**BILAGA I**

# PRODUKTRESUMÉ

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

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

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

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

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

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

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

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Ljust gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver.

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

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Ljust gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

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

* Vuxna och pediatriska patienter (1 till 17 år) med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI).
* Vuxna patienter med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av Staphylococcus aureus. Det rekommenderas att organismens antibakteriella känslighet tas i beaktande innan beslut fattas om daptomycin ska användas. Beslutet ska vara baserat på råd från expert. (Se avsnitt 4.4 och 5.1).
* Vuxna och pediatriska patienter (1 till 17 år) med Staphylococcus aureus-bakteriemi (SAB). Hos vuxna ska användning vid bakteriemi vara associerat med RIE eller med cSSTI. Hos pediatriska patienter ska användning vid bakteriemi vara associerat med cSSTI.

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

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

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

Dosering

*Vuxna*

* cSSTI utan samtidig SAB: daptomycin 4 mg/kg administreras en gång var 24:e timme i 7–14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt 5.1).
* cSSTI med samtidig SAB: daptomycin 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingen kan behöva pågå längre än 14 dagar beroende på den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten.
* Känd eller misstänkt RIE orsakad av Staphylococcus aureus: daptomycin 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingens längd bör överensstämma med tillgängliga officiella rekommendationer.

Daptomycin Hospira administreras intravenöst i 0,9 % natriumklorid injektionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6). Daptomycin Hospira bör inte användas oftare än en gång per dag.

Nivåer av kreatinfosfokinas (CPK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Särskild population

*Nedsatt njurfunktion*

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna*.*

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska daptomycin användas till vuxna patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) endast när den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken. Hos alla patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion ska behandlingssvaret, njurfunktionen och kreatinkinasnivåerna (CK) följas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2)*.* Dosregim för daptomycin hos pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

**Tabell 1 Dosjustering hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion beroende på indikation och kreatininclearance**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Indikation | Kreatininclearance | Dosrekommendation | Kommentarer |
| cSSTI utan SAB | ≥ 30 ml/min | 4 mg/kg en gång dagligen | Se avsnitt 5.1. |
|  | < 30 ml/min | 4 mg/kg var 48:e timme | (1, 2) |
| RIE eller cSSTI associerad med SAB | ≥ 30 ml/min | 6 mg/kg en gång dagligen | Se avsnitt 5.1. |
|  | < 30 ml/min | 6 mg/kg var 48:e timme | (1, 2) |
| cSSTI = komplicerade hud‑ och mjukdelsinfektioner; SAB = *Staphylococcus aureus*‑bakteriemi; RIE = högersidig infektiös endokardit  (1) Säkerheten och effekten av justeringar i doseringsintervallet har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen är baserad på farmakokinetiska studier och resultat från modellering (se avsnitt 4.4 och 5.2).  (2) Samma dosjusteringar, vilka är baserade på farmakokinetiska data från friska frivilliga och resultat från farmakokinetisk modellering, rekommenderas till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD). Daptomycin Hospira ska om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt 5.2). | | | |

*Nedsatt leverfunktion*

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

*Äldre patienter*

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

*Pediatrisk population (1 till 17* *år)*

**Tabell 2 Rekommenderad dosregim för pediatriska patienter baserat på ålder och indikation**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Åldersgrupp** | **Indikation** | | | |
| **cSSTI utan SAB** | | **cSSTI associerad med SAB** | |
| **Dosregim** | **Behandlingstid** | **Dosregim** | **Behandlingstid** |
| 12 till 17 år | 5 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter | Upp till 14 dagar | 7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter | (1) |
| 7 till 11 år | 7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter | 9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter |
| 2 till 6 år | 9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter | 12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter |
| 1 till < 2 år | 10 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter | 12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter |
| cSSTI = komplicerade hud‑ och mjukdelsinfektioner; SAB = *Staphylococcus aureus‑*bakteriemi;  (1) Kortaste behandlingstid med Daptomycin Hospira vid SAB hos barn ska vara i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. Behandlingstiden med Daptomycin Hospira kan behöva fortgå i mer än 14 dagar om detta är i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. I den pediatriska studien av SAB, var den genomsnittliga behandlingstiden med intravenöst Daptomycin Hospira 12 dagar, med ett intervall på 1 till 44 dagar. Behandlingstiden ska vara i enlighet med tillgängliga officiella riktlinjer. | | | | |

Daptomycin Hospira administreras intravenöst i 0,9 % natriumklorid injektionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6). Daptomycin Hospira bör inte användas oftare än en gång per dag.

Kreatinfosfokinasnivåer (CK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Barn under ett år ska inte ges daptomycin eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

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

Hos pediatriska patienter i åldern 7 till 17 år ges Daptomycin Hospira som intravenös infusion administrerad under en 30‑minutersperiod (se avsnitt 6.6). Hos pediatriska patienter i åldern 1‑6 år ges Daptomycin Hospira som intravenös infusion under en 60‑minutersperiod (se avsnitt 6.6).

Färgen på färdigberedda lösningar av Daptomycin Hospira varierar från klar gul till ljust brun.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Varningar och försiktighet**

Allmänt

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

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner

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

Pneumoni

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

RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av daptomycin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 vuxna patienter (se ”Klinisk effekt hos vuxna” i avsnitt 5.1). Säkerheten och effekten av daptomycin hos barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* har inte fastställts.

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

Djupt liggande infektioner

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

Enterokockinfektioner

Data är otillräckliga för att någon slutsats ska kunna dras om möjlig klinisk effekt av daptomycin mot infektioner orsakade av enterokocker, inklusive *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*.

Dessutom har ingen dosering av daptomycin fastställts som skulle kunna vara lämplig för behandling av enterokockinfektioner med eller utan bakteriemi. Behandlingssvikt med daptomycin vid behandling av enterokockinfektioner, vanligen åtföljt av bakteriemi, har rapporterats. I vissa fall har behandlingssvikt associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin (se avsnitt 5.1).

Icke känsliga mikroorganismer

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

*Clostridioides difficile*-associerad diarré (CDAD)

CDAD har rapporterats för daptomycin (se avsnitt 4.8). Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det bli nödvändigt att sätta ut Daptomycin Hospira och att sätta in lämplig behandling utifrån klinisk bild.

