

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 350 mg daptomycin.

1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 500 mg daptomycin.

1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning.

En lysegul til lysebrun frysetørret kake eller pulver.

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning.

En lysegul til lysebrun frysetørret kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Daptomycin er indisert til behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Voksne og pediatriske (1 til 17 år) pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI).
- Voksne pasienter med høyresidig infeksøs endokarditt (RIE) forårsaket av *Staphylococcus aureus*. Ved avgjørelsen om å bruke daptomycin er det anbefalt at man tar hensyn til organismens antibakterielle følsomhet, og avgjørelsen skal baseres på råd fra spesialister (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Voksne og pediatriske (1 til 17 år) pasienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB). Hos voksne skal bruk ved bakteriemi være assosiert med RIE eller cSSTI. Hos pediatriske pasienter skal bruk ved bakteriemi være assosiert med cSSTI.

Daptomycin har kun effekt mot grampositive bakterier (se pkt. 5.1). Ved blandede infeksjoner hvor en mistenker gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, skal daptomycin administreres sammen med hensiktsmessige antibakterielle midler.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

I kliniske studier på pasienter ble infusjonen av daptomycin gitt med minst 30 minutters varighet. Det foreligger ikke klinisk erfaring med administrering av daptomycin som en 2-minutters injeksjon til pasienter. Denne administrasjonsmåten ble kun undersøkt hos friske individer. Når man sammenligner med samme doser gitt som en 30-minutters infusjon, var der imidlertid ingen klinisk viktige forskjeller i farmakokinetikk og sikkerhetsprofil for daptomycin (se pkt. 4.8 og 5.2).

Dosering

Voksne

- cSSTI uten samtidig SAB: daptomycin 4 mg/kg administreres én gang hver 24. time i 7–14 dager eller til infeksjonen er helbredet (se pkt. 5.1).
- cSSTI med samtidig SAB: daptomycin 6 mg/kg administreres én gang hver 24. time. For dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se nedenfor. Det kan være nødvendig med en behandlingsvarighet på mer enn 14 dager, avhengig av den antatte risiko for komplikasjoner hos hver enkelt pasient.
- Kjent eller mistenkt RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus*: daptomycin 6 mg/kg administreres én gang hver 24. time. For dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se nedenfor. Behandlingsvarigheten bør være i samsvar med gjeldende offisielle retningslinjer.

Daptomycin administreres intravenøst i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6). Daptomycin bør ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Nivåer av kreatinfosfokinase (CK) må måles ved baseline og med jevne mellomrom (minst ukentlig) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Daptomycin elimineres hovedsakelig via nyrene.

På grunn av begrenset klinisk erfaring (se tabell og fotnoter nedenfor) bør daptomycin bare brukes hos voksne pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] < 80 ml/min) dersom det vurderes at forventet klinisk nytte oppveier den potensielle risikoen. Behandlingsrespons, nyrefunksjon og nivåer av kreatinfosfokinase (CK) bør overvåkes nøye hos alle pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Doseregimet for daptomycin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Tabell 1 Dosejusteringer hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon, sortert etter indikasjon og kreatininclearance

Indikasjon for bruk	Kreatininclearance	Doseanbefaling	Kommentarer
cSSTI uten SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg én gang daglig	Se pkt. 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
RIE eller cSSTI assosiert med SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg én gang daglig	Se pkt. 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg hver 48. time	(1, 2)

cSSI = kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner. SAB = *S. aureus*-bakteriemi

(1) Sikkerhet og effekt av det justerte doseringsintervallet er ikke evaluert i kontrollerte kliniske studier.

og anbefalingen er basert på data fra farmakokinetiske studier og modelleringsresultater (se pkt. 4.4 og 5.2).
 (2) Samme dosejustering, som er basert på farmakokinetiske data hos frivillige inkludert PK-modelleringsresultater, anbefales for pasienter i hemodialyse (HD) eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). Så langt det er mulig skal Cubicin administreres etter fullført dialyse på dialysedager (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering av daptomycin til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B) (se pkt. 5.2). Data er ikke tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C). Det bør derfor utvises forsiktighet hvis daptomycin gis til slike pasienter.

Eldre pasienter

Anbefalte doser bør brukes hos eldre pasienter, med unntak av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se over og pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon (1 til 17 år)

Tabell 2 **Anbefalte doseregimer for pediatriske pasienter basert på alder og indikasjon**

Aldersgruppe	Indikasjon			
	cSSTI uten SAB		cSSTI assosiert med SAB	
	Doseregime	Behandlingsvarighet	Doseregime	Behandlingsvarighet
12 til 17 år	5 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	Opptil 14 dager	7 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	(1)
7 til 11 år	7 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter		9 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	
2 til 6 år	9 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter		12 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter	
1 til < 2 år	10 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter		12 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter	

cSSTI = kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner. SAB = *S. aureus*-bakteriemi

(1) Minimum behandlingsvarighet med Daptomycin Hospira hos pediatriske SAB-pasienter bør være i henhold til den antatte risiko for komplikasjoner hos den enkelte. I henhold til dette, kan det være nødvendig med en lengre varighet på behandling med Daptomycin Hospira enn 14 dager. I studien på pediatrik SAB var gjennomsnittlig varighet av Daptomycin Hospira gitt intravenøst 12 dager, med en variasjon på 1 til 44 dager. Behandlingsvarigheten bør være i samsvar med tilgjengelige offisielle retningslinjer.

Daptomycin Hospira administreres intravenøst i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6). Daptomycin Hospira bør ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Nivåer av kreatinfosfokinase (CK) må måles ved baseline og med jevne mellomrom (minst ukentlig) under behandling (se pkt. 4.4).

Pediatrike pasienter under ett års alder bør ikke behandles med daptomycin pga. risikoen for potensielle effekter på muskulære eller nevro-muskulære systemer og/eller nervesystemet (enten det perifere og/eller det sentrale) som ble observert hos neonatale hunder (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Hos voksne gis daptomycin ved intravenøs infusjon (se pkt. 6.6) og administreres i løpet av en 30-minutters periode eller ved intravenøs injeksjon (se pkt. 6.6) og administreres i løpet av en 2-minutters periode.

Hos pediatrike pasienter i alderen 7 til 17 år gis Daptomycin Hospira ved intravenøs infusjon over en 30-minutters periode (se pkt. 6.6). Hos pediatrike pasienter i alderen 1 til 6 år gis Daptomycin Hospira ved intravenøs infusjon over en 60-minutters periode (se pkt. 6.6).

Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge, fra klar gul til lysebrun.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Dersom et annet infeksjonsfokus enn cSSTI eller RIE blir identifisert etter initiering av behandlingen med daptomycin, bør igangsetting av alternativ antibakteriell behandling som har dokumentert effekt ved den (de) spesifikke infeksjonen(e) overveies.

Anafylakse/hypersensitivitetsreaksjoner

Anafylakse/hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert med daptomycin. Dersom en allergisk reaksjon oppstår ved bruk av daptomycin, skal behandlingen avbrytes og hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Pneumoni

Kliniske studier har vist at daptomycin ikke er effektiv i behandling av pneumoni. Daptomycin Hospira er derfor ikke indisert for behandling av pneumoni.

RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus*

Kliniske data på bruk av daptomycin til behandling av RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus* er begrenset til 19 voksne pasienter (se «Klinisk effekt hos voksne» under pkt. 5.1). Sikkerhet og effekt av daptomycin hos barn og ungdom under 18 år med høyresidig infeksjøs endokarditt (RIE) pga. *Staphylococcus aureus* har ikke blitt fastslått.

Effekt av daptomycin hos pasienter med infeksjoner i kunstig hjerteklaff eller med venstresidig infeksjøs endokarditt forårsaket av *Staphylococcus aureus* har ikke blitt påvist.

Dyptliggende infeksjoner

Pasienter med dyptliggende infeksjoner bør få nødvendig kirurgisk behandling uten opphold (f.eks. debridement, fjerning av proteser, utbytting av klaffer).

Enterokokkinfeksjoner

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende den mulige kliniske effekten av daptomycin mot enterokokkinfeksjoner, inkludert *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. I tillegg har man ikke påvist ut hvilke doseringsregimer for daptomycin som kunne være hensiktsmessige for behandling av enterokokkinfeksjoner, med eller uten bakteriem. Behandlingssvikt ved bruk av daptomycin ved enterokokkinfeksjoner, i de fleste tilfeller assosiert med bakteriem, har blitt rapportert. I noen tilfeller er behandlingssvikt sett i sammenheng med seleksjonen av organismer med redusert følsomhet eller direkte resistens overfor daptomycin (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av antibakterielle midler kan fremme overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis en superinfeksjon oppstår i løpet av behandlingen bør hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD)

CDAD er rapportert med daptomycin (se pkt. 4.8).

Dersom CDAD mistenkes eller bekreftes, kan det være nødvendig å seponere daptomycin og hensiktsmessig behandling bør igangsettes etter klinisk vurdering.

Legemiddel/laboratorietest interaksjoner

Falsk forlenget protrombintid (PT) og stigning i internasjonalt normalisert ratio (INR) har blitt observert når visse rekombinante tromboplastinreagenser er benyttet i analysen (se pkt. 4.5).

