

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daptomycine Hikma 350 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
Daptomycine Hikma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Daptomycine Hikma 350 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Elke injectieflacon bevat 350 mg daptomycine.

Eén ml levert 50 mg daptomycine na reconstitueren met 7 ml oplossing van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride.

### Daptomycine Hikma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Elke injectieflacon bevat 350 mg daptomycine.

Eén ml levert 50 mg daptomycine na reconstitueren met 10 ml oplossing van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit injectieflacon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Een fletsgele tot lichtbruine gelyofiliseerde of poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Daptomycine Hikma is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Volwassen en pediatrie (1 tot en met 17 jaar) patiënten met gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSTI).
- Volwassen patiënten met rechtszijdige infectieuze endocarditis (RIE), veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*. Het wordt aanbevolen om bij de beslissing om daptomycine te gebruiken, rekening te houden met de antibacteriële gevoeligheid van het organisme en deze beslissing te baseren op het advies van een deskundige. Zie rubrieken 4.4 en 5.1.
- Volwassen en pediatrie (1 tot en met 17 jaar) patiënten met *Staphylococcus aureus* bacteriëmie (SAB). Bij volwassenen dient het gebruik bij bacteriëmie geassocieerd te zijn met RIE of met cSSTI, en bij pediatrie patiënten dient het gebruik bij bacteriëmie geassocieerd te zijn met cSSTI.

Daptomycine is alleen werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën (zie rubriek 5.1). Bij gemengde infecties waar het vermoeden bestaat van de aanwezigheid van Gram-negatieve en/of bepaalde types anaërobe bacteriën, dient Daptomycine Hikma gelijktijdig te worden toegediend met geschikte antibacteriële middelen.

De officiële aanwijzingen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Klinische onderzoeken bij patiënten maakten gebruik van infusie van daptomycine gedurende ten minste 30 minuten. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met betrekking tot de toediening van daptomycine

als een injectie gedurende 2 minuten. Deze toedieningswijze is uitsluitend onderzocht bij gezonde vrijwilligers. In vergelijking met de toediening van dezelfde doses als intraveneuze infusies gedurende 30 minuten, waren er echter geen klinisch belangrijke verschillen in de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van daptomycine (zie ook rubrieken 4.8 en 5.2).

## Dosering

### Volwassenen

- cSSTI zonder gelijktijdige SAB: Daptomycine Hikma 4 mg/kg wordt eenmaal per 24 uur toegediend gedurende 7-14 dagen of totdat de infectie is verdwenen (zie rubriek 5.1).
- cSSTI met gelijktijdige SAB: Daptomycine Hikma 6 mg/kg wordt eenmaal per 24 uur toegediend. Zie hieronder voor dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De therapieduur kan langer zijn dan 14 dagen op geleide van het waargenomen risico op complicaties bij de individuele patiënt.
- Bekende of vermoede RIE, veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*: Daptomycine Hikma 6 mg/kg wordt eenmaal per 24 uur toegediend. Zie hieronder voor dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De therapieduur moet in overeenstemming zijn met de beschikbare officiële aanbevelingen.

Daptomycine Hikma wordt intraveneus toegediend in 0,9 % natriumchloride (zie rubriek 6.6). Daptomycine Hikma mag niet vaker dan eenmaal per dag worden gebruikt.

De creatinekinase (CK)-spiegels moeten gemeten worden bij baseline en met regelmatige intervallen (ten minste wekelijks) gedurende de behandeling (zie rubriek 4.4).

### Nierfunctiestoornis

Daptomycine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren.

Als gevolg van beperkte klinische ervaring (zie tabel en voetnoten onderaan) mag Daptomycine Hikma bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ) uitsluitend gebruikt worden wanneer men van mening is dat het verwachte klinische voordeel belangrijker is dan het mogelijke risico. De respons op de behandeling, de nierfunctie en de creatinekinase (CK)-spiegels moet nauwgezet worden gevolgd bij alle patiënten met een nierfunctiestoornis (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2). Het doseringsregime voor Daptomycine Hikma bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet vastgesteld.

Dosisaanpassingen bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis volgens indicatie en creatinineklaring

Indicatie voor gebruik	Creatinineklaring	Dosisaanbeveling	Toelichting
cSSTI zonder SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg eenmaal daags	Zie rubriek 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg eenmaal per 48 uur	(1, 2)
RIE of cSSTI geassocieerd met SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg eenmaal daags	Zie rubriek 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg eenmaal per 48 uur	(1, 2)

cSSTI = gecompliceerde infecties van huid en weke delen; SAB = *S. aureus* bacteriëmie  
 (1) De veiligheid en werkzaamheid van een aanpassing van het doseringsinterval zijn niet beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken en de aanbeveling is gebaseerd op farmacokinetische studies en modelresultaten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

(2) Dezelfde dosisaanpassingen, die gebaseerd zijn op farmacokinetische data bij vrijwilligers waaronder PK-modelresultaten, zijn aanbevolen voor patiënten die hemodialyse (HD) of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) krijgen. Wanneer mogelijk moet Daptomycine Hikma worden toegediend na het beëindigen van de dialyse op de dagen van dialyse (zie rubriek 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Daptomycine Hikma wordt toegediend aan patiënten met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Derhalve is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Daptomycine Hikma aan dergelijke patiënten.