Interaktion läkemedel/laboratorietest

Skenbar förlängning av protrombintiden (PT) och ökning av internationell normaliserad kvot (INR) har observerats då vissa rekombinanta tromboplastin-reagenser använts i analysen (se avsnitt 4.5).

Kreatinfosfokinas och myopati

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

* CK i plasma mäts vid baseline och med regelbundna intervall (minst en gång i veckan) för alla patienter under behandlingen.
* CK bör mätas oftare (t.ex. varannan-var tredje dag åtminstone under de första två veckorna av behandlingen) hos patienter med större risk för myopati. T.ex. patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min, se även avsnitt 4.2), inklusive de som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) och patienter som tar andra läkemedel kända för att vara associerade med myopati (t.ex. HMG-CoA reduktashämmare, fibrater och ciklosporin).
* Det kan inte uteslutas att patienter, vars CK är högre än 5 gånger den övre normalgränsen vid baseline, kan ha större risk för ytterligare ökningar under behandlingen med daptomycin. Detta ska tas i beaktande vid insättande av behandling med daptomycin och, om daptomycin administreras, ska dessa patienter kontrolleras oftare än en gång i veckan.
* Daptomycin Hospira bör inte administreras till patienter som tar andra läkemedel associerade med myopati om inte den förväntade nyttan anses överväga den potentiella risken.
* Patienter undersöks regelbundet under behandlingen beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati.
* CK-värdet kontrolleras varannan dag hos patienter som utvecklar oförklarlig muskelsmärta, -ömhet, -svaghet eller -kramp. Behandlingen med daptomycin ska sättas ut vid oförklarliga muskelsymtom om CK-värdet blir högre än 5 gånger den övre normalgränsen.

Perifer neuropati

Patienter som uppvisar tecken eller symtom som kan tyda på perifer neuropati under behandlingen med Daptomycin Hospira ska undersökas och det bör övervägas om behandlingen med daptomycin skasättas ut (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Pediatrisk population

Barn under ett år ska inte ges daptomycin eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni har rapporterats hos patienter som fått daptomyccin (se avsnitt 4.8). I de flesta rapporterade fallen associerade med daptomycin, fick patienterna feber, dyspné med hypoxisk respiratorisk insufficiens och diffusa lunginfiltrat eller organiserande pneumoni. Majoriteten av fallen inträffade efter mer än 2 veckor av behandling med daptomycin och förbättrades när daptomycin sattes ut och steroidterapi sattes in. Återkommande eosinofil pneumoni har rapporterats efter återinsättande av daptomycin. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får daptomycin bör snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t ex bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra läkemedel). Daptomycin Hospira bör sättas ut omedelbart och behandling med systemiska steroider bör när så är lämpligt sättas in.

Allvarliga kutana biverkningar

Allvarliga kutana biverkningar (SCARs) inklusive läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och vesikulobullösa utslag med eller utan inblandning av mukösa membran (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med daptomycin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivningstillfället ska patienten uppmärksammas på symtom som kan vara tecken på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken eller symtom uppkommer som kan tyda på dessa reaktioner ska daptomycin sättas ut omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig kutan reaktion under behandling med daptomycin ska behandlingen med daptomycin aldrig någonsin återinsättas.

Tubulointerstitial nefrit

Tubulointerstitial nefrit (TIN) har rapporterats med daptomycin efter godkännandet för försäljning. Patienter som får feber, utslag, eosinofili och/eller ny eller förvärrad nedsatt njurfunktion under behandling med daptomycin ska genomgå medicinsk utredning. Vid misstänkt TIN ska daptomycin sättas ut omedelbart och lämplig behandling och/eller åtgärd sättas in.

Nedsatt njurfunktion

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

En justering av dosintervallet för daptomycin måste göras för vuxna patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten för dosjustering har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras huvudsakligen på farmakokinetisk modelleringsdata. Daptomycin ska därför användas till dessa patienter endast om den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av daptomycin till patienter vars njurfunktion redan är nedsatt i någon mån (kreatininclearance < 80 ml/min) innan behandlingen med Daptomycin Hospira inleds. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 5.2).

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

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

Obesitet

Hos överviktiga med BMI (Body Mass Index) > 40 kg/m2 men med kreatininclearance > 70 ml/min var AUC0-∞ för daptomycin signifikant högre (medelvärde 42 % högre) än hos normalviktig matchad kontrollgrupp. Informationen om säkerhet och effekt av daptomycin hos mycket överviktiga patienter är begränsad och försiktighet rekommenderas därför. För närvarande saknas emellertid belägg för att dosreducering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

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

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

Erfarenhet är begränsad beträffande samtidig administrering av daptomycin med andra läkemedel som kan utlösa myopati (t ex HMG-reduktashämmare). Några fall av märkbar förhöjning av CK och fall av rabdomyolys har dock inträffat hos vuxna patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel samtidigt med daptomycin. Det rekommenderas att andra läkemedel associerade med myopati om möjligt sätts ut tillfälligt under behandlingen med Daptomycin Hospira om inte nyttan med samtidig administrering väger upp riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska CK mätas oftare än en gång i veckan och patienterna ska följas noggrant beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3).

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

Vid uppföljningsstudier efter att produkten godkänts för försäljning har fall rapporterats av interaktioner mellan daptomycin och vissa reagens som används i analyser av protrombintid/internationell normaliserad kvot (PT/INR). Denna interaktion ledde till skenbar förlängning av PT och förhöjning av INR. Om oförklarliga onormala PT/INR-värden observeras hos patienter, som får daptomycin, ska eventuell interaktion med laboratorieprovet *in vitro* beaktas. Risken att felaktiga resultat erhålls kan minimeras genom att prov för PT- eller INR-test tas vid tidpunkten för lägsta daptomycinkoncentration i plasma (se avsnitt 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Inga kliniska data på fertilitet finns tillgängligt för daptomycin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet (se avsnitt 5.3).

