t.ex. en gång varannan dag. Om du behandlas med dialys och om din nästa dos Cubicin skall ges på en dialysdag, får du vanligen Cubicin administrerat efter avslutad dialys.

En behandlingskur varar normalt 1 till 2 veckor vid hudinfektioner. Vid infektioner i blodet eller hjärtat samt vid infektioner i huden bestämmer din läkare hur länge du ska behandlas.

Detaljerad instruktion för användning och hantering ges i slutet av denna information.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna beskrivs nedan:

Mycket sällsynta allvarliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)

Överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion inklusive allergisk chock, angioödem, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)) har rapporterats i enstaka fall under administrering av Cubicin. Dessa allvarliga allergiska reaktioner kräver omedelbar medicinskt omhändertagande. Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symptom:

- Bröstsmärta eller tryck över bröstet,
- Utslag med blåsor, ibland i munnen och på könsorgan,
- Svullnad i halsen,
- Snabb eller svag puls,
- Pip i bröstet,
- Feber,
- Skakningar eller darrningar,
- Blodvallningar,
- Yrsel,
- Svimning,
- Metallsmak i munnen.

Tala om för din läkare snarast om du får oförklarlig muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet. Muskelproblem kan i mycket sällsynta fall (rapporterat hos mindre än 1 patient per 10 000) vara allvarliga och leda till muskelnedbrytning (rabdomyolys), som i sin tur kan skada njurarna.

Allvarliga biverkningar med okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

En sällsynt men potentiellt allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation har rapporterats hos patienter som fått Cubicin, oftast efter mer än 2 veckor av behandling. Symtomen kan inkludera svårigheter att andas, nytillkommen eller förvärrad hosta, eller nytillkommen eller förvärrad feber.

Tala om för din läkare eller sjuksköterska snarast om du upplever dessa symtom.

Om du får upphöjda eller vätskefyllda hudfläckar över ett stort område på kroppen, tala snarast med din läkare eller sjuksköterska.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna beskrivs nedan:

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 användare)

- Svampinfektioner såsom torsk,
- Urinvägsinfektion,
- Minskat antal röda blodkroppar (lågt blodvärde),
- Yrsel, ångest, sömnsvårigheter,
- Huvudvärk,
- Feber, svaghet (asteni),
- Högt eller lågt blodtryck,
- Förstoppning, buksmärta,
- Diarré, illamående eller kräkningar,
- Väderspänning,
- Svullen buk eller uppkördhet,
- Hudutslag eller klåda,
- Smärta, klåda eller rodnad vid stickstället,
- Smärta i armar eller ben,
- Blodtest visar högre nivåer av leverenzymmer eller kreatinfosfokinas (CK).

Andra biverkningar som kan förekomma under behandling med Cubicin beskrivs nedan:

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- Blodsjukdomar (t.ex. ökat antal av små blodkroppar som kallas blodplättar, vilket kan öka blodets tendens att levra sig, eller ökat antal av en viss typ vita blodkroppar),
- Nedsatt aptit,
- Stickningar eller domningar i händer eller fötter, smakrubbningar,
- Skakningar,
- Ändringar i hjärtrytm, blodvallningar,
- Matsmältningsbesvär (dyspepsi), inflammation i tungan,
- Kliande hudutslag,
- Muskelsmärta eller svaghet, muskelinflammation (myosit), ledsmärta,
- Njurproblem,

- Inflammation och irritation i slidan,
- Allmän värk eller svaghet, trötthet (fatigue),
- Blodprov visar förhöjda värden för blodsocker, serumkreatinin, myoglobin, eller laktatdehydrogenas (LDH), förlängd blodlevringstid eller rubbningar i saltbalansen.

Sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 1 000 användare)

- Gulfärgning av hud och ögonvitor,
- Förlängd protrombintid (koaguleringsstid).

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

Antibakteriellt-associerad kolit inkluderande pseudomembranös kolit (allvarlig eller långvarig diarré som är blodig och/eller slemmig, med samtidig buksmärta eller feber).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cubicin ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg. dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är daptomycin. En flaska med pulver innehåller 500 mg daptomycin.
- Övrigt innehållsämne är natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cubicin pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning tillhandahålls som en ljus gul till ljus brun kaka eller pulver i en glasflaska. Det blandas med en vätska så att en lösning erhålls innan det ges.

Cubicin är tillgänglig i förpackningar innehållande 1 flaska eller 5 flaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 - Anagni (FR)
Italien

Laboratories Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

OBS! Se Produktresumén före förskrivning.

Anvisningar om användning och hantering

Injektionsflaska om 500 mg:

Daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 eller 60 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Cubicin som intravenös infusion under 30 eller 60 minuter

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin infusionsvätska 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.

För beredning av Cubicin som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 sedan 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål med grovleken 21 gauge eller mindre i diameter
6. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) (normal volym 50 ml).
7. 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.
8. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
9. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter.

Cubicin är inte fysikaliskt eller kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Följande har visats vara kompatibla vid tillsats till infusionslösningar som innehåller Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin och lidokain.

Den totala förvaringstiden (beredd lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse) vid 25°C ska inte överskrida 12 timmar (24 timmar i kylskåp).

Stabiliteten av utspädd lösning i infusionspåse är 12 timmar vid 25°C eller 24 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2°C – 8°C.

Cubicin som en 2-minuters intravenös injektion (endast vuxna patienter)

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

En koncentration om 50 mg/ml Cubicin injektionsvätska 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.

För beredning av Cubicin som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Cubicin.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppen 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 med grovleken 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 sedan 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 Cubicin kan variera i färg från svagt gul till ljust brun.
5. Avlägsna sakta den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål med grovleken 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 ges som en långsam intravenös injektion under 2 minuter.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning hos den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan har visats för 12 timmar vid 25°C och upp till 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C – 8°C).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C – 8°C, såvida inte upplösning/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns ovan.

Injektionsflaskor med Cubicin är endast avsedda för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan skall kasseras.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för daptomycin är CHMP:s slutsatser följande:

En kumulativ granskning av data insamlad efter godkännandet av läkemedlet visade att det totalt sett förekommit 17 fall där rapportören beskrivit organiserande pneumoni associerad med daptomycinbehandling utan att rapportera en associerad diagnos på pulmonär eosinofili eller eosinofil pneumoni. Majoriteten beskriver trolig eller möjlig organiserande pneumoni baserat på röntgenbilder förenliga med eosinofil pneumoni. Bekräftade fall med både histopatologiska och radiografiska beskrivningar visade sig stämma överens med den kända bilden för eosinofil pneumoni, men diagnosen kunde inte fastställas initialt. Organiserande pneumoni ska därför läggas till avsnitt 4.4 av den Europeiska SmPC (Varningar och försiktighet) och avsnitt 4.8 (Biverkningar) som en biverkan med okänd frekvens under systemorganklass andningsvägar, bröstorg och mediastinum. Inga ändringar krävs i bipackssedeln.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för daptomycin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller daptomycin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.