Kreatinfosfokinase og myopati

Det er rapportert økte nivåer av kreatinfosfokinase (CK; MM-isoenzym) i plasma, assosiert med muskelsmerter og/eller -svakhet og tilfeller av myositt, myoglobinemi og rbdomyolyse under behandling med daptomycin (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.3). I kliniske studier oppstod markerte økninger av CK i plasma til > 5x øvre normale grense (ULN) uten muskelsymptomer oftere hos pasienter som fikk behandling med daptomycin (1,9 %), enn hos pasienter som fikk komparatorer (0,5 %). Det anbefales derfor at:

- CK i plasma bør måles ved baseline og ved regelmessige intervaller (minst én gang i uken) under behandling hos alle pasienter.
- CK skal måles oftere (f.eks. hver 2.–3. dag i det minste de første to behandlingsukene) hos pasienter som har høyere risiko for å utvikle myopati. For eksempel pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min; se også pkt. 4.2), inkludert de på hemodialyse eller CAPD, og pasienter som tar andre legemidler som man vet kan assosieres med myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere, fibrater og ciklosporin).
- Det kan ikke utelukkes at pasienter med CK høyere enn 5 ganger den øvre normale grense ved baseline kan risikere videre økninger ved behandling med daptomycin. Dette bør tas i betraktning ved oppstart av daptomycinbehandling, og dersom daptomycin blir gitt skal disse pasientene monitoreres oftere enn én gang i uken.
- Daptomycin Hospira bør ikke administreres til pasienter som tar andre legemidler forbundet med myopati, med mindre det anses at den kliniske nytten for pasienten oppveier risikoen.
- Pasienter som får behandling skal regelmessig undersøkes for eventuelle tegn og symptomer som kan tyde på myopati.
- Enhver pasient som utvikler uforklarlige muskelsmerter, ømhet, svakhet eller kramper, skal få

målt CK-nivået annenhver dag. Daptomycin Hospira bør seponeres ved uforklarlige muskelsymptomer hvis CK- nivået blir høyere enn 5 ganger den øvre normale grense.

Perifer nevropati

Pasienter som utvikler tegn eller symptomer som kan tyde på perifer nevropati ved behandling med daptomycin, skal undersøkes, og seponering av daptomycin bør overveies (se pkt. 4.8 og pkt. 5.3).

Pediatrik populasjon

Daptomycin skal ikke gis til pediatriske pasienter under ett års alder på grunn av potensiell risiko for effekter på muskulære eller nevromuskulære systemer og/eller nervesystemet (enten det perifere og/eller det sentrale) som ble observert hos neonatale hunder (se pkt. 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni er rapportert hos pasienter som får daptomycin (se pkt. 4.8). I de fleste rapporterte tilfeller forbundet med daptomycin utviklet pasienter feber, dyspné med hypoksisk respirasjonssvikt og diffuse pulmonære infiltrater eller organiserende pneumoni. De fleste tilfellene oppstod etter mer enn 2 ukers behandling med daptomycin, og ble bedre da daptomycin ble seponert og steroidbehandling ble initiert. Tilbakefall av eosinofil pneumoni ved re-eksponering er rapportert. Pasienter som utvikler disse tegnene og symptomene under behandling med daptomycin, bør øyeblikkelig gjennomgå medisinsk undersøkelse, om nødvendig også bronkoalveolær utskylling dersom dette er nødvendig, for å utelukke andre årsaker (f.eks. bakterieinfeksjon, soppinfeksjon, parasitter, andre legemidler). Daptomycin skal seponeres umiddelbart og om nødvendig bør behandling med systemiske steroider initieres.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og væskefylt utslett med eller uten slimhinneinvolvering (Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert med daptomycin (se pkt. 4.8). Ved forskrivning av dette legemidlet bør pasienten informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og overvåkes nøye. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør daptomycin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling bør vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig kutan bivirkning ved bruk av daptomycin, skal ikke behandling med daptomycin noen gang startes på nytt hos denne pasienten.

Tubulointerstitiell nefritt

Tubulointerstitiell nefritt (TIN) har blitt rapportert etter markedsføring med daptomycin. Pasienter som utvikler feber, utslett, eosinofili og/eller ny eller forverret nedsatt nyrefunksjon mens de får daptomycin, bør få en medisinsk evaluering. Hvis man mistenker TIN, bør daptomycin seponeres umiddelbart og egnet behandling og/eller tiltak bør iverksettes.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon er rapportert under behandling med daptomycin. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan i seg selv predisponere for forhøyet nivå av daptomycin, som kan øke risikoen for utvikling av myopati (se over).

En justering av doseringsintervallet for daptomycin er nødvendig hos voksne pasienter der kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhet og effekt av det justerte doseringsintervallet har ikke blitt evaluert i kontrollerte kliniske studier, og anbefalingen er hovedsakelig basert på farmakokinetiske modelleringsdata. Daptomycin bør kun brukes til slike pasienter hvis det anses at forventet klinisk nytte oppveier potensiell risiko.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av daptomycin til pasienter som allerede har en grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min) før de starter behandling med Daptomycin Hospira. Regelmessig monitorering av nyrefunksjonen tilrådes (se pkt. 5.2).

I tillegg tilrådes regelmessig monitorering av nyrefunksjonen ved samtidig administrering av potensielt nefrotoksiske midler, uavhengig av pasientens pre-eksisterende nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Doseregimet for daptomycin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Fedme

Hos overvektige pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min, var AUC_{0-∞} for daptomycin betydelig høyere (gjennomsnittlig 42 % høyere) sammenlignet med jevnbyrdige kontrollpersoner som ikke var overvektige. Det finnes kun begrenset informasjon om sikkerhet og effekt av daptomycin hos svært overvektige personer, og det anbefales derfor forsiktighet. Det foreligger imidlertid på nåværende tidspunkt ingen bevis for at dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 5.2).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Daptomycin gjennomgår liten eller ingen nedbrytning via cytokrom P-450 (CYP450). Det er lite sannsynlig at daptomycin vil hemme eller indusere metabolismen av legemidler metabolisert via P450-systemet.

Interaksjonsstudier for daptomycin har blitt utført med aztreonam, tobramycin, warfarin og probenecid. Daptomycin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til warfarin eller probenecid, og disse legemidlene endret heller ikke farmakokinetikken til daptomycin. Farmakokinetikken til daptomycin ble ikke signifikant endret av aztreonam.

Selv om små endringer i farmakokinetikken til daptomycin og tobramycin ble observert ved samtidig administrering av en daptomycindose på 2 mg/kg som en 30-minutters intravenøs infusjon, var ikke endringene statistisk signifikante. Interaksjon mellom daptomycin og tobramycin med en godkjent dose daptomycin er ikke kjent. Forsiktighet bør utvises når daptomycin gis samtidig med tobramycin.

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av daptomycin og warfarin. Studier på daptomycin med andre antikoagulantia enn warfarin har ikke blitt utført. I flere av de første dagene etter behandlingsstart med daptomycin, bør antikoagulerende aktivitet hos pasienter som får Daptomycin Hospira og warfarin monitoreres.

Det er begrenset erfaring med samtidig administrering av daptomycin og andre legemidler som kan forårsake myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere). Enkelte tilfeller av markert økning av CK-nivåer og tilfeller av rbdomyolyse oppstod imidlertid hos voksne pasienter som tok ett av disse legemidlene samtidig med daptomycin.

Hvis det er mulig, anbefales det at andre legemidler forbundet med myopati midlertidig seponeres under behandling med daptomycin med mindre nytten ved samtidig behandling oppveier risikoen. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, bør CK-nivåer måles oftere enn én gang i uken og pasientene overvåkes nøye for eventuelle tegn eller symptomer som kan tyde på myopati. (Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3).

Daptomycin utskilles primært gjennom nyrefiltrasjon. Plasmanivåer kan derfor øke ved samtidig administrering av legemidler som reduserer nyrefiltrasjonen (f. eks. NSAID og COX-2- hemmere). I

tillegg er det et potensiale for at en farmakodynamisk interaksjon kan forekomme ved samtidig administrering på grunn av additiv innvirkning på nyrene. Forsiktighet må derfor utvises når daptomycin administreres sammen med ethvert annet legemiddel som er kjent for å redusere nyrefiltrasjonen.

I overvåking etter markedsføring er det rapportert tilfeller av interferens mellom daptomycin og bestemte reagenser som brukes i enkelte analyser av protrombintid/internasjonalt normalisert ratio (PT/INR). Slik interferens førte til en falsk forlengelse av protrombintid og forhøyet INR. Dersom det observeres uforklarlige abnormaliteter i PT/INR hos pasienter som tar daptomycin, bør en mulig *in vitro*-interaksjon med laboratorietesten vurderes. Muligheten for feilaktige resultater kan minimeres ved å ta prøver for testing av PT eller INR nær tidspunktet hvor plasmakonsentrasjonene av daptomycin er på det laveste nivå (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av daptomycin under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Daptomycin Hospira skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, dvs. kun hvis den forventede nytten oppveier mulig risiko.

Amming

I en «case-studie» på én enkelt person, ble daptomycin administrert intravenøst daglig i 28 dager til en ammende mor i doser på 500 mg/dag. Prøver av pasientens brystmelk ble samlet inn over en 24-timers periode på dag 27. Den høyeste konsentrasjonen av daptomycin målt i brystmelken var 0,045 mikrog/ml, som er en lav konsentrasjon. Inntil mer erfaring er tilgjengelig, skal amming opphøre når daptomycin gis til ammende kvinner.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende daptomycin og fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Basert på rapporterte bivirkninger antas det for usannsynlig at daptomycin vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier fikk 2011 voksne forsøkspersoner daptomycin. I disse studiene fikk 1221 personer en daglig dose på 4 mg/kg, hvorav 1108 var pasienter og 113 var friske frivillige. 460 personer fikk en daglig dose på 6 mg/kg, hvorav 304 var pasienter og 156 var friske frivillige. I pediatriske studier fikk 372 pasienter daptomycin. Av disse fikk 61 en enkeltdose, og 311 fikk et behandlingsregime for cSSTI eller SAB (daglige doser varierte fra 4 mg/kg til 12 mg/kg). Bivirkninger (dvs. vurdert av utprøver som mulig, sannsynligvis eller helt sikkert forbundet med legemidlet) ble rapportert med lik frekvens for daptomycin som for sammenlignende regimer.

De mest vanlig rapporterte bivirkningene (frekvens vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)) er: Soppinfeksjoner, urinveisinfeksjon, candidainfeksjon, anemi, angst, søvnløshet, svimmelhet, hodepine, hypertensjon,

hypotensjon, gastrointestinal- og abdominalsmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré, flatulens, oppblåsthet og distensjon, unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP)), utslett, kløe, smerter i ekstremitetene, økt serumkreatinfosfokinase (CK), reaksjoner på infusjonsstedet, pyreksi, asteni.