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

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

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar rapporterades under behandling och uppföljningsperiod med följande frekvens:

mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3 Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter godkännande för försäljning**

| **Organsystem** | **Frekvens** | **Biverkningar** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner och infestationer | *Vanliga:* | Svampinfektion, urinvägsinfektion, candidainfektion |
| *Mindre vanliga:* | Fungemi |
| *Ingen känd frekvens\*:* | *Clostridioides difficile*-associerad diarré\*\* |
| Blodet och lymfsystemet | *Vanliga:* | Anemi |
| *Mindre vanliga:* | Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR), leukocytos |
| *Sällsynta:* | Förlängd protrombintid (PT) |
| *Ingen känd frekvens\** | Trombocytopeni |
| Immunsystemet | *Ingen känd frekvens\*:* | Överkänslighet\*\*, nämnd i enstaka spontana rapporter, omfattande men var inte begränsad till angioödem, pulmonär eosinofili, känsla av orofaryngeal svullnad, anafylaxi\*\*, infusionsreaktioner omfattande följande symtom: takykardi, väsande andning, pyrexi, rigor, systemisk rodnad, vertigo, synkope och metallsmak |
| Metabolism och nutrition | *Mindre vanliga:* | Minskad aptit, hyperglykemi, elektrolytobalans |
| Psykiska störningar | *Vanliga:* | Ångest, sömnlöshet |
| Centrala och perifera nervsystemet | *Vanliga:* | Yrsel, huvudvärk |
| *Mindre vanliga:* | Parestesi, smakrubbningar, tremor, ögonirritation |
| *Ingen känd frekvens\*:* | Perifer neuropati\*\* |
| Öron och balansorgan | *Mindre vanliga:* | Vertigo |
| Hjärtat | *Mindre vanliga:* | Supraventrikulär takykardi, extrasystole |
| Blodkärl | *Vanliga:* | Hypertension, hypotension |
| *Mindre vanliga:* | Rodnad |
| Andningsvägar, bröstkorg och  mediastinum | *Ingen känd frekvens\*:* | Eosinofil pneumoni1\*\*, hosta |
| Magtarmkanalen | *Vanliga:* | Gastrointestinal smärta och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad |
| *Mindre vanliga:* | Dyspepsi, glossit |
| Lever och gallvägar | *Vanliga:* | Onormala leverfunktionstester2 (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfatas (ALP)) |
| *Sällsynta:* | Gulsot |
| Hud och subkutan  vävnad | *Vanliga:* | Hudutslag, pruritus |
| *Mindre vanliga:* | Urtikaria |
|  | *Ingen känd frekvens\*:* | Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)\*\*, vesikulobullösa utslag med eller utan inblandning av mukösa membran (SJS eller TEN)\*\* |
| Muskuloskeletala systemet  och bindväv | *Vanliga:* | Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK)2 i serum |
| *Mindre vanliga:* | Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, artralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum, muskelkramper  Rabdomyolys3\*\* |
| *Ingen känd frekvens\*:* |
| Njurar och urinvägar | *Mindre vanliga:* | Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt och njurinsufficiens, förhöjt serumkreatinin |
| *Ingen känd frekvens\** | Tubulointerstitial nefrit (TIN)\*\* |
| Reproduktionsorgan och  bröstkörtel | *Mindre vanliga:* | Vaginit |
| Allmänna symtom och/eller  symtom vid administreringsstället | *Vanliga:* | Reaktioner på infusionsstället, pyrexi, asteni |
| *Mindre vanliga:* | Trötthet, smärta |

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

\*\*Se avsnitt 4.4.

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

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

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Verkningsmekanism

Daptomycin är en cyklisk, naturlig lipopeptid som är aktiv endast mot grampositiva bakterier.

Verkningsmekanismen omfattar bindning (i närvaro av kalciumjoner) till bakteriemembran hos både växande och stationära celler, vilket orsakar depolarisering och leder till snabb inhibition av protein-, DNA- och RNA-syntes. Resultatet är bakteriedöd med försumbar cellys.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanismer

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

Resistensmekanismer för daptomycin är inte helt kända.

Brytpunkter

Brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC), fastställda av EUCAST (European Committe

on Antimicrobial Susceptibility Testing) för stafylokocker och streptokocker (utom *S. pneumoniae*) är Känslig ≤ 1 mg/l och Resistent > 1 mg/l.

*Känslighet*

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

**Tabell 4 Vanligtvis känsliga arter och organismer som är naturligt resistenta mot daptomycin**

|  |
| --- |
| **Vanligtvis känsliga arter** |
| *Staphylococcus aureus*\* |
| *Staphylococcus haemolyticus* |
| Koagulasnegativa stafylokocker |
| *Streptococcus agalactiae*\* |
| *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis*\* |
| *Streptococcus pyogenes*\* |
| Grupp G streptokocker |
| *Clostridium perfringens* |
| *Peptostreptococcus spp* |
| **Naturligt resistenta organismer** |
| Gramnegativa organismer |

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

Klinisk effekt hos vuxna

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

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

**Tabell 5 Frekvensen lyckade behandlingar för patienter med RIE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **Daptomycin** | **Jämförelseprodukt** | **Skillnad i lyckad**  **behandling** |
|  | **n/N (%)** | **n/N (%)** | **Frekvens (95 % KI)** |
| ITT (intention to treat) population |  |  |  |
| RIE | 8/19 (42,1 %) | 7/16 (43,8 %) | −1,6 % (−34,6; 31,3) |
| PP (per protocol) population |  |  |  |
| RIE | 6/12 (50,0 %) | 4/8 (50,0 %) | 0,0 % (−44,7; 44,7) |

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

Klinisk effekt hos pediatriska patienter

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

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

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

**Tabell 6 Sammanfattning av sponsordefinierat utfall vid tillfället för klinisk bedömning (TOC)**

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

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

**Tabell 7 Sammanfattning av det sammantagna behandlingssvaret efter typ av patogen vid baseline (ME populationen)**

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

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

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

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

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

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

**Tabell 8 Sammanfattning av det kliniska utfallet vid TOC (definierat av blindad utvärderare)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Kliniskt lyckad behandling vid pediatrisk SAB** | | |  |
|  | **Daptomycin**  **n/N (%)** | | **Jämförelseprodukt**  **n/N (%)** | **% skillnad** |
| Modifierad intent‑to‑treat (MITT) | | 46/52 (88,5 %) | 19/24 (79,2 %) | 9,3 % |
| Mikrobiologiskt modifierad intent‑to‑treat (mMITT) | | 45/51 (88,2 %) | 17/22 (77,3 %) | 11,0 % |
| Kliniskt utvärderingsbara | | 36/40 (90,0 %) | 9/12 (75,0 %) | 15,0 % |