#### Ouderen

De aanbevolen doses dienen te worden gebruikt bij ouderen, behalve bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie hierboven en rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten (1 tot en met 17 jaar)

De aanbevolen doseringsregimes voor pediatrische patiënten op basis van leeftijd en indicatie worden hieronder weergegeven.

Leeftijdsgroep	Indicatie			
	cSSTI zonder SAB		cSSTI geassocieerd met SAB	
	Doseringsregime	Duur van therapie	Doseringsregime	Duur van therapie
12 tot en met 17 jaar	5 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 30 minuten	Maximaal 14 dagen	7 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 30 minuten	(1)
7 tot en met 11 jaar	7 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 30 minuten		9 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 30 minuten	
2 tot en met 6 jaar	9 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 60 minuten		12 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 60 minuten	
1 tot < 2 jaar	10 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 60 minuten		12 mg/kg eenmaal per 24 uur via een infusie van 60 minuten	
cSSTI = gecompliceerde infecties van huid en weke delen; SAB = <i>S. aureus</i> bacteriëmie; (1) De minimale behandelingsduur van Daptomycine Hikma voor pediatrische SAB dient in overeenstemming te zijn met het waargenomen risico op complicaties bij de individuele patiënt. Het kan noodzakelijk zijn dat de behandelingsduur van Daptomycine Hikma langer is dan 14 dagen op basis van het waargenomen risico op complicaties bij de individuele patiënt. In het pediatrische SAB-onderzoek was de gemiddelde behandelingsduur van intraveneuze Daptomycine Hikma 12 dagen, met een bereik van 1 tot 44 dagen. De duur van de behandeling moet in overeenstemming zijn met de				

Daptomycine Hikma wordt intraveneus toegediend in 0,9 % natriumchloride (zie rubriek 6.6). Daptomycine Hikma mag niet meer dan éénmaal per dag toegediend worden.

Creatinekinase (CK)-waarden moeten gemeten worden bij baseline en met regelmatige intervallen (ten minste wekelijks) gedurende de behandeling (zie rubriek 4.4).

Daptomycine Hikma mag niet worden gegeven aan pediatrie patiënten jonger dan 1 jaar vanwege het risico op mogelijke effecten op het musculaire stelsel, het neuromusculaire stelsel en/of het zenuwstelsel (perifeer en/of centraal) die bij pasgeboren honden zijn waargenomen (zie rubriek 5.3).

#### Wijze van toediening

Bij volwassenen wordt Daptomycine Hikma toegediend als een intraveneuze infusie (zie rubriek 6.6) gedurende een periode van 30 minuten of als een intraveneuze injectie (zie rubriek 6.6) gedurende een periode van 2 minuten.

Bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 7 tot en met 17 jaar wordt Daptomycine Hikma toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). Bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot en met 6 jaar wordt Daptomycine Hikma toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 60 minuten (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Indien een haard van infectie, anders dan cSSTI of RIE, wordt geïdentificeerd na het starten van de behandeling met Daptomycine Hikma, moet overwogen worden een alternatieve antibacteriële therapie in te stellen waarvan de doeltreffendheid is aangetoond in de behandeling van het specifieke type aanwezige infectie(s).

#### Anafylaxie/overgevoeligheidsreacties

Anafylaxie/overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met daptomycine. Indien een allergische reactie op Daptomycine Hikma optreedt, stop dan het gebruik ervan en start met een geschikte behandeling.

#### Pneumonie

Er is aangetoond in klinische onderzoeken dat daptomycine niet werkzaam is bij de behandeling van pneumonie. Daptomycine Hikma is daarom niet geïndiceerd voor de behandeling van pneumonie.

#### RIE veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*

Klinische gegevens over het gebruik van daptomycine bij de behandeling van RIE veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* zijn beperkt tot 19 volwassen patiënten (zie 'Informatie uit klinische onderzoeken' in rubriek 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van daptomycine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met rechtszijdige infectieuze endocarditis (RIE) veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* zijn niet vastgesteld.

De werkzaamheid van daptomycine bij patiënten met klepprothese-infecties of met linkszijdige infectieuze endocarditis veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, is niet aangetoond.

#### Diepzittende infecties

Patiënten met diepzittende infecties dienen elke vereiste chirurgische ingreep (bijvoorbeeld débridement, verwijdering van prothese-hulpmiddelen, chirurgische verwijdering van kleppen) zonder uitstel te ondergaan.

#### Enterococcus-infecties

Er is onvoldoende bewijs om conclusies te kunnen trekken met betrekking tot de mogelijke klinische werkzaamheid van daptomycine tegen infecties veroorzaakt door enterokokken, waaronder *Enterococcus faecalis* en *Enterococcus faecium*. Bovendien zijn er nog geen doseringsschema's voor daptomycine

vastgesteld die geschikt zouden kunnen zijn voor de behandeling van enterokokkeninfecties, met of zonder bacteriëmie. Falen van de behandeling met daptomycine bij enterokokkeninfecties die meestal gepaard gingen met bacteriëmie, is gemeld. In sommige gevallen werd behandelingsfalen geassocieerd met de selectie van organismen met verminderde gevoeligheid voor of manifeste resistentie tegen daptomycine (zie rubriek 5.1).

#### Niet-gevoelige micro-organismen

Het gebruik van antibacteriële middelen kan overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen bevorderen. Indien een superinfectie zich voordoet gedurende de behandeling, moeten adequate maatregelen genomen worden.