Mindre hyppige rapporterte, men mer alvorlige bivirkninger inkluderer hypersensitivitetsreaksjoner, eosinofil pneumoni (som av og til fremstår som organiserende pneumoni), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem og rabdomyolyse.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble rapportert mens behandlingen pågikk og i løpet av en oppfølgingsperiode, med frekvenser tilsvarende: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i>	Soppinfeksjoner, urinveisinfeksjon, candidainfeksjon
	<i>Mindre vanlige:</i>	Fungemi
	<i>Ikke kjent*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -assosiert diaré**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Vanlige:</i>	Anemi
	<i>Mindre vanlige:</i>	Trombocytemi, eosinofili, økt internasjonalt normalisert ratio (INR), leukocytose
	<i>Sjeldne:</i>	Forlenget protrombintid (PT)
	<i>Ikke kjent*:</i>	Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent*:</i>	Overfølsomhet**, manifestert ved isolerte spontanrapporter inkludert, men ikke begrenset til angioødem, pulmonal eosinofili, følelse av orofaryngeal hevelse, anafylakse**, infusjonsreaksjoner inkludert følgende symptomer: takykardi, hvesing, pyreksi, frysninger, systemisk rødhet og varme (flushing), vertigo, synkope og metallsmak
Stoffskifte- og ernæringsbetingede	<i>Mindre vanlige:</i>	Redusert appetitt, hyperglykemi, elektrolyttforstyrrelser
Psykiatriske lidelser	<i>Vanlige:</i>	Angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i>	Svimmelhet, hodepine
	<i>Mindre vanlige:</i>	Parestesi, smaksforstyrrelser, tremor, irritasjon på øynene
	<i>Ikke kjent*:</i>	Perifer nevropati**
Sykdommer i øre og	<i>Mindre vanlige:</i>	Svimmelhet
Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Supraventrikulær takykardi, ekstrasystole
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i>	Hypertensjon, hypotensjon
	<i>Mindre vanlige:</i>	Rødming

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Ikke kjent*</i> :	Eosinofil pneumoni ^{1**} , hoste
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i>	Gastrointestinal- og abdominalsmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré, flatulens, oppblåsthet og distensjon
	<i>Mindre vanlige:</i>	Dyspepsi, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Vanlige:</i>	Unormale leverfunksjonstester ² (økt alanin aminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP))
	<i>Sjeldne:</i>	Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i>	Utslett, kløe
	<i>Mindre vanlige:</i>	Urtikaria
	<i>Ikke kjent*</i> :	Akutt generalisert pustuløst eksantem (AGEP), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, væskefylt utslett med eller uten slimhinneinvolvering (SJS eller TEN)**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige:</i>	Smerter i ekstremitetene, økt serumkreatinfosfokinase (CK) ²
	<i>Mindre vanlige:</i>	Myositt, økt myoglobin, muskelsvakhet, muskelsmerter, artralgi, økt serumlaktatdehydrogenase (LDH), muskelkramper
	<i>Ikke kjent*</i> :	Rabdomyolyse ^{3 **}
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige:</i>	Nyresykdom, inkludert nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, økt kreatinin i serum
	<i>Ikke kjent*</i> :	Tubulointerstitiell nefritt (TIN)**
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i>	Reaksjoner på infusjonsstedet, pyreksi, asteni
	<i>Mindre vanlige:</i>	Fatigue, smerter

*Basert på rapporter etter markedsføring. Da disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av uviss størrelse, er det ikke mulig å sikkert estimere frekvens og derfor blir frekvensen kategorisert som ikke kjent.

**Se pkt. 4.4.

¹Selv om den nøyaktige forekomsten av eosinofil pneumoni assosiert med daptomycin er ukjent, er rapporteringsraten for spontanrapporter per i dag svært lav (< 1/10 000).

²I enkelte tilfeller av myopati med forhøyet CK og muskelsymptomer, viste pasientene samtidig en økning i transaminaser. Disse økningene i transaminaser var sannsynligvis forbundet med effekter på skjelettmuskulaturen. Majoriteten av transaminaseøkningene hadde toksisitetsgrad 1–3, og gikk over ved seponering av behandlingen.

³ I tilfeller der kliniske opplysninger om pasientene var tilgjengelig og muliggjorde en vurdering, forekom ca. 50 % av tilfellene hos pasienter som hadde pre-eksisterende nyresykdom, eller hos pasienter som samtidig fikk legemidler kjent for å forårsake rabdomyolyse.

Sikkerhetsdata for administrering av daptomycin via en 2-minutters intravenøs injeksjon er utledet fra to farmakokinetiske studier hos friske frivillige voksne. Basert på resultatene fra disse studiene hadde begge administrasjonsmåtene for daptomycin, både den 2-minutters intravenøse injeksjonen og den 30-minutters intravenøse infusjonen, lik sikkerhets- og toleranseprofil. Det var ingen relevant forskjell i lokal toleranse eller i bivirkningers natur og frekvens.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdosering tilrådes støttende behandling. Daptomycin skilles sakte ut fra kroppen ved hemodialyse (ca. 15 % av administrert dose fjernes i løpet av 4 timer) eller ved peritonealdialyse (ca. 11 % av administrert dose fjernes i løpet av 48 timer).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, Andre antibakterielle midler, ATC-kode: J01XX09

Virkningsmekanisme

Daptomycin er et syklisk lipopeptid naturlig produkt som kun virker mot grampositive bakterier.

Virkningsmekanismen innebærer binding (i nærvær av kalsium-ioner) til bakteriemembraner hos celler i både den voksende og stasjonære fasen, som fører til depolarisering og rask hemming av protein-, DNA- og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriell celledød med ubetydelig celle-lyse.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Daptomycin utøver rask, konsentrasjonsavhengig baktericid aktivitet mot grampositive organismer *in vitro* og i *in vivo*-dyremodeller. I dyremodeller korrelerer AUC/MIC og C_{max} /MIC med effekt og antatt bakteriedød *in vivo* ved enkeltdoser tilsvarende humane doser til voksne på 4 mg/kg og 6 mg/kg én gang daglig.

Resistensmekanismer

Stammer med redusert følsomhet overfor daptomycin har vært rapportert særlig under behandling av pasienter med infeksjoner som er vanskelige å behandle, og/eller etter behandling i lengre perioder. Det har spesielt vært rapporter om behandlingssvikt hos pasienter infisert med *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inkludert pasienter med bakteriemi, som har vært assosiert med denne seleksjonen av organismer med redusert følsomhet eller direkte resistens overfor daptomycin under behandling.

Resistensmekanismen(e) overfor daptomycin er ikke fullt ut forstått.

Brytningspunkter

Brytningspunkt for minste hemmende konsentrasjon (MIC) fastsatt av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for stafylokokker og streptokokker (unntatt *S. pneumoniae*) er følsom ≤ 1 mg/l og resistent > 1 mg/l.

Følsomhet

Forekomsten av resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig skal ekspertråd søkes når lokal forekomst av resistens er slik at nytten av midlet er diskutabel for i hvert fall enkelte

infeksjonstyper.

Tabell 4 Vanligvis følsomme arter og organismer med iboende resistens mot daptomycin

Vanligvis følsomme arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulasenegative stafylokokker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gruppe G streptokokker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp
Organismer med iboende resistens
Gramnegative organismer

* indikerer arter hvor aktiviteten anses tilfredsstillende dokumentert i kliniske studier.

Klinisk effekt hos voksne

I to kliniske studier på kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner hos voksne, oppfylte 36 % av pasientene behandlet med daptomycin kriteriene for systemisk inflammatorisk respons-plasmaproteinsyndrom (SIRS). Den vanligste infeksjonen som ble behandlet var sårinfeksjon (38 % av pasientene), mens 21 % hadde alvorlige absesser. Disse begrensningene i den behandlede pasient-populasjonen bør tas i betraktning når bruk av daptomycin vurderes.

I en randomisert, kontrollert, åpen studie med 235 voksne pasienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (dvs. minst én positiv blodkultur med *Staphylococcus aureus* før første dose) oppfylte 19 av de 120 pasientene som fikk Daptomycin Hospira, kriteriene for RIE. Av disse 19 pasientene var 11 infisert med meticillinfølsomme og 8 med meticillinresistente *Staphylococcus aureus*. Suksessraten hos RIE-pasienter er vist i tabellen under.

Tabell 5 Suksessrater hos RIE-pasienter

Populasjon	Daptomycin	Komparator	Forskjell i suksessrate
	n/N (%)	n/N (%)	(95 % KI)
ITT («intention to treat»)-populasjon			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protokoll)-populasjon			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Det ble observert behandlingssvikt på grunn av vedvarende eller residiverende *Staphylococcus aureus*-infeksjoner hos 19/120 (15,8 %) pasienter som ble behandlet med daptomycin, 9/53 (16,7 %) pasienter som ble behandlet med vankomycin, og 2/62 (3,2 %) pasienter som ble behandlet med semisyntetisk penicillin mot stafylokokker. Blant pasientene med behandlingssvikt ble seks pasienter behandlet med daptomycin og én pasient behandlet med vankomycin infisert med *Staphylococcus aureus* som utviklet økende MIC-verdier for daptomycin under eller etter behandlingen (se ”Resistensmekanismer” over). De fleste pasientene med behandlingssvikt på grunn av vedvarende eller residiverende *Staphylococcus aureus*-infeksjoner hadde dyptliggende infeksjoner og fikk ikke nødvendig kirurgisk behandling.