**Tabell 9 Mikrobiologiskt utfall vid TOC för behandlingsgrupperna som fick daptomycin och standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA och MSSA (mMITT‑population)**

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

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

*Äldre*

Efter administrering av en intravenös enkeldos av daptomycin på 4 mg/kg under en 30 minuter lång period var genomsnittligt totalclearence av daptomycin ca 35 % lägre och genomsnittligt AUC0-∞ var ca 58 % högre hos äldre (≥ 75 år) jämfört med hos friska, yngre (18-30 år). Det var ingen skillnad i Cmax. Skillnaderna observerades troligen till följd av sådan försämring av njurfunktionen som normalt ses hos äldre patienter.

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

*Barn och ungdomar (1 till 17 år)*

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

*Pediatriska patienter med cSSTI*

En fas 4‑studie (DAP‑PEDS‑07‑03) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik för daptomycin hos pediatriska patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 10. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i cSSTI‑studien med vuxna (efter administrering av 4 mg/kg en gång dagligen till vuxna).

**Tabell 10 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatriska patienter med cSSTI (1 till 17 års ålder) i studien DAP‑PEDS‑07‑03**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Åldersintervall** | **12‑17 år (N=6)** | **7‑11 år (N=2)a** | **2‑6 år (N=7)** | **1 till <2 år (N=30)b** |
| Dos infusionstid | 5 mg/kg 30 minuter | 7 mg/kg 30 minuter | 9 mg/kg 60 minuter | 10 mg/kg 60 minuter |
| AUC0‑24h (μg×h/ml) | 387 (81) | 438 | 439 (102) | 466 |
| Cmax (μg/ml) | 62,4 (10,4) | 64,9; 74,4 | 81,9 (21,6) | 79,2 |
| Apparent t1/2 (h) | 5,3 (1,6) | 4,6 | 3,8 (0,3) | 5,04 |
| CL/vikt (ml/h/kg) | 13,3 (2,9) | 16,0 | 21,4 (5,0) | 21,5 |

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med icke‑kompartment analys

aIndividuella värden rapporterades eftersom endast två patienter i den här åldersgruppen lämnade prov som behövdes för den farmakokinetiska analysen; AUC; apparent t1/2 och CL/vikt kunde endast bestämmas för en av de två patienterna.

bFarmakokinetisk analys utförd på den poolade farmakokinetiska profilen med genomsnittliga koncentrationer från patienter vid varje tidpunkt

*Pediatriska patienter med SAB*

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Åldersintervall | 12‑17 år (N=13) | 7‑11 år (N=19) | 1 till 6 år (N=19)\* |
| Dos infusionstid | 7 mg/kg 30 minuter | 9 mg/kg 30 minuter | 12 mg/kg 60 minuter |
| AUC0‑24h (μg×h/ml) | 656 (334) | 579 (116) | 620 (109) |
| Cmax (μg/ml) | 104 (35,5) | 104 (14.5) | 106 (12,8) |
| Apparent t1/2 (h) | 7,5 (2,3) | 6,0 (0,8) | 5,1 (0,6) |
| CL/vikt (ml/h/kg) | 12,4 (3,9) | 15,9 (2,8) | 19,9 (3,4) |

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med hjälp av ett modell-baserat tillvägagångssätt med ett begränsat antal insamlade farmakokinetiska prov från enskilda patienter i studien.

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

*Obesitet*

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

*Kön*

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i daptomycins farmakokinetik har observerats.

*Etnicitet*

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för daptomycin har observerats hos svarta eller

japanska personer jämfört med kaukasiska personer.

*Nedsatt njurfunktion*

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

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

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

*Nedsatt leverfunktion*

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

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Den lägsta nivån för observerbar effekt (LOEL) för myopati hos råtta och hund inträffade vid exponering vid 0,8 till 2,3 gånger den humana behandlingsdosen 6 mg/kg (30 minuters lång intravenös infusion) hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom farmakokinetiken (se avsnitt 5.2) är jämförbar är säkerhetsmarginalerna för de båda administreringssätten mycket likartade.

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

Effekter på perifera nerver observerades vid högre doser än dem som associeras med effekter på skelettmuskulatur hos fullvuxna råttor och hundar och var huvudsakligen relaterade till Cmax i plasma. Förändringar i perifera nerver kännetecknades av minimal till lätt axonal degeneration och åtföljdes ofta av funktionsförändringar. Både de mikroskopiska och funktionella effekterna hade helt försvunnit inom 6 månader efter behandlingens slut. Säkerhetsmarginalen för perifer nervpåverkan hos råtta och hund är 8 respektive 6 gånger, baserat på jämförelse av Cmax-värden för icke-observerbara effekter (NOEL) med det Cmax som åstadkoms vid dosering med dosen 6 mg/kg som en 30 minuter lång intravenös infusion en gång dagligen till patienter med normal njurfunktion.

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

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

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

Reproduktionstoxikologiska prov visade inga tecken på effekter på fertilitet, embryonal utveckling, och/eller fosterutveckling eller postnatal utveckling. Daptomycin kan emellertid passera placenta hos dräktig råtta (se avsnitt 5.2). Utsöndring av daptomycin i mjölk hos digivande djur har inte studerats.

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

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Citronsyra (lösnings-/stabiliseringsmedel)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Daptomycin Hospira är inte fysikaliskt eller kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

**6.3 Hållbarhet**

2 år

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

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

För en 2 minuter lång intravenös injektion får förvaringstiden för den färdigberedda lösningen i injektionsflaskan (se avsnitt 6.6) vid 25 °C inte överskrida 12 timmar (eller 48 timmar vid 2–8 °C).