#### *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree

*Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld met daptomycine (zie rubriek 4.8). Indien CDAD vermoed of bevestigd wordt, kan het nodig zijn de behandeling met daptomycine te stoppen en een adequate behandeling te starten volgens de klinische indicatie.

#### Interacties met geneesmiddelen/laboratoriumtesten

Valse verlenging van protrombintijd (PT) en verhoging van de internationale genormaliseerde ratio (INR) werden waargenomen wanneer bepaalde recombinante tromboplastinereagentia gebruikt werden voor de test (zie ook rubriek 4.5).

#### Creatinekinase en myopathie

Er is tijdens therapie met daptomycine melding gemaakt van verhoogde creatinekinasespiegels (CK; MM-iso-enzym) in plasma in samenhang met spierpijn en/of spierzwakte en gevallen van myositis, myoglobinaemia en rabdomyolyse (zie ook rubrieken 4.5, 4.8 en 5.3). In klinische onderzoeken kwamen aanzienlijke verhogingen van plasma-CK naar > 5 keer bovengrens van normaal (ULN) zonder spiersymptomen vaker voor bij met daptomycine behandelde patiënten (1,9 %) dan bij patiënten die vergelijkende middelen kregen (0,5 %). Derhalve wordt het volgende aangeraden:

- Plasma-CK dient tijdens therapie bij alle patiënten te worden gemeten bij aanvang en met regelmatige tussenpozen (ten minste eenmaal per week).
- CK dient vaker te worden gemeten (bijvoorbeeld iedere 2-3 dagen gedurende ten minste de eerste twee weken van de behandeling) bij patiënten die een hoger risico hebben op het ontwikkelen van myopathie. Bijvoorbeeld patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min; zie ook rubriek 4.2), inclusief degenen die hemodialyse of CAPD krijgen en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze geassocieerd zijn met myopathie (bijvoorbeeld HMG-CoA reductaseremmers, fibraten en ciclosporine).
- Het kan niet worden uitgesloten dat die patiënten met een CK-waarde die meer dan 5 keer hoger is dan de bovengrens van normaal bij aanvang, een hoger risico lopen op verdere verhogingen tijdens behandeling met daptomycine. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het starten van de behandeling met daptomycine en, als daptomycine wordt toegediend, dienen deze patiënten vaker dan eenmaal per week te worden gecontroleerd.
- Daptomycine Hikma dient niet te worden toegediend aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met myopathie, tenzij het voordeel voor de patiënt groter wordt geacht dan het risico.
- Patiënten dienen tijdens de therapie regelmatig te worden beoordeeld op tekenen of symptomen die myopathie zouden kunnen betekenen.
- Bij iedere patiënt die onverklaarbare spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -krampen krijgt, dienen de CK-spiegels om de 2 dagen te worden gecontroleerd. Toediening van Daptomycine Hikma dient te worden gestopt bij de aanwezigheid van onverklaarbare spiersymptomen, als de CK-spiegel een waarde bereikt die hoger is dan 5 keer de bovengrens van normaal.

#### Perifere neuropathie

Patiënten die tijdens therapie met Daptomycine Hikma tekenen of symptomen krijgen die een perifere neuropathie zouden kunnen betekenen, dienen te worden onderzocht en stopzetting van daptomycine dient te worden overwogen (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

#### Pediatrische patiënten

Aan pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar mag Daptomycine Hikma niet worden toegediend vanwege het risico op mogelijke effecten op het spier-, neuromusculair- en/of zenuwstelsel (perifeer en/of centraal) die werden waargenomen bij pasgeboren honden (zie rubriek 5.3).

#### Eosinofiele pneumonie

Eosinofiele pneumonie is gemeld bij patiënten die daptomycine kregen (zie rubriek 4.8). In de meeste gemelde gevallen geassocieerd met daptomycine, ontwikkelden de patiënten koorts, dyspneu met hypoxische ademhalingsinsufficiëntie en diffuse pulmonaire infiltraties of organiserende pneumonie. Het merendeel van de gevallen deed zich voor na meer dan 2 weken behandeling met daptomycine en de toestand van de patiënten verbeterde wanneer daptomycine gestopt werd en behandeling met steroïden geïnitieerd werd. Het opnieuw optreden van eosinofiele pneumonie bij een nieuwe blootstelling is gemeld. Patiënten die deze tekenen en symptomen ontwikkelen wanneer ze daptomycine krijgen, moeten onmiddellijk een medische evaluatie ondergaan met inbegrip van een broncho-alveolaire lavage, indien van toepassing, om andere oorzaken uit te sluiten (bijvoorbeeld bacteriële infectie, schimmelinfectie, parasieten, andere geneesmiddelen). Daptomycine Hikma moet onmiddellijk gestopt worden en een behandeling met systemische steroïden moet worden gestart indien dit aangewezen is.

#### Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) en vesiculobulair uitslag met of zonder betrokkenheid van het slijmvlies (Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)), die levensgevaarlijk of fataal zou kunnen zijn, zijn gemeld met daptomycine (zie rubriek 4.8). Als het middel voorgeschreven wordt, moeten patiënten geadviseerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en dienen ze nauwlettend te worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen die wijzen op deze reacties verschijnen, moet Daptomycine Hikma onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt een ernstige cutane bijwerking heeft ontwikkeld tijdens gebruik van daptomycine, mag de behandeling met daptomycine bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden opgestart.