Klinisk effekt hos pediatriske pasienter

Sikkerhet og effekt av daptomycin ble evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år (studie DAP-PEDS-07-03) med cSSTI forårsaket av grampositive patogener. Pasientene ble inndelt trinnvis i veldefinerte aldersgrupper og gitt aldersavhengige doser én gang daglig i inntil 14 dager, som følger:

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

Det primære målet for DAP-PEDS-07-03-studien var å vurdere sikkerheten av behandlingen. Sekundære mål inkluderte en vurdering av effekten av aldersavhengige daptomycindoser gitt intravenøst sammenlignet med standardbehandling. Det primære effektendepunktet var det sponsordefinerte kliniske utfallet ved «test-of-cure» (TOC), som var definert av en medisinsk utprøvsleder uten forkunnskap om testen. Totalt 389 personer ble behandlet i studien, inkludert 256 personer som fikk daptomycin, og 133 personer som fikk standardbehandling. I alle populasjoner var de kliniske suksessratene sammenlignbare mellom daptomycin- og standardbehandlingsarmene, noe som støtter den primære effektanalysen i ITT-populasjonen.

Tabell 6 Oppsummering av sponsordefinert klinisk utfall ved TOC

	Klinisk suksess for pediatrisk cSSTI		
	Daptomycinn/N (%)	Komparatorn/N (%)	% differanse
«Intent-to-treat»	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifisert «intent-to-treat»	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klinisk evaluerbar	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologisk evaluerbar (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Den samlede terapeutiske responsraten for infeksjoner forårsaket av MRSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (se tabell nedenfor, ME-populasjon), var lik for daptomycin- og standardbehandlingsarmene. Responsratene var > 94 % for begge behandlingsarmene på tvers av disse vanlige patogenene.

Tabell 7 Sammendrag av samlet terapeutisk respons etter patogentype (ME-populasjon) ved baseline

Patogen	Samlet suksessrate ^a for pediatrisk cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Meticillinfølsomme <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Personer som oppnådde klinisk suksess (klinisk respons enten "kureret" eller "forbedret") og mikrobiologisk suksess (patogennivåresponsen enten "eradikert" eller "antatt eradikert"), klassifiseres som samlet terapeutisk suksess.

Sikkerhet og effekt av daptomycin ble evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år (Studie DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriemi forårsaket av *Staphylococcus aureus*. Pasientene ble randomisert i et 2:1 forhold til følgende aldersgrupper og gitt aldersavhengige doser én gang daglig i opptil 42 dager som følger:

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

Hovedmålet for Studie DAP-PEDBAC-11-02 var å utrede sikkerheten for intravenøs daptomycin versus SOC antibiotika. Sekundære mål omfattet: Klinisk utfall basert på den blindede utrederens vurdering av klinisk respons (suksess [kurert, forbedring], svikt eller ikke evaluerbar) ved TOC-besøket, og mikrobiologisk respons (suksess, svikt eller ikke evaluerbar) basert på utredning av baseline infiserende patogen ved TOC.

Totalt 81 personer ble behandlet i studien, inkludert 55 personer som fikk daptomycin og 26 personer som fikk standardbehandling. Ingen pasienter i alderen 1 til < 2 år ble inkludert i studien. I alle populasjoner var de kliniske suksessratene sammenlignbare mellom daptomycin- og SOC-behandlingsarmene.

Tabell 8 Sammenheng av klinisk utfall ved TOC definert av den blindede utreder

	Klinisk suksess for pediatrik SAB		% differanse
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	
Modifisert «intent-to-treat» (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologisk modifisert «intent-to-treat» (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinisk evaluerbar (KE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Tabell 9 Mikrobiologisk resultat ved TOC for daptomycin- og SOC-behandlingsarmene for infeksjoner forårsaket av MRSA og MSSA (mMITT-populasjon)

Patogen	Mikrobiologisk suksessrate for pediatrik SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Meticillinfølsomme <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til daptomycin er vanligvis lineær og tidsuavhengig ved doser på 4 til 12 mg/kg administrert som én enkelt daglig dose ved bruk av 30-minutters intravenøs infusjon i inntil 14 dager hos friske, frivillige voksne. Konsentrasjoner ved steady state oppnås ved den tredje daglige dosen.

Daptomycin administrert som en 2-minutters intravenøs injeksjon viste også doseproporsjonal farmakokinetikk i det godkjente terapeutiske doseringsintervallet fra 4 til 6 mg/kg. Sammenlignbar eksponering (AUC og C_{max}) ble vist hos friske frivillige voksne etter administrering av daptomycin som en 30-minutters intravenøs infusjon eller som en 2-minutters intravenøs injeksjon.

Dyrestudier har vist at daptomycin ikke absorberes i vesentlig grad etter oral administrering.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady state for daptomycin hos friske voksne var ca. 0,1 l/kg og var uavhengig av dose. Studier på distribusjon i vev hos rotter viste at daptomycin kun i minimal grad passerer gjennom blod-hjerne-barrieren og placentabarrieren etter enkle og multiple doser.

Daptomycin bindes reversibelt til humane plasmaproteiner, uavhengig av konsentrasjon. Hos friske frivillige voksne og voksne pasienter behandlet med daptomycin var proteinbindingen i gjennomsnitt ca. 90 %, inkludert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Biotransformasjon

Daptomycin ble ikke metabolisert av humane levermikrosomer i *in vitro*-studier. *In vitro*-studier med humane hepatocytter har vist at daptomycin ikke hemmer eller induserer aktiviteten av følgende humane cytokrom P450 isoformer: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det er ikke sannsynlig at daptomycin vil hemme eller indusere metabolismen av legemidler metabolisert via P450-systemet.

Etter infusjon av ¹⁴C-daptomycin hos friske voksne var radioaktiviteten i plasma lik konsentrasjonen fastslått ved mikrobiologisk analyse. Inaktive metabolitter ble påvist i urinen, fastslått ved forskjellen i totale radioaktive konsentrasjoner og mikrobiologisk aktive konsentrasjoner. I en annen studie ble ingen metabolitter observert i plasma, og mindre mengder av tre oksidative metabolitter og en uidentifisert forbindelse ble påvist i urinen. Det er ikke identifisert hvor legemidlet metaboliseres.

Eliminasjon

Daptomycin utskilles hovedsakelig via nyrene. Samtidig administrering av probenecid og daptomycin har ingen effekt på farmakokinetikken av daptomycin hos mennesker, noe som antyder minimal til ingen aktiv tubulær sekresjon av daptomycin.

Etter intravenøs administrering er clearance for daptomycin i plasma ca. 7 til 9 ml/time/kg, og nyre-clearance er 4 til 7 ml/time/kg.

I en studie på massebalanse med radioaktivt merket materiale, ble 78 % av administrert dose gjenfunnet i urin, basert på total radioaktivitet. Ca. 50 % av dosen ble gjenfunnet i urin som uforandret daptomycin. Ca. 5 % av administrert radiomerket stoff ble utskilt i feces.

Spesielle populasjoner

Eldre

Etter administrering av én enkelt 30-minutters intravenøs dose med 4 mg/kg daptomycin, var gjennomsnittlig total clearance av daptomycin ca. 35 % lavere og gjennomsnittlig AUC_{0-∞} ca. 58 % høyere hos eldre personer (≥ 75 år) sammenlignet med friske yngre (18 til 30 år). Det var ingen forskjell i C_{max}. Forskjellene som er sett skyldes sannsynligvis den normale reduksjonen i nyrefunksjon observert i den geriatriske populasjonen.

Ingen dosejustering er nødvendig utelukkende basert på alder. Nyrefunksjonen bør imidlertid vurderes og dosen reduseres hvis det er tegn på alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Barn og ungdom (1 til 17 år)

Farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske personer ble utredet i 3 farmakokinetiske studier med enkeltdoser. Etter en enkeltdose daptomycin på 4 mg/kg, var total clearance, normalisert etter vekt, og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos ungdom (12–17 år) med grampositiv infeksjon, lik de hos voksne. Etter en enkeltdose daptomycin på 4 mg/kg, var total clearance av daptomycin hos barn i alderen 7 til 11 år med grampositiv infeksjon, høyere enn hos ungdom, mens eliminasjonshalveringstiden var kortere. Etter en enkelt dose daptomycin på 4, 8 eller 10 mg/kg, var total clearance og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos barn i alderen 2 til 6 år like ved forskjellige doser. Total clearance var høyere og eliminasjonshalveringstiden var kortere enn hos ungdom. Etter en enkeltdose daptomycin på 6 mg/kg, var clearance og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos barn i alderen 13–24 måneder lik de hos barn i alderen 2–6 år som fikk en enkeltdose på 4–10 mg/kg. Resultatene av disse studiene viser at eksponeringen (AUC) hos pediatriske pasienter på tvers av alle doser er generelt lavere enn hos voksne ved sammenlignbare doser.

Pediatriske pasienter med cSSTI

En fase 4-studie (DAP-PEDS-07-03) ble utført for å utrede sikkerhet, effekt og farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske pasienter (1 til 17 år) med cSSTI forårsaket av grampositive patogener. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter i denne studien er summert opp i tabell 10. Etter

administrering av flere doser, var eksponeringen for daptomycin lik på tvers av forskjellige aldersgrupper etter dosejustering basert på kroppsvekt og alder. Plasmaeksponeringene som ble oppnådd med disse dosene var sammenfallende med dem som ble oppnådd i cSSTI-studien hos voksne (etter 4 mg/kg én gang daglig hos voksne).

Tabell 10 Gjennomsnitt (standardavvik) i farmakokinetikken til daptomycin for pediatrik cSSTI-pasienter (1 til 17 års alder) i Studie DAP-PEDS-07-03

Aldersvariasjon	12-17 år (N=6)	7-11 år (N=2) ^a	2-6 år (N=7)	1 til < 2 år (N=30) ^b
Dose	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusjonstid	30 minutter	30 minutter	60 minutter	60 minutter
AUC _{0-24timer} (µg×timer/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Tilsynelatende t _{1/2} (timer)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/vekt (ml/time/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokinetiske parameterverdier beregnet ved ikke-kompartmentale analyser

^aIndividuelle verdier rapportert fordi bare to pasienter i denne aldersgruppen leverte farmakokinetiske prøveresultater som muliggjorde farmakokinetiske analyser. AUC, tilsynelatende t_{1/2} og CL/vekt kunne bare bestemmes for én av de to pasientene

^bFarmakokinetiske analyser utført på den samlede farmakokinetiske profilen med gjennomsnittskonsentrasjoner på tvers av forsøkspersoner ved hvert tidspunkt

Pediatrike pasienter med SAB

En fase 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) ble utført for å utrede sikkerhet, effekt og farmakokinetikken til daptomycin hos pediatrike pasienter (1 til 17 år) med SAB. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter i denne studien er summert opp i tabell 11. Etter administrering av flere doser, var eksponeringen for daptomycin lik på tvers av forskjellige aldersgrupper etter dosejustering basert på kroppsvekt og alder. Plasmaeksponeringene som ble oppnådd med disse dosene var sammenfallende med dem som ble oppnådd i SAB-studien hos voksne (etter 6 mg/kg én gang daglig hos voksne).