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

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

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

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15 ml injektionsflaska för engångsbruk av klart typ I-glas, med grå gummipropp och aluminiumlock.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Till vuxna kan daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Daptomycin ska inte administreras som en 2 minuter lång injektion till pediatriska patienter. Pediatriska patienter i åldern 7 till 17 år ska ges daptomycin som en infusion under 30 minuter. Hos pediatriska patienter som är yngre än 7 år och som ges en dos om 9‑12 mg/kg, ska daptomycin administreras under 60 minuter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra spädningssteg,vilket beskrivs nedan.

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

*Daptomycin Hospira givet som 30* eller 60 *minuter lång intravenös infusion*

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

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

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira.

För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. För över den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (vanlig volym 50 ml).
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

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

*Daptomycin Hospira givet som 2-minuters intravenös infusion (endast vuxna patienter)*

Använd inte vatten för rekonstituering av Daptomycin Hospira för intravenös injektion. Daptomycin Hospira ska enbart rekonstitueras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

För beredning av Daptomycin Hospira som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira.

För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Injektionsflaskor med Daptomycin Hospira är endast avsedda för engångsbruk.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

*Daptomycin Hospira givet som 30 eller 60* *minuter lång intravenös infusion*

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

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

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira. För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. För över den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (vanlig volym 50 ml).
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

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

*Daptomycin Hospira givet som 2 minuter lång intravenös infusion (endast vuxna patienter)*

Använd inte vatten för rekonstituering av Daptomycin Hospira för intravenös injektion. Daptomycin Hospira ska enbart rekonstitueras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

För beredning av Daptomycin Hospira som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira. För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskanflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Injektionsflaskor med Daptomycin Hospira är endast avsedda för engångsbruk.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1175/001

EU/1/17/1175/002

EU/1/17/1175/003

EU/1/17/1175/004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22 Mars 2017

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

**BILAGA II**

1. **TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
2. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
3. **ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
4. **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

# A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgien

# B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

# C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

* **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

# A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA**

**KARTONG FÖR 5 INJEKTIONSFLASKOR**

**1.** **LÄKEMEDLETS NAMN**

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

daptomycin

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

1 injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter beredning med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

**3.** **FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumhydroxid

Citronsyra

**4.** **LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5 injektionsflaskor

**5.** **ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7.** **ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8.** **UTGÅNGSDATUM**

EXP

Läs bipacksedeln för hållbarhet av rekonstituerat läkemedel.

**9.** **SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

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

Kasseras enligt lokala föreskrifter.

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1175/001

EU/1/17/1175/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1.** **LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

daptomycin

i.v.

**2.** **ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3.** **UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4.** **TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5.** **MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

350 mg

**6.** **ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA**

**KARTONG FÖR 5 INJEKTIONSFLASKOR**

**1.** **LÄKEMEDLETS NAMN**

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

daptomycin

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

1 injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter beredning med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

**3.** **FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumhydroxid

Citronsyra

**4.** **LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5 injektionsflaskor

**5.** **ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning. Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7.** **ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Läs bipacksedeln för hållbarhet av rekonstituerat läkemedel.

**9.** **SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

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

Kasseras enligt lokala föreskrifter.

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

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1175/003

EU/1/17/1175/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1.** **LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

daptomycin

i.v.

**2.** **ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3.** **UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4.** **TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5.** **MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

500 mg

**6.** **ÖVRIGT**

# B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Daptomycin Hospira 350 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning**

daptomycin

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

Den aktiva substansen i Daptomycin Hospira pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, är daptomycin. Daptomycin är ett antibakteriellt medel som kan hämma tillväxten av vissa bakterier. Daptomycin Hospira används för behandling av infektioner i huden och vävnader under huden hos vuxna och hos barn och ungdomar (1 till 17 år). ). Det används även för att behandla infektioner i blodet i samband med infektioner i huden.

Daptomycin Hospira används även hos vuxna för att behandla infektioner i vävnader som klär insidan av hjärtat (inklusive hjärtklaffar) orsakade av en sorts bakterie som kallas *Staphylococcus aureus*. Det används även för att behandla infektioner i blodet orsakade av samma sorts bakterie i samband med infektioner i hjärtat.

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

1. **Vad du behöver veta innan du får Daptomycin Hospira**

**Du ska inte behandlas med Daptomycin Hospira**

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

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

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Daptomycin Hospira:

* Om du har eller tidigare har haft problem med njurarna. Din läkare kan behöva ändra dosen Daptomycin Hospira (se avsnitt 3 i denna bipacksedel).
* I enstaka fall kan patienter som behandlas med Daptomycin Hospira få ömhet eller smärta i muskler eller muskelsvaghet (se ytterligare information i avsnitt 4 i denna bipacksedel). Om så sker tala om det för din läkare. Din läkare tar ett blodprov och talar om huruvida du ska fortsätta behandlingen med Daptomycin Hospira eller inte. Symtomen försvinner vanligen inom några dagar efter att du har avslutat behandlingen med Daptomycin Hospira.
* Om du någonsin har fått allvarliga hudutslag eller hudfjällningar, blåsor och/eller sår i munnen, eller allvarliga problem med njurarna efter att du har tagit daptomycin.
* Om du är mycket överviktig. Det är möjligt att halten Daptomycin Hospira i ditt blod blir högre än den hos personer av medelvikt. Du kan behöva genomgå noggranna kontroller med avseende på biverkningar.

Om något av ovanstående stämmer in på dig tala med din läkare eller sjuksköterska innan du får Daptomycin Hospira.