#### Tubulointerstitiële nefritis

Tubulointerstitiële nefritis (TIN) is gemeld tijdens post-marketingervaring met daptomycine. Patiënten die koorts, huiduitslag, eosinofilie en/of nieuwe of verergerende nierfunctiestoornis ontwikkelen terwijl zij Daptomycine Hikma gebruiken, moeten medisch geëvalueerd worden. Als TIN wordt vermoed, moet Daptomycine Hikma onmiddellijk worden gestopt en moeten een passende therapie worden ingesteld en/of maatregelen worden genomen.

#### Nierfunctiestoornis

Er is tijdens behandeling met daptomycine melding gemaakt van nierfunctiestoornissen. Een ernstige nierfunctiestoornis kan op zichzelf ook vatbaar maken voor verhogingen van daptomycine-spiegels die het risico van het krijgen van myopathie kunnen verhogen (zie hierboven).

Een aanpassing van het daptomycine-dosisinterval is nodig voor volwassen patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van het aanpassen van het doseringsinterval zijn niet beoordeeld in gecontroleerde klinische studies en de aanbeveling is voornamelijk gebaseerd op farmacokinetische modelgegevens. Daptomycine Hikma dient alleen te worden gebruikt bij dergelijke patiënten wanneer het verwachte klinische voordeel groter wordt geacht dan het mogelijke risico.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Daptomycine Hikma aan patiënten die reeds enige mate van een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min) hebben, voordat met de therapie met daptomycine wordt begonnen. Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aangeraden (zie ook rubriek 5.2).

Bovendien wordt regelmatige controle van de nierfunctie aangeraden tijdens gelijktijdige toediening van potentieel nefrotoxische middelen, ongeacht de reeds bestaande nierfunctie van de patiënt (zie ook rubriek 4.5).

Het doseringsregime voor Daptomycine Hikma bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet vastgesteld.

### Obesitas

Bij zwaarlijvige proefpersonen met een Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup> maar met een creatinineklaring > 70 ml/min was de AUC<sub>0-∞</sub> voor daptomycine aanzienlijk hoger (gemiddeld 42 % hoger) in vergelijking met niet-zwaarlijvige identieke controlepersonen. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van daptomycine bij zeer zwaarlijvige patiënten en derhalve wordt voorzichtigheid aangeraden. Er is momenteel echter geen bewijs dat een dosisverlaging nodig is (zie rubriek 5.2).

### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Daptomycine ondergaat weinig tot geen cytochroom P450 (CYP450)-gemedieerd metabolisme. Het is onwaarschijnlijk dat daptomycine het metabolisme van geneesmiddelen gemetaboliseerd door het P450-systeem zal remmen of induceren.

Er zijn voor daptomycine interactiestudies uitgevoerd met aztreonam, tobramycine, warfarine en probenecide. Daptomycine had geen effect op de farmacokinetiek van warfarine of probenecide en deze geneesmiddelen wijzigden ook de farmacokinetiek van daptomycine niet. De farmacokinetiek van daptomycine werd niet significant gewijzigd door aztreonam.

Hoewel kleine veranderingen in de farmacokinetiek van daptomycine en tobramycine werden waargenomen bij gelijktijdige toediening via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten en gebruik makend van een dosis van 2 mg/kg daptomycine, waren de veranderingen niet statistisch significant. De interactie tussen daptomycine en tobramycine met een goedgekeurde dosis van daptomycine is onbekend. Voorzichtigheid is geboden wanneer daptomycine samen met tobramycine wordt toegediend.

De ervaring met de gelijktijdige toediening van daptomycine en warfarine is beperkt. Er zijn geen studies uitgevoerd met daptomycine en andere anticoagulantia dan warfarine. De anticoagulerende activiteit bij patiënten die daptomycine en warfarine krijgen, moet worden gecontroleerd gedurende de eerste dagen na de start van de therapie met daptomycine.

Er is beperkte ervaring met betrekking tot gelijktijdige toediening van daptomycine met andere geneesmiddelen die myopathie kunnen uitlokken (bijvoorbeeld HMG-CoA-reductaseremmers). Er hebben zich echter enkele gevallen van aanzienlijke verhogingen van CK-spiegels en gevallen van rhabdomyolyse voorgedaan bij volwassen patiënten die een van deze geneesmiddelen gelijktijdig met daptomycine gebruikten. Het wordt aangeraden om andere geneesmiddelen die gepaard gaan met myopathie, indien mogelijk, tijdelijk stop te zetten tijdens behandeling met daptomycine, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen CK-spiegels vaker dan eenmaal per week te worden gemeten en dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen of symptomen die myopathie zouden kunnen betekenen. Zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.3.

Daptomycine wordt voornamelijk geklaard middels nierfiltratie en derhalve kunnen plasmaspiegels worden verhoogd tijdens gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die nierfiltratie verminderen (bijvoorbeeld NSAID's en COX-2-remmers). Bovendien bestaat de mogelijkheid dat zich een farmacodynamische interactie voordoet tijdens gelijktijdige toediening vanwege additieve renale effecten. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer daptomycine gelijktijdig wordt toegediend met een ander geneesmiddel waarvan bekend is dat het de nierfiltratie vermindert.