Tabell 11 Gjennomsnitt (standardavvik) i farmakokinetikken til daptomycin for pediatrik SAB-pasienter (1 til 17 års alder) i Studie DAP-PEDBAC-11-02

Aldersvariasjon	12-17 år (N=13)	7-11 år (N=19)	1 til 6 år (N=19)*
Dose	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusjonstid	30 minutter	30 minutter	60 minutter
AUC _{0-24timer} (µg×timer/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Tilsynelatende t _{1/2} (timer)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vekt (ml/time/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokinetiske parameterverdier beregnet ved hjelp av en modellbasert tilnærming med liten mengde innsamlede farmakokinetiske prøver fra enkeltpasienter i studien.

*Gjennomsnitt (standardavvik) beregnet for pasienter i alderen 2 til 6 år, da ingen pasienter i alderen 1 til < 2 år ble inkludert i studien. Simulering ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell viste at AUC₀₋₂₄ (området under konsentrasjons-tidskurven ved steady state) for daptomycin hos pediatrike pasienter i alderen 1 til < 2 år som får 12 mg/kg én gang daglig ville være sammenlignbare med de hos voksne pasienter som får 6 mg/kg én gang daglig.

Fedme

I forhold til ikke overvektige pasienter var systemisk eksponering av daptomycin, målt ved AUC ca. 28 % høyere hos moderat overvektige pasienter (kropps masseindeks på 25–40 kg/m²) og 42 % høyere

hos svært overvektige pasienter (kroppsmasseindeks på $> 40 \text{ kg/m}^2$). Det anses imidlertid ikke nødvendig å justere dosen utelukkende basert på overvekt.

Kjønn

Det er ikke observert noen klinisk viktige kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til daptomycin.

Etnisitet

Ingen klinisk signifikante forskjeller i daptomycins farmakokinetikk har blitt observert hos svarte eller japanske personer i forhold til kaukasiske individer.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrering av én enkelt 4 mg/kg eller 6 mg/kg 30-minutters intravenøs dose med daptomycin til voksne personer med forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon, sank total clearance av daptomycin (CL) og systemisk eksponering (AUC) økte ettersom nyrefunksjonen (kreatininclearance) ble redusert.

Basert på farmakokinetiske data og modellering, var AUC for daptomycin første dag etter administrering av en dose på 6 mg/kg til voksne pasienter på HD eller CAPD, 2 ganger høyere enn den observert hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon som fikk samme dose. På dag 2 etter administrering av en dose på 6 mg/kg hos voksne pasienter på HD og CAPD, var AUC for daptomycin ca. 1,3 ganger høyere enn den som ble sett etter andre dose på 6 mg/kg hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Basert på dette anbefales det at voksne pasienter på HD eller CAPD får daptomycin én gang hver 48. time ved doser som er anbefalt for den type infeksjon som blir behandlet (se pkt. 4.2).

Doseregimet for daptomycin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til daptomycin endres ikke hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B klassifisering av nedsatt leverfunksjon) sammenlignet med friske frivillige tilpasset for kjønn, alder og vekt etter én enkelt dose på 4 mg/kg. Dosejustering er ikke nødvendig ved administrering av daptomycin til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C klassifisering) er ikke evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av daptomycin ble forbundet med minimale til milde degenerative/regenerative forandringer i skjelettmuskler hos rotter og hunder. Mikroskopiske endringer i skjelettmuskler var minimale (ca. 0,05 % av muskelfibrene var affisert), og ble ved høyere doser fulgt av økning i CK. Det ble ikke observert fibrose eller rabdomyolyse.

Avhengig av studiens varighet var alle muskeleffekter, inkl. mikroskopiske endringer, fullstendig reversible i løpet av 1–3 måneder etter at doseringen ble avsluttet. Det ble ikke observert noen funksjonelle eller patologiske endringer i glatt muskulatur eller hjertemuskulatur.

Laveste observerbare effektnivå (LOEL) for myopati hos rotter og hunder inntraff ved eksponeringsnivåer på 0,8 til 2,3 ganger humane terapeutiske nivåer på 6 mg/kg (30-minutters intravenøs infusjon) hos pasienter med normal nyrefunksjon. Siden farmakokinetikken (se pkt. 5.2) er sammenlignbar, er sikkerhetsmarginene for begge administrasjonsmåtene veldig like.

En studie på hunder viste at skjelettmyopati ble redusert ved dosering én gang daglig sammenlignet med en oppdelt dosering av den samme totale daglige dose. Dette tyder på at myopatiske effekter hos dyr hovedsakelig var relatert til tid mellom doser.

Det ble observert effekter på perifere nerver ved høyere doser enn doser forbundet med effekt på skjelettmuskler hos voksne rotter og hunder, og disse var primært relatert til C_{\max} i plasma. Forandringer i perifere nerver ble karakterisert ved minimal til lett aksonal degenerasjon, og var ofte fulgt av forandringer i funksjon. Reversering av både mikroskopiske og funksjonelle effekter var

fullstendig innen 6 måneder etter siste dose. Sikkerhetsmarginene for perifere nerveeffekter hos rotter og hunder er henholdsvis 8- og 6-ganger høyere, basert på sammenligning av C_{max} -verdier ved NOEL («No Observed Effect Level») med C_{max} oppnådd ved 30-minutters intravenøs infusjon av en dose på 6 mg/kg én gang daglig hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Funnene i *in vitro*- og noen *in vivo*-studier som ble utført for å undersøke mekanismene for daptomycinmyotoksisitet, indikerer at plasmamembranen hos differensierte, spontant kontraherende skjelettmuskelceller er målet for toksisitet. Den spesifikke celleoverflatekomponent som er det direkte målet, har ikke blitt identifisert. Mitokondrietap/-skade ble også observert, men rollen og betydningen av dette funnet i den samlede patologien er imidlertid ukjent. Dette funnet var ikke assosiert med en effekt på muskelkontraksjon.

I motsetning til voksne hunder, lot unge hunder til å være mer følsomme overfor perifere nervelesjoner sammenlignet med skjelett-myopati. Unge hunder utviklet skader på perifere og spinale nerver ved lavere doser enn de som er forbundet med muskeltoksisitet i skjelettet.

Hos neonatale hunder førte daptomycin til klare kliniske symptomer som rykninger, muskelstivhet i lemmer og redusert bruk av lemmer. Dette førte til redusert kroppsvekt og dårligere total helsetilstand ved doser ≥ 50 mg/kg/dag og gjorde det nødvendig å avslutte behandlingen tidlig i disse dosegruppene. Ved lavere dosenivåer (25 mg/kg/dag), ble det observert milde og reversible kliniske tegn på rykninger og ett tilfelle av muskelstivhet uten effekter på kroppsvekt. Det var ingen histopatologisk korrelasjon i det perifere og sentrale nervesystemet, eller i skjelettmuskel ved noen dosenivåer, og mekanismen og den kliniske relevansen av bivirkningssignalene er derfor ukjent.

Reproduksjonstoksiske tester beviste ingen effekter på fertilitet, embryoføtal eller postnatal utvikling. Daptomycin kan imidlertid passere over i placenta hos gravide rotter (se pkt. 5.2). Utskillelse av daptomycin i melk hos ammende dyr er ikke studert.

Det er ikke utført langtids karsinogenitetsstudier på gnagere. Daptomycin var ikke mutagen eller klastogen i en serie med *in vivo*- og *in vitro*-gentoksisitetstester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumhydroksid (til justering av pH)
Sitrønsyre (forbedrer løseligheten/stabilisator)

6.2 Uforlikeligheter

Daptomycin Hospira er ikke fysisk eller kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert oppløsning i hetteglasset er påvist i 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer ved 2 °C – 8 °C. Kjemisk og fysisk stabilitet for fortynnet oppløsning i infusjonsposer er fastsatt til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

For 30-minutters intravenøs infusjon, må ikke den kombinerte oppbevaringstiden (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortynnet oppløsning i infusjonspose: se pkt. 6.6) overskride 12 timer ved 25 °C (eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C).

For 2-minutters intravenøs injeksjon må ikke oppbevaringstiden for den rekonstituerte oppløsningen i

hetteglasset (se pkt. 6.6) overskride 12 timer ved 25 °C (eller 48 timer ved 2 °C – 8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør imidlertid produktet brukes umiddelbart. Ingen konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler er tilsatt dette legemidlet. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml klare hetteglass (type 1) til engangsbruk med grå gummipropp og aluminiumforsegling.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon eller som en 2-minutters injeksjon. Daptomycin skal ikke administreres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter fra 7 til 17 år bør få daptomycin som en 30-minutters infusjon. Hos pediatriske pasienter under 7 år som får en dose på 9-12 mg/kg, bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter (se pkt. 4.2 og 5.2). Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra fortynningssteg, som beskrevet under.

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Daptomycin Hospira gitt som 30- eller 60-minutters intravenøs infusjon

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs infusjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin Hospira. UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte, ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset.
2. Slipp sprøytetempetlet, og la sprøytetempetlet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.