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

* Allvarliga, akuta allergiska reaktioner har observerats hos patienter under behandling med nästan alla antibakteriella läkemedel, även Daptomycin Hospira. Symtom kan inkludera väsande andning, svårigheter att andas, svullnad av ansikte, nacke och hals, hudutslag och nässelutslag eller feber.
* Allvarliga hudsjukdomar har rapporterats vid användning med Daptomycin Hospira. Symtomen som uppstår vid dessa hudsjukdomar kan inkludera:
* nytillkommen eller förvärrad feber,
* röda upphöjda eller vätskefyllda hudfläckar som kan börja i armhålorna, på bröstet eller runt skrevet och som kan sprida sig över en stor del av kroppen,
* blåsor eller sår i munnen eller på könsorganen.
* Ett allvarligt njurproblem har rapporterats vid användning av Daptomycin Hospira. Symtomen kan innefatta feber och utslag.
* Ovanliga stickningar eller domningar i händer eller fötter, känselbortfall eller rörelsesvårigheter. Tala om för din läkare om detta uppträder. Din läkare kommer bestämma huruvida du ska fortsätta behandlingen.
* Diarré, speciellt om den är blodig eller slemmig, eller om diarrén blir allvarlig eller långvarig.
* Nytillkommen eller förvärrad feber, hosta eller svårigheter att andas. Detta kan vara tecken på en sällsynt men allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation. Din läkare kommer att kontrollera dina lungors tillstånd och bedöma om du bör fortsätta behandlingen med Daptomycin Hospira eller inte.

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

Din läkare kommer ta blodprov för att kontrollerna dina muskler både innan du börjar behandlingen samt regelbundet under behandlingen med Daptomycin Hospira.

**Barn och ungdomar**

Daptomycin Hospira ska inte ges till barn under 1 år då djurstudier har indikerat att denna åldersgrupp kan uppleva svåra biverkningar.

**Användning till äldre**

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

**Andra läkemedel och Daptomycin Hospira**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är framförallt viktigt att du informerar om följande:

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

**Graviditet och amning**

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

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

**Körförmåga och användning av maskiner**

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

**Daptomycin Hospira innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

1. **Hur Daptomycin Hospira ges**

Daptomycin Hospira ges vanligtvis av en läkare eller sjuksköterska.

**Vuxna (18 år eller äldre)**

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

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

**Barn och ungdomar (1 till 17 år)**

Doseringen för barn och ungdomar (1 till 17 år) är beroende av patientens ålder och vilken typ av infektion som behandlas. Den här dosen ges direkt in i blodbanan (i en ven), som en infusion pågående i cirka 30‑60 minuter.

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

Detaljerade anvisningar om användning och hantering finns i slutet av bipacksedeln.

1. **Eventuella biverkningar**

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

De allvarligaste biverkningarna beskrivs nedan:

**Allvarliga biverkningar med okänd frekvens:** frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

* Överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion inklusive allergisk chock och angioödem) har rapporterats i enstaka fall under administrering av Daptomycin Hospira. Dessa allvarliga allergiska reaktioner kräver omedelbar medicinskt omhändertagande. Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symtom:
* Bröstsmärta eller tryck över bröstet,
* Utslag eller nässelutslag,
* Svullnad i halsen,
* Snabb eller svag puls,
* Pip i bröstet,
* Feber,
* Skakningar eller darrningar,
* Blodvallningar,
* Yrsel,
* Svimning,
* Metallsmak i munnen.
* Tala om för din läkare snarast om du får oförklarlig muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet. Muskelproblem kan vara allvarliga och leda till muskelnedbrytning (rabdomyolys), som i sin tur kan skada njurarna.

Andra allvarliga biverkningar som har rapporterats vid användning med Daptomycin Hospira är:

- En sällsynt men potentiellt allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation, oftast efter mer än 2 veckor av behandling. Symtomen kan inkludera svårigheter att andas, nytillkommen eller förvärrad hosta, eller nytillkommen eller förvärrad feber.

- Allvarliga hudsjukdomar. Symtomen kan innefatta:

- nytillkommen eller förvärrad feber,

- röda upphöjda eller vätskefyllda hudfläckar som kan börja i armhålorna, på bröstet eller runt skrevet och som kan sprida sig över ett stort område på kroppen,

- blåsor eller sår i munnen eller på könsorganen.

- Ett allvarligt njurproblem. Symtomen kan innefatta feber och utslag.

Om du upplever något av dessa symtom, tala snarast med din läkare eller sjuksköterska. Din läkare kommer att utföra ytterligare tester för att ställa en diagnos.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna beskrivs nedan:

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

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

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

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

* Blodsjukdomar (t.ex. ökat antal av små blodkroppar som kallas blodplättar, vilket kan öka blodets tendens att levra sig, eller ökat antal av en viss typ vita blodkroppar),
* Nedsatt aptit,
* Stickningar eller domningar i händer eller fötter, smakrubbningar,
* Skakningar,
* Ändringar i hjärtrytm, blodvallningar,
* Matsmältningsbesvär (dyspepsi), inflammation i tungan,
* Kliande hudutslag,
* Muskelsmärta, kramper eller svaghet, muskelinflammation (myosit), ledsmärta,
* Njurproblem,
* Inflammation och irritation i slidan,
* Allmän värk eller svaghet, trötthet (fatigue),
* Blodprov visar förhöjda värden för blodsocker, serumkreatinin, myoglobin, eller laktatdehydrogenas (LDH), förlängd blodlevringstid eller rubbningar i saltbalansen,
* Kliande ögon.

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

* Gulfärgning av hud och ögonvitor,
* Förlängd protrombintid (koaguleringstid).

**Ingen känd frekvens:** frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Antibakteriellt associerad kolit inkluderande pseudomembranös kolit (allvarlig eller långvarig diarré som är blodig och/eller slemmig, med samtidig buksmärta eller feber), ökad benägenhet att få blåmärken, blödande tandkött eller näsblod.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

1. **Hur Daptomycin Hospira ska förvaras**

* Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
* Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
* Förvaras vid högst 30 °C.

1. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

* Den aktiva substansen är daptomycin. En injektionsflaska med pulver innehåller 350 mg daptomycin.
* Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid och citronsyra.

**Läkemedlets** **utseende och förpackningsstorlekar**

Daptomycin Hospira pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning är en ljust gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver i en injektionsflaska av glas. Det blandas med ett lösningsmedel till en vätska innan det ges till patienten.

Daptomycin Hospira finns i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

**Tillverkare**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgien

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A.E.  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 Romania 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 Unlimited Company  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 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: + 46 (0)8 550 520 00 |
| **Κύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: + 371 670 35 775 |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**

Viktigt: Läs produktresumén före förskrivning.