Tijdens postmarketingonderzoek is melding gemaakt van gevallen van interferentie tussen daptomycine en bepaalde reagentia die worden gebruikt in sommige testen van protrombinetijd/internationale genormaliseerde ratio (PT/INR). Deze interferentie resulteerde in een valse verlenging van PT en verhoging van INR. Indien onverklaarbare afwijkingen van PT/INR worden waargenomen bij patiënten

die daptomycine krijgen toegediend, dient er rekening te worden gehouden met een mogelijke *in vitro* wisselwerking met de laboratoriumtest. De mogelijkheid van onjuiste resultaten kan tot een minimum worden beperkt door monsters voor PT- of INR-testen te nemen dichtbij het moment van dal-plasmaconcentraties van daptomycine (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn voor daptomycine geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van de foetus/het embryo, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Daptomycine Hikma mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk, dat wil zeggen alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

##### Borstvoeding

In een humane 'single case' studie, werd daptomycine gedurende 28 dagen bij een dosering van 500 mg/dag, dagelijks intraveneus toegediend aan een moeder die borstvoeding gaf. Op dag 27 werden gedurende een periode van 24 uur monsters van de moedermelk genomen. De hoogste gemeten daptomycineconcentratie in de moedermelk was 0,045 mcg/ml, wat een lage concentratie is. Daarom moet de borstvoeding worden gestaakt wanneer Daptomycine Hikma wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, totdat er meer ervaring is opgedaan.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor daptomycine. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Op basis van gemelde bijwerkingen wordt verondersteld dat het onwaarschijnlijk is dat Daptomycine Hikma een effect heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken kregen 2011 volwassen personen daptomycine toegediend. Hiervan kregen 1221 personen een dagelijkse dosis van 4 mg/kg (1108 patiënten en 113 gezonde vrijwilligers); 460 personen (304 patiënten en 156 gezonde vrijwilligers) kregen een dagelijkse dosis van 6 mg/kg. In onderzoeken met pediatrie patiënten kregen 372 patiënten daptomycine, waarvan er 61 een enkelvoudige dosis kregen en 311 een behandelingsregime voor cSSTI of SAB kregen (dagelijkse doses variërend van 4 mg/kg tot 12 mg/kg). Bijwerkingen (dat wil zeggen waarvan de onderzoeker het mogelijk, waarschijnlijk of zeker achtte dat deze samenhangen met het geneesmiddel) werden gemeld met gelijke frequenties voor daptomycine en vergelijkende regimes.

De meest frequent gemelde bijwerkingen (frequentie vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) zijn: schimmelinfecties, urineweginfectie, candida-infectie, anemie, angst, slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, hypotensie, gastro-intestinale pijn en buikpijn, misselijkheid, braken, obstipatie, diarree, flatulentie, opgeblazen en opgezet gevoel, abnormale leverfunctietesten (verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) of alkalinefosfatase (AF)), rash, pruritus, pijn aan de ledematen, verhoogd serumcreatin kinase (CK), reacties op de plaats van infusie, pyrexie, asthenie.

Minder vaak gemelde, maar ernstigere bijwerkingen omvatten overgevoelighedsreacties, eosinofiele pneumonie (in enkele gevallen voorkomend als organiserende pneumonie), geneesmiddellrash met



eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), angio-oedeem en rabdomyolyse.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens therapie en tijdens follow-up met een frequentie die overeenkomt met zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingmeldingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Schimmelinfecties, urineweginfectie, candida-infectie Fungaemie <i>Clostridioides difficile</i> -geassocieerde diarree**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>  <i>Zelden:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Anemie Trombocytemie, eosinofilie, verhoogde internationale genormaliseerde ratio (INR), leukocytose Verlengde protrombinetijd (PT) Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend*:</i>	Hypersensitiviteit**, gemanifesteerd door geïsoleerde spontane meldingen waaronder, maar niet beperkt tot angio-oedeem, pulmonale eosinofilie, gevoel van orofaryngeale zwelling, anafylaxie**, infusiereacties met de volgende symptomen: tachycardie, piepende ademhaling, pyrexie, rillingen, opvliegers, vertigo, syncope en metaalsmaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i>	Verminderde eetlust, hyperglykemie, verstoorde elektrolytenbalans
Psychische stoornissen	<i>Vaak:</i>	Angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Duizeligheid, hoofdpijn Paresthesie, smaakstoornis, tremor, oogirritatie Perifere neuropathie**
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Soms:</i>	Vertigo
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i>	Supraventriculaire tachycardie, extrasystole
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Hypertensie, hypotensie Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<i>Niet bekend*:</i>	Eosinofiele pneumonie <sup>1</sup> **, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i>  <i>Soms:</i>	Gastro-intestinale pijn en buikpijn, nausea, braken, obstipatie, diarree, flatulentie, opgeblazen en opgezet gevoel Dyspepsie, glossitis
Lever- en galaandoeningen	<i>Vaak:</i>  <i>Zelden:</i>	Abnormale leverfunctietesten <sup>2</sup> (verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) of alkalinefosfatase (AF)) Geelzucht

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Rash, pruritus Urticaria Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)**, vesiculobulleuze rash met of zonder betrokkenheid van het slijmvlies (SJS of TEN)**
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Pijn aan de ledematen, verhoogd serumcreatin kinase (CK) <sup>2</sup> Myositis, verhoogd myoglobine, spierzwakte, spierpijn, artralgie, verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH), spierkrampen Rbdomyolyse <sup>3</sup> **
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i> <i>Niet bekend*:</i>	Nierfunctiestoornis, waaronder nierfalen en nierinsufficiëntie, verhoogd serumcreatinine Tubulo-interstitiële nefritis (TIN)**
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i>	Vaginitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Reacties op de plaats van infusie, pyrexie, asthenie Vermoeidheid, pijn

\* Gebaseerd op postmarketingmeldingen. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gemeld zijn en afkomstig zijn van een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie, die daarom geclassificeerd wordt als 'niet bekend'.