4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse infusjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Overfør den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (typisk volum 50 ml).
10. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres sakte intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt infusjonsvæsker som inneholdt Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Daptomycin Hospira gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (bare til voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon. Daptomycin Hospira skal kun rekonstrueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin Hospira. UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte, ved bruk av en steril opttrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset.
2. Slipp sprøytstempelet, og la sprøytstempelet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Fjern langsomt den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt

- tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
 8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
 9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Hetteglass med Daptomycin Hospira er kun til engangsbruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter rekonstituering (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Daptomycin Hospira gitt som 30- eller 60-minutters intravenøs infusjon

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det rekonstituerte produktet er en klar oppløsning og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs infusjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin Hospira.

UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte, ved bruk av en steril optrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset.
2. Slipp sprøytetempolet, og la sprøytetempolet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Fjern langsomt den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse infusjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Overfør den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (typisk volum 50 ml).
10. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres sakte intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt infusjonsvæsker som inneholdt Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloksacin,

dopamin, heparin og lidokain.

Daptomycin Hospira gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (bare til voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon. Daptomycin Hospira skal kun rekonstrueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som en klar oppløsning og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin Hospira.

UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte, ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset.
2. Slipp sprøytetempelet, og la sprøytetempelet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Fjern langsomt den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Hetteglass med Daptomycin Hospira er kun til engangsbruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter rekonstituering (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002
EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE MED 1 HETTEGLASS****ESKE MED 5 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 350 mg daptomycin.
1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumhydroksid
Sitronsyre

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhetstiden for det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1175/001 1 hetteglass
EU/1/17/1175/002 5 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

350 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED 1 HETTEGLASS
ESKE MED 5 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg daptomycin.
1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumhydroksid
Sitronsyre

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhetstiden for det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1175/003 1 hetteglass
EU/1/17/1175/004 5 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning daptomycin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Daptomycin Hospira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Daptomycin Hospira
3. Hvordan Daptomycin Hospira blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Daptomycin Hospira oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daptomycin Hospira er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Daptomycin Hospira pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel som kan stanse veksten av visse bakterier. Daptomycin Hospira brukes til voksne og til barn og ungdom (i alderen 1 til 17 år) for å behandle infeksjoner i huden og underhudsvevet. Det brukes også for å behandle infeksjoner i blodet når disse er forbundet med hudinfeksjon.

Daptomycin Hospira brukes også til voksne for å behandle infeksjoner i vevet som dekker innsiden av hjertet (inkludert hjerteklaffer) som er forårsaket av en bakterie som kalles *Staphylococcus aureus*. Det brukes også for å behandle infeksjoner i blodet forårsaket av den samme bakterien når disse er forbundet med hjerteinfeksjon.

Avhengig av hvilken type infeksjon(er) du har, kan legen din også forskrive andre antibakterielle midler mens du får behandling med Daptomycin Hospira.

2. Hva du må vite før du får Daptomycin Hospira

Du skal ikke få Daptomycin Hospira

Dersom du er allergisk overfor daptomycin eller overfor natriumhydroksid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Informert legen din eller sykepleier dersom dette gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller sykepleier dersom du tror du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du blir gitt Daptomycin Hospira:

- Dersom du har, eller tidligere har hatt, problemer med nyrene. Det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av Daptomycin Hospira (se avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget).
- Pasienter som får Daptomycin Hospira, kan av og til utvikle ømme eller verkende muskler eller muskelsvakhet (se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget for ytterligere informasjon). Informer legen din hvis dette skulle skje. Legen din vil sørge for at du får tatt en blodprøve, og vil gi deg råd om du skal fortsette å få Daptomycin Hospira eller ikke. Symptomene går

- vanligvis over noen få dager etter at du har sluttet med Daptomycin Hospira.
- Dersom du noen gang har fått alvorlige hudutslett eller hudflassing, blemmer og/eller munnsår, eller alvorlige nyreproblemer etter å ha fått daptomycin.
- Dersom du er svært overvektig. Det er mulig at nivået av Daptomycin Hospira i blodet kan være høyere enn det som måles hos personer med gjennomsnittsvekt, og det kan være nødvendig med nøye overvåkning i tilfelle du får bivirkninger.
- Informer legen din eller sykepleier før du får Daptomycin Hospira dersom noe av dette gjelder deg.

Informér legen eller sykepleieren din øyeblikkelig dersom du får noen av følgende symptomer:

- Alvorlige, akutte, allergiske reaksjoner har blitt observert hos pasienter behandlet med nesten alle antibakterielle midler, inkludert Daptomycin Hospira. Symptomene kan inkludere pipende pust, pustevansker, hevelse i ansikt, nakke og hals, utslett og elveblest eller feber.
- Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert ved bruk av Daptomycin Hospira. Symptomene som oppstår ved disse hudsykdommene kan inkludere:
 - ny eller forverret feber,
 - røde hevede- eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller i lyskeområdet, og som kan spre seg over et stort område av kroppen din,
 - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem har blitt rapportert ved bruk av Daptomycin Hospira. Symptomene kan inkludere feber og utslett.
- Uvanlig prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelseløshet eller problemer med å bevege deg. Dersom dette skjer må du informere legen din, som vil bestemme hvorvidt du skal fortsette med behandlingen.
- Diaré, spesielt dersom du oppdager blod eller slim, eller dersom diaréen blir alvorlig eller vedvarende.
- Feber eller forverret feber, hoste eller pustevansker. Dette kan være tegn på en sjelden men alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni. Legen din vil undersøke lungene dine og vurdere om du skal fortsette behandling med Daptomycin Hospira eller ikke.

Daptomycin Hospira kan forstyrre laboratorieprøver som måler hvordan blodet leverer seg. Resultatene kan tyde på dårlig blodlevering (koagulasjon), selv om dette faktisk ikke er tilfelle. Det er derfor viktig at legen din tar i betraktning at du får daptomycin. Informer legen din om at du får behandling med Daptomycin Hospira.

Legen din vil ta en blodprøve for å følge med på tilstanden til musklene dine både før du starter behandlingen, og regelmessig mens du blir behandlet med Daptomycin Hospira.

Barn og ungdom

Daptomycin Hospira skal ikke gis til barn under ett år da dyrestudier har vist at denne aldersgruppen kan få alvorlige bivirkninger.

Bruk hos eldre

Personer over 65 år kan få samme dose som andre voksne dersom nyrene fungerer bra.

Andre legemidler og Daptomycin Hospira

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier fra om følgende:

- Legemidler som kalles statiner eller fibrater (som reduserer kolesterol) eller ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre avstøting av organer eller for andre tilstander f. eks. leddgikt eller atopisk dermatitt). Det er mulig at risikoen for bivirkninger som påvirker musklene, kan være større når noen av disse legemidlene (og enkelte andre som kan påvirke musklene) tas mens du får behandling med daptomycin. Legen din kan bestemme seg for ikke å gi deg Daptomycin Hospira eller å stanse behandlingen med de andre legemidlene en stund.
- Smertestillende legemidler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske (betennelsesdempende) midler (NSAID-preparater) eller COX-2-hemmere (f.eks. celecoxib). Disse kan forstyrre

- effekten av Daptomycin Hospira i nyrene.
- Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), som er legemidler som forhindrer blodet i å levre seg (koagulere). Det kan være nødvendig for legen din å kontrollere koaguleringsstiden i blodet ditt.

Graviditet og amming

Daptomycin Hospira gis vanligvis ikke til gravide kvinner. Snakk med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke amme hvis du får Daptomycin Hospira ettersom den kan gå over i brystmelken din og påvirke babyen.

Kjøring og bruk av maskiner

Daptomycin Hospira har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Daptomycin Hospira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Daptomycin Hospira blir gitt

Daptomycin Hospira vil vanligvis gis til deg av en lege eller en sykepleier.

Voksne (18 år og oppover)

Dosen avhenger av hvor mye du veier og typen infeksjon som skal behandles. Normal dose for voksne er 4 mg for hver kilogram (kg) kroppsvekt én gang daglig ved hudinfeksjoner eller 6 mg for hver kg kroppsvekt én gang daglig ved en infeksjon i hjertet eller en infeksjon i blodet som forbindes med en hudinfeksjon eller infeksjon i hjertet. Hos voksne pasienter gis dosen direkte inn i blodet (inn i en blodåre) enten som en infusjon som tar ca. 30 minutter, eller som en injeksjon som tar ca. 2 minutter. Samme dose anbefales til personer over 65 år dersom nyrene fungerer bra.

Hvis nyrene dine ikke fungerer bra kan du få Daptomycin Hospira sjeldnere, f.eks. én gang annenhver dag. Hvis du er dialysepasient og den neste dosen med Daptomycin Hospira skal gis på en dialyседag, vil du vanligvis få Daptomycin Hospira etter at dialysen er ferdig.

Barn og ungdom (1 til 17 år)

For barn og ungdom (1 til 17 år) vil dosen avhenge av pasientens alder og hvilken type infeksjon som blir behandlet. Denne dosen gis direkte inn i blodet (inn i en vene) som en infusjon som tar ca. 30-60 minutter.

En behandlingskur varer normalt i 1 til 2 uker ved hudinfeksjoner. Ved infeksjoner i blodet eller hjerteinfeksjoner og hudinfeksjoner, vil legen din bestemme hvor lenge du skal behandles.

Detaljerte instruksjoner for bruk og håndtering er gitt på slutten av pakningsvedlegget.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De mest alvorlige bivirkningene er beskrevet under:

Alvorlige bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- En overfølsomhetsreaksjon (alvorlig, allergisk reaksjon, inkludert anafylakse og angioødem) har blitt rapportert, i enkelte tilfeller under administrering av daptomycin. Denne alvorlige, allergiske reaksjonen trenger umiddelbar medisinsk oppfølging. Informer lege eller sykepleier straks dersom du opplever noen av følgende symptomer:
- Brystsmerte eller tetthet i brystet,

- Utslett eller elveblest,
 - Hevelser rundt halsen,
 - Hurtig eller svak puls,
 - Gispende (pipende) pust,
 - Feber,
 - Frysninger eller skjelvninger,
 - Hetetokter,
 - Svimmelhet,
 - Besvimelse,
 - Metallaktig smak.
- Si øyeblikkelig fra til legen din hvis du opplever smerter, ømhet eller svakhet i musklene som du ikke kan forklare. Muskelproblemer kan være alvorlige, inkludert nedbrytning av muskler (rabdomyolyse) som kan resultere i nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger som har blitt rapportert ved bruk av Daptomycin Hospira er:

- En sjelden, men potensielt alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni, vanligvis etter mer enn 2 ukers behandling. Symptomene kan inkludere pustevansker, ny eller forverret hoste eller ny eller forverret feber.
- Alvorlige hudreaksjoner. Symptomene kan inkludere:
 - ny eller forverret feber,
 - røde hevede eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller i lyskeområdet og som kan spre seg over et stort område av kroppen din,
 - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem. Symptomene kan inkludere feber og utslett.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, snakk med lege eller sykepleier umiddelbart. Legen vil utføre tester for å stille en diagnose.