Instruktioner för användning och hantering

350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Till vuxna kan daptomycin administreras intravenöst som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Till skillnad från hos vuxna, ska daptomycin inte administreras som injektion under en 2 minutersperiod hos pediatriska patienter. Pediatriska patienter i åldern 7 till 17 år ska ges daptomycin som en infusion under 30 minuter. Hos pediatriska patienter som är yngre än 7 år och som ges en dos om 9‑12 mg/kg, ska daptomycin administreras under 60 minuter. Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra spädningssteg som beskrivs nedan.

**Daptomycin Hospira givet som intravenös infusion under 30 eller 60 minuter**

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

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

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira. För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen noggrant kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. För över den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (vanlig volym 50 ml).
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter.

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

Den totala förvaringstiden (beredd lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse) vid

25 °C ska inte överskrida 12 timmar (24 timmar i kylskåp).

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

**Daptomycin Hospira givet som en 2 minuter lång intravenös injektion (endast vuxna patienter)**

Använd inte vatten för rekonstituering av Daptomycin Hospira för intravenös injektion. Daptomycin Hospira ska enbart rekonstitueras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan

För beredning av Daptomycin Hospira som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira. För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål för den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter ges som en långsam intravenös injektion under 2 minuter.

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

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

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

Injektionsflaskor med Daptomycin Hospira är endast avsedda för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan ska kasseras.

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Daptomycin Hospira 500 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning**

daptomycin

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

Den aktiva substansen i Daptomycin Hospira pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, är daptomycin. Daptomycin är ett antibakteriellt medel som kan hämma tillväxten av vissa bakterier. Daptomycin Hospira används för behandling av infektioner i huden och vävnader under huden hos vuxna och hos barn och ungdomar (1 till 17 år). Det används även för att behandla infektioner i blodet i samband med infektioner i huden.

Daptomycin Hospira används även hos vuxna för att behandla infektioner i vävnader som klär insidan av hjärtat (inklusive hjärtklaffar) orsakade av en sorts bakterie som kallas *Staphylococcus aureus*. Det används även för att behandla infektioner i blodet orsakade av samma sorts bakterie i samband med infektioner i hjärtat.

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

1. **Vad du behöver veta innan du får Daptomycin Hospira**

**Du ska inte behandlas med Daptomycin Hospira**

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

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

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Daptomycin Hospira:

* Om du har eller tidigare har haft problem med njurarna. Din läkare kan behöva ändra dosen Daptomycin Hospira (se avsnitt 3 i denna bipacksedel).
* I enstaka fall kan patienter som behandlas med Daptomycin Hospira få ömhet eller smärta i muskler eller muskelsvaghet (se ytterligare information i avsnitt 4 i denna bipacksedel). Om så sker tala om det för din läkare. Din läkare tar ett blodprov och talar om huruvida du ska fortsätta behandlingen med Daptomycin Hospira eller inte. Symtomen försvinner vanligen inom några dagar efter att du har avslutat behandlingen med Daptomycin Hospira.
* Om du någonsin har fått allvarliga hudutslag eller hudfjällningar, blåsor och/eller sår i munnen, eller allvarliga problem med njurarna efter att du har tagit daptomycin.
* Om du är mycket överviktig. Det är möjligt att halten Daptomycin Hospira i ditt blod blir högre än den hos personer av medelvikt. Du kan behöva genomgå noggranna kontroller med avseende på biverkningar.

Om något av ovanstående stämmer in på dig tala med din läkare eller sjuksköterska innan du får Daptomycin Hospira.

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

* Allvarliga, akuta allergiska reaktioner har observerats hos patienter under behandling med nästan alla antibakteriella läkemedel, även Daptomycin Hospira. Symtom kan inkludera väsande andning, svårigheter att andas, svullnad av ansikte, nacke och hals, hudutslag och nässelutslag eller feber.
* Allvarliga hudsjukdomar har rapporterats vid användning med Daptomycin Hospira. Symtomen som uppstår vid dessa hudsjukdomar kan inkludera:
* nytillkommen eller förvärrad feber,
* röda upphöjda eller vätskefyllda hudfläckar som kan börja i armhålorna, på bröstet eller runt skrevet och som kan sprida sig över en stor del av kroppen,
* blåsor eller sår i munnen eller på könsorganen.
* Ett allvarligt njurproblem har rapporterats vid användning av Daptomycin Hospira. Symtomen kan innefatta feber och utslag.
* Ovanliga stickningar eller domningar i händer eller fötter, känselbortfall eller rörelsesvårigheter. Tala om för din läkare om detta uppträder. Din läkare kommer bestämma huruvida du ska fortsätta behandlingen.
* Diarré, speciellt om den är blodig eller slemmig, eller om diarrén blir allvarlig eller långvarig.
* Nytillkommen eller förvärrad feber, hosta eller svårigheter att andas. Detta kan vara tecken på en sällsynt men allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation. Din läkare kommer att kontrollera dina lungors tillstånd och bedöma om du bör fortsätta behandlingen med Daptomycin Hospira eller inte.

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

Din läkare kommer ta blodprov för att kontrollerna dina muskler både innan du börjar behandlingen samt regelbundet under behandlingen med Daptomycin Hospira.

**Barn och ungdomar**

Daptomycin Hospira ska inte ges till barn under 1 år då djurstudier har indikerat att denna åldersgrupp kan uppleva svåra biverkningar.

**Användning till äldre**

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

**Andra läkemedel och Daptomycin Hospira**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är framförallt viktigt att du informerar om följande:

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

**Graviditet och amning**

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

Amma inte om du behandlas med Daptomycin Hospira eftersom läkemedlet kan passera över i bröstmjölken och skulle kunna påverka barnet.

**Körförmåga och användning av maskiner**

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

**Daptomycin Hospira innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

1. **Hur Daptomycin Hospira ges**

Daptomycin Hospira ges vanligtvis av en läkare eller sjuksköterska.

**Vuxna (18 år eller äldre)**

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

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

**Barn och ungdomar (1 till 17 år)**

Doseringen för barn och ungdomar (1 till 17 år) är beroende av patientens ålder och vilken typ av infektion som behandlas. Den här dosen ges direkt in i blodbanan (i en ven), som en infusion pågående i cirka 30‑60 minuter.