\*\* Zie rubriek 4.4.

<sup>1</sup> Hoewel de exacte incidentie van eosinofiele pneumonie geassocieerd met daptomycine niet bekend is, is tot op heden het aantal spontane meldingen erg laag (< 1/10.000).

<sup>2</sup> In sommige gevallen van myopathie met verhoogde CK en spiersymptomen, vertoonden de patiënten ook verhoogde transaminasen. Deze verhogingen van transaminasen waren waarschijnlijk gerelateerd aan de effecten op de skeletspieren. De meeste transaminaseverhogingen hadden een toxiciteit van Graad 1-3 en verdwenen bij het stoppen van de behandeling.

<sup>3</sup> Wanneer klinische informatie over de patiënten beschikbaar was om een uitspraak te kunnen doen, deed ongeveer 50 % van de gevallen zich voor bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat deze rbdomyolyse veroorzaken.

De gegevens over veiligheid van de toediening van daptomycine via een 2 minuten durende intraveneuze injectie zijn afkomstig van twee farmacokinetische studies bij gezonde volwassen vrijwilligers. Op basis van deze onderzoeksresultaten hadden beide methoden voor het toedienen van daptomycine, de 2 minuten durende intraveneuze injectie en de 30 minuten durende intraveneuze infusie, een vergelijkbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel. Er was geen relevant verschil in lokale verdraagbaarheid of in de aard en frequentie van bijwerkingen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Bij overdosering wordt ondersteunende zorg aangeraden. Daptomycine wordt langzaam uit het lichaam geklaard door hemodialyse (ca. 15 % van de toegediende dosis wordt verwijderd gedurende 4 uur) of door peritoneale dialyse (ca. 11 % van de toegediende dosis wordt verwijderd gedurende 48 uur).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Andere antibacteriële middelen, ATC-code: J01XX09

#### Werkingsmechanisme

Daptomycine is een natuurlijk cyclisch lipopeptide product dat alleen werkzaam is tegen Gram-positieve bacteriën.

Het werkingsmechanisme omvat binding (in de aanwezigheid van calciumionen) aan bacteriemembranen van cellen in zowel de groei- als stationaire fase waardoor depolarisatie ontstaat, wat leidt tot een snelle remming van proteïne-, DNA- en RNA-synthese. Dit resulteert in de dood van de bacteriecel met een verwaarloosbare cellysis.

#### PK-/PD-relatie

Daptomycine vertoont *in vitro* en in *in vivo* diermodellen een snelle, concentratie-afhankelijke bacteriedodende werking tegen Gram-positieve organismen. Bij diermodellen correleren AUC/MIC en  $C_{max}/MIC$  met werkzaamheid en voorspelde bacteriedood *in vivo* bij enkelvoudige doses overeenkomend met menselijke volwassen doses van 4 mg/kg en 6 mg/kg eenmaal daags.

#### Resistentiemechanismen

Stammen met verminderde gevoeligheid voor daptomycine zijn gemeld, vooral tijdens de behandeling van patiënten met moeilijk te behandelen infecties en/of na toediening gedurende langere periodes. Er zijn voornamelijk gevallen van behandelingsfalen gemeld bij patiënten die geïnfecteerd waren met *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* of *Enterococcus faecium*, waaronder patiënten met bacteriëmie. Deze gevallen van behandelingsfalen werden geassocieerd met de selectie van organismen met verminderde gevoeligheid voor of manifeste resistentie tegen daptomycine tijdens de therapie.

Het/de resistentiemechanisme(n) voor daptomycine is/zijn nog niet volledig begrepen.

#### Breekpunten

Het MIC-breekpunt (breekpunt voor minimale remmende concentratie) dat door EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) is vastgesteld voor stafylokokken en streptokokken (behalve *S. Pneumoniae*) is Gevoelig  $\leq 1$  mg/l en Resistent  $> 1$  mg/l.

#### Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie kan voor geselecteerde soorten per gebied en periode variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Er dient indien nodig deskundig advies te worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

<b>Gewoonlijk gevoelige soorten</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Coagulase-negatieve stafylokokken
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsoort <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokokken groep G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Inherent resistente organismen</b>
Gram-negatieve organismen

\* geeft soorten aan waarvan wordt geacht dat werking hiertegen bevredigend is aangetoond in klinische onderzoeken.

#### Klinische werkzaamheid bij volwassenen

In twee klinische onderzoeken met volwassenen voor gecompliceerde infecties van huid en weke delen voldeed 36 % van de patiënten die werden behandeld met daptomycine, aan de criteria voor SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome – systemische ontstekingsreactie). Het meest voorkomende infectietype dat werd behandeld, was wondinfectie (38 % van patiënten), terwijl 21 % grote abscessen had. Met deze beperkingen van de behandelde patiëntenpopulatie dient rekening te worden gehouden, wanneer men besluit om daptomycine te gebruiken.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd open-labelonderzoek bij 235 volwassen patiënten met *Staphylococcus aureus* bacteriëmie (nl. ten minste één positieve bloedcultuur van *Staphylococcus aureus* vóór toediening van de eerste dosis) voldeden 19 van de 120 patiënten die behandeld werden met daptomycine, aan de criteria van RIE. Van deze 19 patiënten waren er 11 geïnfecteerd met meticilline-gevoelige en 8 met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*. De resultaten bij RIE-patiënten zijn in de onderstaande tabel weergegeven.