De mest vanlig, rapporterte bivirkningene er beskrevet under:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Soppinfeksjoner, for eksempel trøske,
- Urinveisinfeksjon,
- Redusert antall røde blodceller (anemi),
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Hodepine,
- Feber, svakhet (asteni),
- Høyt eller lavt blodtrykk,
- Forstoppelse, magesmerter,
- Diaré, kvalme eller brekninger (oppkast),
- Rikelig avgang av gass (flatulens),
- Hoven eller oppblåst mage,
- Hudutslett eller kløe,
- Smerter, kløe eller rødhet på infusjonsstedet,
- Smerter i armer eller ben,
- Blodprøver som viser høyere nivå av leverenzymmer eller kreatinfosfokinase (CK).

Andre bivirkninger som kan oppstå under behandling med daptomycin, er beskrevet under:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Blodsykdommer (f.eks. økt antall små blodpartikler kalt blodplater, som kan øke tendensen til blodlevring, eller høyere nivå av visse typer hvite blodceller),
- Nedsatt appetitt,
- Prikking eller nummenhet i hender og føtter, smaksforstyrrelser,
- Skjelving,
- Forandringer i hjerterytmen, rødming,
- Dårlig fordøyelse (dyspepsi), betennelse i tungen,
- Kløende hudutslett,
- Muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, betennelse i musklene (myositt), leddsmerter,

- Nyreproblemer,
- Betennelse og irritasjon i skjeden,
- Generelle smerter eller svakhet, tretthet (utmattelse),
- Blodprøver som viser økt nivå av blodsukker, serumkreatinin, myoglobin eller laktatdehydrogenase (LDH), forlenget blodkoagulasjonstid eller forstyrrelse i blodets saltbalanse
- Kløende øyne.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Gulfarging av hud og øyne,
- Forlenget protrombintid (tid før blodet leverer seg).

Frekvens ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Kolitt (betennelse i tykktarmen) forbundet med antibakterielle midler, inkludert pseudomembranøs kolitt (alvorlig eller vedvarende diaré som inneholder blod og/eller slim, forbundet med magesmerter eller feber), lett for å få blåmerker, blødninger fra tannkjøttet eller neseblødninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Daptomycin Hospira oppbevares

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daptomycin Hospira

- Virkestoff er daptomycin. Ett hetteglass med pulver inneholder 350 mg daptomycin.
- Andre innholdsstoffer er natriumhydroksid og sitronsyre.

Hvordan Daptomycin Hospira ser ut og innholdet i pakningen

Daptomycin Hospira pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, leveres som en lysegul til lysebrun frysetørret kake eller pulver i et hetteglass. Det løses opp med oppløsningsmiddel før det gis til pasienten.

Daptomycin Hospira er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: + 30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Nederland
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: + 357 24656165

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Viktig: Se preparatomtalen før forskrivning.

Instrukser vedrørende bruk og håndtering

350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon eller som en 2-minutters injeksjon. Til forskjell fra hos voksne skal ikke daptomycin administreres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter 7-17 år bør få daptomycin som infusjon over 30 minutter. Hos pediatriske pasienter under 7 års alder som får en daptomycindose på 9-12 mg/kg bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter. Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra fortynningssteg, som beskrevet under.

Daptomycin Hospira gitt som en intravenøs infusjon over en 30 eller 60-minutters periode

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs infusjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Daptomycin Hospira. UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen skal fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en sprøyte, ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Slipp sprøytetempolet, og la sprøytetempolet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Fjern langsomt den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse infusjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Overfør den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (typisk volum 50 ml).
10. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal så gis som en intravenøs infusjon over 30 eller 60 minutter.

Daptomycin Hospira er ikke fysisk eller kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt infusjonsvæsker som inneholdt Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Total oppbevaringstid (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortennet oppløsning i infusjonspose) ved 25 °C må ikke overskride 12 timer (24 timer i kjøleskap).

Stabiliteten av den fortyndede oppløsningen i infusjonspose er fastsatt til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer hvis oppbevart i kjøleskap ved 2 °C - 8 °C.

Daptomycin Hospira gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (kun voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon. Daptomycin Hospira skal kun rekonstrueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin Hospira. UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen skal fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte, ved bruk av en steril opttrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset.
2. Slipp sprøytetempelet, og la sprøytetempelet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Fjern sakte den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er vist i 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer hvis oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet imidlertid brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med

det samme er oppbevaringstiden brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Dette legemidlet må ikke blandes med noen andre legemidler enn dem som er nevnt ovenfor.

Hetteglass med Daptomycin Hospira er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset skal destrueres.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning daptomycin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Daptomycin Hospira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Daptomycin Hospira
3. Hvordan Daptomycin Hospira blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Daptomycin Hospira oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daptomycin Hospira er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Daptomycin Hospira pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel som kan stanse veksten av visse bakterier. Daptomycin Hospira brukes til voksne og til barn og ungdom (i alderen 1 til 17 år) for å behandle infeksjoner i huden og underhudsvevet. Det brukes også for å behandle infeksjoner i blodet når disse er forbundet med hudinfeksjon.

Daptomycin Hospira brukes også til voksne for å behandle infeksjoner i vevet som dekker innsiden av hjertet (inkludert hjerteklaffer) som er forårsaket av en bakterie som kalles *Staphylococcus aureus*. Det brukes også til å behandle infeksjoner i blodet forårsaket av den samme bakterien når disse er forbundet med hjerteinfeksjoner.

Avhengig av hvilken type infeksjon(er) du har, kan legen din også forskrive andre antibakterielle midler mens du får behandling med Daptomycin Hospira.

2. Hva du må vite før du blir gitt Daptomycin Hospira

Du skal ikke få Daptomycin Hospira

Dersom du er allergisk overfor daptomycin eller overfor natriumhydroksid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Informert legen din eller sykepleier dersom dette gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller sykepleier dersom du tror du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du blir gitt Daptomycin Hospira:

- Dersom du har, eller tidligere har hatt, problemer med nyrene. Det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av Daptomycin Hospira (se avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget).
- Pasienter som får daptomycin, kan av og til utvikle ømme eller verkende muskler eller muskelsvakhet (se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget for ytterligere informasjon). Informer legen din hvis dette skulle skje. Legen din vil sørge for at du får tatt en blodprøve, og vil gi deg råd om du skal fortsette å ta Daptomycin Hospira eller ikke. Symptomene går vanligvis over

- noen få dager etter at du har sluttet med Daptomycin Hospira.
- Dersom du noen gang har fått alvorlige hudutslett eller hudflassing, blemmer og/eller munnsår, eller alvorlige nyreproblemer etter å ha fått daptomycin.
- Dersom du er svært overvektig. Det er mulig at nivået av daptomycin i blodet kan være høyere enn det som måles hos personer med gjennomsnittsvekt, og det kan være nødvendig med nøye overvåkning i tilfelle du får bivirkninger.
- Informer legen din eller sykepleier før du får Daptomycin Hospira dersom noe av dette gjelder deg.

Informér legen eller sykepleieren din øyeblikkelig dersom du får noen av følgende symptomer:

- Alvorlige, akutte, allergiske reaksjoner har blitt observert hos pasienter behandlet med nesten alle antibakterielle midler, inkludert daptomycin. Symptomene kan inkludere pipende pust, pustevansker, hevelse i ansikt, nakken og hals, utslett og elveblest eller feber.
- Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert ved bruk av Daptomycin Hospira. Symptomene som oppstår ved disse hudsykdommene kan inkludere:
 - ny eller forverret feber,
 - røde hevede eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller i lyskeområdet, og som kan spre seg over et stort område av kroppen din,
 - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem har blitt rapportert ved bruk av Daptomycin Hospira. Symptomene kan inkludere feber og utslett.
- Uvanlig prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelseløshet eller problemer med å bevege deg. Dersom dette skjer må du informere legen din, som vil bestemme hvorvidt du skal fortsette med behandlingen.
- Diaré, spesielt dersom du oppdager blod eller slim, eller dersom diaréen blir alvorlig eller vedvarende.
- Feber eller forverret feber, hoste eller pustevansker. Dette kan være tegn på en sjelden men alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni. Legen din vil undersøke lungene dine og vurdere om du skal fortsette behandling med Daptomycin Hospira eller ikke.

Daptomycin Hospira kan forstyrre laboratorieprøver som måler hvordan blodet leverer seg. Resultatene kan tyde på dårlig blodlevring (koagulasjon), selv om dette faktisk ikke er tilfelle. Det er derfor viktig at legen din tar i betraktning at du får daptomycin. Informer legen din om at du får behandling med Daptomycin Hospira.

Legen din vil ta en blodprøve for å følge med på tilstanden til musklene dine både før du starter behandlingen, og regelmessig mens du blir behandlet med Daptomycin Hospira.

Barn og ungdom

Daptomycin Hospira skal ikke gis til barn under ett år da dyrestudier har vist at denne aldersgruppen kan få alvorlige bivirkninger.

Bruk hos eldre

Personer over 65 år kan få samme dose som andre voksne dersom nyrene fungerer bra.