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

Detaljerade anvisningar om användning och hantering finns i slutet av bipacksedel.

1. **Eventuella biverkningar**

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

De allvarligaste biverkningarna beskrivs nedan:

**Allvarliga biverkningar med okänd frekvens:** frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

* Överkänslighetsreaktion (allvarlig allergisk reaktion inklusive allergisk chock och angioödem) har rapporterats i enstaka fall under administrering av Daptomycin Hospira . Dessa allvarliga allergiska reaktioner kräver omedelbar medicinskt omhändertagande. Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symtom:
* Bröstsmärta eller tryck över bröstet,
* Utslag eller nässelutslag,
* Svullnad i halsen,
* Snabb eller svag puls,
* Pip i bröstet,
* Feber,
* Skakningar eller darrningar,
* Blodvallningar,
* Yrsel,
* Svimning,
* Metallsmak i munnen.
* Tala om för din läkare snarast om du får oförklarlig muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet. Muskelproblem kan vara allvarliga och leda till muskelnedbrytning (rabdomyolys), som i sin tur kan skada njurarna.

Andra allvarliga biverkningar som har rapporterats vid användning med Daptomycin Hospira är:

- En sällsynt men potentiellt allvarlig lungsjukdom kallad eosinofil lunginflammation, oftast efter mer än 2 veckor av behandling. Symtomen kan inkludera svårigheter att andas, nytillkommen eller förvärrad hosta, eller nytillkommen eller förvärrad feber.

- Allvarliga hudsjukdomar. Symtomen kan innefatta:

- nytillkommen eller förvärrad feber,

- röda upphöjda eller vätskefyllda hudfläckar som kan börja i armhålorna, på bröstet eller runt skrevet och som kan sprida sig över ett stort område på kroppen,

- blåsor eller sår i munnen eller på könsorganen.

- Ett allvarligt njurproblem. Symtomen kan innefatta feber och utslag.

Om du upplever något av dessa symtom, tala snarast med din läkare eller sjuksköterska. Din läkare kommer att utföra ytterligare tester för att ställa en diagnos.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna beskrivs nedan:

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

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

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

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

* Blodsjukdomar (t.ex. ökat antal av små blodkroppar som kallas blodplättar, vilket kan öka blodets tendens att levra sig, eller ökat antal av en viss typ vita blodkroppar),
* Nedsatt aptit,
* Stickningar eller domningar i händer eller fötter, smakrubbningar,
* Skakningar,
* Ändringar i hjärtrytm, blodvallningar,
* Matsmältningsbesvär (dyspepsi), inflammation i tungan,
* Kliande hudutslag,
* Muskelsmärta, kramper eller svaghet, muskelinflammation (myosit), ledsmärta,
* Njurproblem,
* Inflammation och irritation i slidan,
* Allmän värk eller svaghet, trötthet (fatigue),
* Blodprov visar förhöjda värden för blodsocker, serumkreatinin, myoglobin, eller laktatdehydrogenas (LDH), förlängd blodlevringstid eller rubbningar i saltbalansen,
* Kliande ögon.

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

* Gulfärgning av hud och ögonvitor,
* Förlängd protrombintid (koaguleringstid).

**Ingen känd frekvens:** frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Antibakteriellt associerad kolit inkluderande pseudomembranös kolit (allvarlig eller långvarig diarré som är blodig och/eller slemmig, med samtidig buksmärta eller feber), ökad benägenhet att få blåmärken, blödande tandkött eller näsblod.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

1. **Hur Daptomycin Hospira ska förvaras**

* Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
* Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
* Förvaras vid högst 30 °C.

1. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

* Den aktiva substansen är daptomycin. En injektionsflaska med pulver innehåller 500 mg daptomycin.
* Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid och citronsyra.

**Läkemedlets** **utseende och förpackningsstorlekar**

Daptomycin Hospira pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning är en ljust gul till ljust brun frystorkad kaka eller pulver i en injektionsflaska av glas. Det blandas med ett lösningsmedel till en vätska innan det ges till patienten.

Daptomycin Hospira finns i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

**Tillverkare**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgien

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A.E.  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 Unlimited Company  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 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: + 46 (0)8 550 520 00 |
| **Κύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 |  |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: + 371 670 35 775 |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**

Viktigt: Läs produktresumén före förskrivning.

Instruktioner för användning och hantering

500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Till vuxna kan daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Till skillnad från hos vuxna, ska daptomycin inte administreras som injektion under en 2 minutersperiod hos pediatriska patienter. Pediatriska patienter i åldern 7 till 17 år ska ges daptomycin som en infusion under 30 minuter. Hos pediatriska patienter som är yngre än 7 år och som ges en dos om 9‑12 mg/kg, ska daptomycin administreras under 60 minuter. Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra spädningssteg som beskrivs nedan.

**Daptomycin Hospira givet som intravenös infusion under 30 eller 60 minuter**

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

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

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira. För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen noggrant kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa infusionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. För över den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (vanlig volym 50 ml).
10. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter.

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

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

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

**Daptomycin Hospira givet som en 2 minuter lång intravenös injektion (endast vuxna patienter)**

Använd inte vatten för rekonstituering av Daptomycin Hospira för intravenös injektion. Daptomycin Hospira ska enbart rekonstitueras med natriumklorid9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Hospira injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan

För beredning av Daptomycin Hospira som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Hospira. För att minimera skumbildning ska injektionsflaskan INTE SKAKAS under eller efter beredning.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka (gör på samma sätt med injektionsflaskan med natriumkloridlösning, i tillämpliga fall). Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska lösning i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan LÅNGSAMT genom mittpunkten i gummiproppen och rakt över produkten i injektionsflaskan.
2. Släpp sprutkolven och låt trycket utjämnas innan sprutan tas bort från injektionsflaskan.
3. Fatta tag i injektionsflaskans hals, luta injektionsflaskan och snurra runt innehållet tills produkten är helt rekonstituerad.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Hospira kan variera i färg från klar gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål för den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter ges som en långsam intravenös injektion under 2 minuter.

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

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

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

Injektionsflaskor med Daptomycin Hospira är endast avsedda för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan ska kasseras.