Populatie	Daptomycine n/N (%)	Comparator n/N (%)	Verschillen in resultaat Percentage (95 % BI)
ITT-populatie (intention to treat)			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
PP-populatie (per protocol)			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Behandelingsfalen als gevolg van aanhoudende of terugkerende *Staphylococcus aureus* infecties is waargenomen bij 19/120 (15,8 %) met daptomycine behandelde patiënten, bij 9/53 (16,7 %) met vancomycine behandelde patiënten en bij 2/62 (3,2 %) patiënten behandeld met een anti-stafylokokken semisynthetische penicilline. Onder de patiënten bij wie de behandeling faalde, waren er zes met daptomycine behandelde patiënten en één met vancomycine behandelde patiënt die geïnfecteerd waren met *Staphylococcus aureus* dat stijgende MIC's van daptomycine ontwikkelde tijdens of na de therapie (zie 'Resistentiemechanismen' hierboven). De meeste patiënten bij wie de behandeling faalde als gevolg van aanhoudende of terugkerende *Staphylococcus aureus* infectie, vertoonden diepzittende infectie en ondergingen niet de noodzakelijke chirurgische ingreep.

#### Klinische werkzaamheid bij pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van daptomycine zijn beoordeeld bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot en met 17 jaar (onderzoek DAP-PEDS-07-03) met door Gram-positieve pathogenen veroorzaakte cSSTI. Patiënten werden stapsgewijs in het onderzoek opgenomen in duidelijk gedefinieerde leeftijdsgroepen, en kregen gedurende maximaal 14 dagen eenmaal per dag een leeftijdsafhankelijke dosis volgens het onderstaande schema:

- Leeftijdsgroep 1 (n=113): 12 tot en met 17 jaar, behandeld met daptomycine met een dosis van 5 mg/kg of standaardbehandeling (SOC, *standard-of-care*) comparator;
- Leeftijdsgroep 2 (n=113): 7 tot en met 11 jaar, behandeld met daptomycine met een dosis van 7 mg/kg of SOC;
- Leeftijdsgroep 3 (n=125): 2 tot en met 6 jaar, behandeld met daptomycine met een dosis van 9 mg/kg of SOC;
- Leeftijdsgroep 4 (n=45): 1 tot < 2 jaar, behandeld met daptomycine met een dosis van 10 mg/kg of SOC.

Het primaire doel van onderzoek DAP-PEDS-07-03 was het beoordelen van de veiligheid van de behandeling. Een van de secundaire doelen was het beoordelen van de werkzaamheid van de leeftijdsafhankelijke doses intraveneus daptomycine in vergelijking met standaardbehandeling. Het belangrijkste eindpunt voor de werkzaamheid was het door de sponsor gedefinieerde klinische resultaat bij een test-of-cure (TOC), dat werd blind bepaald door een medische onderzoeksleider. In totaal werden 389 personen in het onderzoek behandeld, van wie er 256 daptomycine en 133 standaardbehandeling kregen. In alle populaties waren de klinische succespercentages in de behandelingsgroep met daptomycine en in de groep met SOC vergelijkbaar, wat de primaire werkzaamheidsanalyse in de ITT-populatie ondersteunt.

Samenvatting van de door de sponsor gedefinieerde klinische uitkomsten bij TOC:

	Klinisch succes bij pediatrische cSSTI		% verschil
	Daptomycine n/N (%)	Comparator n/N (%)	
Intent-to-treat (ITT)	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Modified ITT (MITT)	186/210(88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Klinisch evalueerbaar	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Microbiologisch evalueerbaar (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Het totale therapeutische responspercentage was ook vergelijkbaar voor de behandelingsgroepen met daptomycine en met SOC voor infecties die waren veroorzaakt door MRSA, MSSA en *Streptococcus pyogenes* (zie de tabel hieronder; ME-populatie); voor beide behandelingsgroepen waren de responspercentages voor al deze veelvoorkomende pathogenen > 94 %.

Samenvatting van de totale therapeutische respons per soort pathogeen bij aanvang (ME-populatie):

Pathogeen	Totaal succespercentage <sup>a</sup> bij pediatrische cSSTI n/N (%)	
	Daptomycine	Comparator
Methicilline-gevoelige <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Methicilline-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

<sup>a</sup> Personen die klinisch succes bereikten (klinische respons ‘Cure’ of ‘Improved’) en ook microbiologisch succes (respons op pathogeenniveau ‘Eradicatie’ of ‘Vermoedelijke eradicatie’) zijn geclassificeerd als totaal therapeutisch succes.