Andre legemidler og Daptomycin Hospira

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier fra om følgende:

- Legemidler som kalles statiner eller fibrater (som reduserer kolesterol) eller ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre avstøting av organer eller for andre tilstander f. eks. leddgikt eller atopisk dermatitt). Det er mulig at risikoen for bivirkninger som påvirker musklene, kan være større når noen av disse legemidlene (og enkelte andre som kan påvirke musklene) tas mens du får behandling med Daptomycin Hospira. Legen din kan bestemme seg for ikke å gi deg Daptomycin Hospira eller å stanse behandlingen med de andre legemidlene en stund.
- Smertestillende, legemidler som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske

- (betennelsesdempende) midler (NSAID- preparater) eller COX-2-hemmere (f.eks. celecoxib). Disse kan forstyrre effekten av Daptomycin Hospira i nyrene.
- Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), som er legemidler som forhindrer blodet i å levre seg (koagulere). Det kan være nødvendig for legen din å kontrollere koaguleringsstiden i blodet ditt.

Graviditet og amming

Daptomycin Hospira gis vanligvis ikke til gravide kvinner. Snakk med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke amme hvis du får Daptomycin Hospira ettersom den kan gå over i brystmelken din og påvirke babyen.

Kjøring og bruk av maskiner

Daptomycin Hospira har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Daptomycin Hospira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Daptomycin Hospira blir gitt

Daptomycin Hospira vil vanligvis gis til deg av en lege eller en sykepleier.

Voksne (18 år og oppover)

Dosen avhenger av hvor mye du veier og typen infeksjon som skal behandles. Normal dose for voksne er 4 mg for hver kilogram (kg) kroppsvekt én gang daglig ved hudinfeksjoner eller 6 mg for hver kg kroppsvekt én gang daglig ved en infeksjon i hjertet eller en infeksjon i blodet som forbindes med en hudinfeksjon eller infeksjon i hjertet. Hos voksne pasienter gis dosen direkte inn i blodet (inn i en blodåre) enten som en infusjon som tar ca. 30 minutter, eller som en injeksjon som tar ca. 2 minutter. Samme dose anbefales til personer over 65 år dersom nyrene fungerer bra.

Hvis nyrene dine ikke fungerer bra kan du få Daptomycin Hospira sjeldnere, f.eks. én gang annenhver dag. Hvis du er dialysepasient og den neste dosen med Daptomycin Hospira skal gis på en dialysedag, vil du vanligvis få Daptomycin Hospira etter at dialysen er ferdig.

Barn og ungdom (1 til 17 år)

For barn og ungdom (1 til 17 år) vil dosen avhenge av pasientens alder og hvilken type infeksjon som blir behandlet. Denne dosen gis direkte inn i blodet (inn i en vene) som en infusjon som tar ca. 30-60 minutter.

En behandlingskur varer normalt i 1 til 2 uker ved hudinfeksjoner. Ved infeksjoner i blodet eller hjertet og hudinfeksjoner, vil legen bestemme hvor lenge du skal behandles.

Detaljerte instruksjoner for bruk og håndtering er gitt på slutten av pakningsvedlegget.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De mest

alvorlige bivirkningene er beskrevet under:

Alvorlige bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- En overfølsomhetsreaksjon (alvorlig, allergisk reaksjon, inkludert anafylakse og angioødem har blitt rapportert i enkelte tilfeller under administrering av daptomycin. Denne alvorlige, allergiske reaksjonen trenger umiddelbar medisinsk oppfølging. Informer lege eller sykepleier straks dersom du opplever noen av følgende symptomer:

- Brystsmerter eller tetthet i brystet,
 - Utslett eller elveblest,
 - Hevelser rundt halsen,
 - Hurtig eller svak puls,
 - Gispende (pipende) pust,
 - Feber,
 - Frysninger eller skjelvninger,
 - Hetetokter,
 - Svimmelhet,
 - Besvimelse,
 - Metallaktig smak.
- Si øyeblikkelig fra til legen din hvis du opplever smerter, ømhet eller svakhet i musklene som du ikke kan forklare. Muskelproblemer kan være alvorlige, inkludert nedbrytning av muskler (rabdomyolyse) som kan resultere i nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger som har blitt rapportert ved bruk av Daptomycin Hospira er:

- En sjelden, men potensielt alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni, vanligvis etter mer enn 2 ukers behandling. Symptomene kan inkludere pustevansker, ny eller forverret hoste eller ny eller forverret feber.
- Alvorlige hudreaksjoner. Symptomene kan inkludere:
 - ny eller forverret feber,
 - røde hevede eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller lyskeområdet og kan spre seg over et stort område av kroppen din,
 - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem. Symptomene kan inkludere feber og utslett.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, snakk med lege eller sykepleier umiddelbart. Legen vil utføre tester for å stille en diagnose.

De mest vanlig rapporterte bivirkningene er beskrevet under:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Soppinfeksjoner, for eksempel trøske,
- Urinveisinfeksjon,
- Redusert antall røde blodceller (anemi),
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Hodepine,
- Feber, svakhet (asteni),
- Høyt eller lavt blodtrykk,
- Forstoppelse, magesmerter,
- Diaré, kvalme eller brekninger (oppkast),
- Rikelig avgang av gass (flatulens),
- Hoven eller oppblåst mage,
- Hudutslett eller kløe,
- Smerter, kløe eller rødhet på infusjonsstedet,
- Smerter i armer eller ben,
- Blodprøver som viser høyere nivå av leverenzymmer eller kreatinfosfokinase (CK).

Andre bivirkninger som kan oppstå under behandling med daptomycin, er beskrevet under:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Blodsykdommer (f.eks. økt antall små blodpartikler kalt blodplater, som kan øke tendensen til blodlevring, eller høyere nivå av visse typer hvite blodceller),
- Nedsatt appetitt,
- Prikking eller nummenhet i hender og føtter, smaksforstyrrelser,
- Skjelving,
- Forandringer i hjerterytmen, rødming,
- Dårlig fordøyelse (dyspepsi), betennelse i tungen,

- Kløende hudutslett,
- Muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, betennelse i musklene (myositt), leddsmerter,
- Nyreproblemer,
- Betennelse og irritasjon i skjeden,
- Generelle smerter eller svakhet, tretthet (utmattelse),
- Blodprøver som viser økt nivå av blodsukker, serumkreatinin, myoglobin eller laktatdehydrogenase (LDH), forlenget blodkoagulasjonstid eller forstyrrelse i blodets saltbalanse,
- Kløende øyne.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Gulfarging av hud og øyne,
- Forlenget protrombintid (tid før blodet leverer seg).

Frekvens ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Kolitt (betennelse i tykktarmen) forbundet med antibakterielle midler, inkludert pseudomembranøs kolitt (alvorlig eller vedvarende diaré som inneholder blod og/eller slim, forbundet med magesmerter eller feber), lett for å få blåmerker, blødninger fra tannkjøttet eller neseblødninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Daptomycin Hospira oppbevares

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere

informasjon Sammensetning av Daptomycin Hospira

- Virkestoff er daptomycin. Ett hetteglass med pulver inneholder 500 mg daptomycin.
- Andre innholdsstoffer er natriumhydroksid og sitronsyre.

Hvordan Daptomycin Hospira ser ut og innholdet i pakningen

Daptomycin Hospira pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, leveres som en lysegul til lysebrun frysetørret kake eller pulver i et hetteglass. Det løses opp med et oppløsningsmiddel før det gis til pasienten.

Daptomycin Hospira er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: + 30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: + 357 24656165

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Viktig: Se preparatomtalen før forskrivning.

Instrukser vedrørende bruk og håndtering

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon eller som en 2- minutters injeksjon. Til forskjell fra hos voksne skal ikke daptomycin administreres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter 7-17 år bør få daptomycin som infusjon over 30 minutter. Hos pediatriske pasienter under 7 års alder som får en daptomycindose på 9-12 mg/kg bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter. Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra forynningssteg, som beskrevet under.

Daptomycin Hospira gitt som en intravenøs infusjon over en 30 eller 60 -minutters periode

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs infusjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Daptomycin Hospira. UNNGÅ for kraftig omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen skal fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en sprøyte, ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Slipp sprøytetempetlet, og la sprøytetempetlet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituert oppløsning av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Fjern langsomt den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i det hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål for intravenøs infusjon.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Overfør den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (typisk volum 50 ml).
10. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal så gis som en intravenøs infusjon over 30 eller 60 minutter.

Daptomycin Hospira er ikke fysisk eller kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt infusjonsvæsker som inneholdt Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Total oppbevaringstid (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortennet oppløsning i infusjonspose) ved 25 °C må ikke overskride 12 timer (24 timer i kjøleskap).

Stabiliteten av den fortyndede oppløsningen i infusjonspose er fastsatt til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer hvis oppbevart i kjøleskap ved 2 til 8 °C.

Daptomycin Hospira gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (kun voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon. Daptomycin Hospira skal kun rekonstrueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Daptomycin Hospira til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg følgende instruksjonene under for å tilberede Daptomycin Hospira til intravenøs injeksjon: Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Daptomycin Hospira. UNNGÅ for hard omrøring eller risting av hetteglasset under og etter rekonstituering for å minimere skumdannelse.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen skal fjernes slik at den sentrale delen av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke (gjør det samme for hetteglasset med natriumkloridoppløsning hvis det er relevant). Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte, ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser SAKTE gjennom midten av gummiproppen, rett over pulverkaken og i hetteglasset.
2. Slipp sprøytetempelet, og la sprøytetempelet utjevne trykket før sprøyten fjernes fra hetteglasset.
3. Hold i hetteglasset etter hetteglassets hals, skråstill hetteglasset, og rotér innholdet i hetteglasset til legemidlet er helt rekonstituert.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituert oppløsning av Daptomycin Hospira varierer i farge fra klar gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Mens hetteglasset holdes opp ned, posisjoneres nålespissen helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er vist i 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer hvis oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet imidlertid brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med

det samme er oppbevaringstiden brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Dette legemidlet må ikke blandes med noen andre legemidler enn dem som er nevnt ovenfor.

Hetteglass med Daptomycin Hospira er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset skal destrueres.