De veiligheid en werkzaamheid van daptomycine zijn beoordeeld bij pediatrische patiënten van 1 tot en met 17 jaar (onderzoek DAP-PEDBAC-11-02) met bacteriëmie veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar de volgende leeftijdsgroepen, en kregen gedurende maximaal 42 dagen eenmaal per dag een

leeftijdsafhankelijke dosis volgens het onderstaande schema:

- Leeftijdsgroep 1 (n=21): 12 tot en met 17 jaar, behandeld met daptomycine in een dosis van 7 mg/kg of SOC comparator;
- Leeftijdsgroep 2 (n=28): 7 tot en met 11 jaar, behandeld met daptomycine in een dosis van 9 mg/kg of SOC;
- Leeftijdsgroep 3 (n=32): 1 tot en met 6 jaar, behandeld met daptomycine in een dosis van 12 mg/kg of SOC;

Het primaire doel van onderzoek DAP-PEDBAC-11-02 was het beoordelen van de veiligheid van intraveneuze daptomycine in vergelijking met SOC antibiotica. De secundaire doelen waren: klinische uitkomsten gebaseerd op de geblindeerde beoordeling van de klinische respons (succes [‘Cure’, ‘Improved’], behandelingsfalen, of niet evalueerbaar) door de beoordelaar bij het TOC-bezoek; en microbiologische respons (succes, behandelingsfalen, of niet evalueerbaar) gebaseerd op de evaluatie bij TOC van het bij aanvang infecterende pathogeen.

In het onderzoek werden in totaal 81 proefpersonen behandeld, waarvan 55 proefpersonen daptomycine kregen en 26 proefpersonen de standaardbehandeling. Aan het onderzoek deden geen patiënten van 1 tot < 2 jaar mee. In alle populaties waren de klinische succespercentages in de behandelingsgroep met daptomycine en in de behandelingsgroep met SOC vergelijkbaar.

Samenvatting van de door de beoordelaar blind gedefinieerde klinische uitkomsten bij TOC:

	Klinisch succes bij pediatrie SAB		% verschil
	Daptomycine n/N (%)	Comparator n/N (%)	
Modified intent-to-treat (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3 %
Micobiologische modified intent-to-treat (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0 %
Klinisch evalueerbaar (KE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0 %

De microbiologische uitkomsten bij TOC voor de behandelingsgroep met daptomycine en de behandelingsgroep met SOC voor infecties die waren veroorzaakt door MRSA en MSSA worden weergegeven in de onderstaande tabel (mMITT-populatie).

Pathogeen	Microbiologisch succespercentage bij pediatrie SAB n/N (%)	
	Daptomycine	Comparator
Methicilline-gevoelige <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Methicilline-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van daptomycine is over het algemeen lineair en tijdsafhankelijk bij doses van 4 tot 12 mg/kg toegediend als één enkele dagelijkse dosis via een 30 minuten durende intraveneuze infusie gedurende maximaal 14 dagen bij gezonde volwassen vrijwilligers. Steady-stateconcentraties worden bereikt bij de derde dagelijkse dosis.

Daptomycine toegediend als een 2 minuten durende intraveneuze injectie, vertoonde eveneens een dosis-evenredige farmacokinetiek in het goedgekeurde therapeutische dosisbereik van 4 tot 6 mg/kg. Vergelijkbare blootstelling (AUC en C<sub>max</sub>) werd aangetoond bij gezonde volwassen personen na

toediening van daptomycine als een 30 minuten durende intraveneuze infusie of als een 2 minuten durende intraveneuze injectie.

Experimentele onderzoeken bij dieren toonden aan dat daptomycine niet in significante mate wordt geabsorbeerd na orale toediening.

#### Distributie

Het verdelingsvolume bij 'steady state' van daptomycine was ongeveer 0,1 l/kg bij gezonde volwassenen, en was onafhankelijk van de dosis. Onderzoeken naar weefselverdeling bij ratten toonden aan dat daptomycine na eenmalige en meerdere doses slechts minimaal de bloed-hersenbarrière en de placentale barrière lijkt te penetreren.

Daptomycine wordt op een concentratie-onafhankelijke manier reversibel gebonden aan humane plasma-eiwitten. Bij gezonde volwassen vrijwilligers en volwassen patiënten die werden behandeld met daptomycine bedroeg de eiwitbinding gemiddeld ca. 90 %, waaronder personen met een nierfunctiestoornis.

#### Biotransformatie

In *in vitro* studies werd daptomycine niet gemetaboliseerd door menselijke levermicrosomen. *In vitro* studies met humane hepatocyten wijzen erop dat daptomycine de activiteiten van de volgende humane cytochroom P450-isoformen niet remt of induceert: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Het is onwaarschijnlijk dat daptomycine het metabolisme van geneesmiddelen gemetaboliseerd door het P450-systeem remt of induceert.

Na infusie van <sup>14</sup>C-daptomycine bij gezonde volwassenen was de radioactiviteit van het plasma vergelijkbaar met de concentratie bepaald op basis van een microbiologische test. Inactieve metabolieten werden gedetecteerd in de urine zoals was bepaald door het verschil in totale radioactieve concentraties en microbiologisch actieve concentraties. In een afzonderlijke studie werden geen metabolieten waargenomen in het plasma en slechts kleine hoeveelheden van drie oxidatieve metabolieten en één ongeïdentificeerde verbinding werden gedetecteerd in de urine. De plaats van metabolisering werd niet geïdentificeerd.

#### Eliminatie

Daptomycine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. Gelijktijdige toediening van probenecide en daptomycine heeft geen effect op de farmacokinetiek van daptomycine bij mensen, wat erop duidt dat er weinig tot geen actieve tubulaire secretie van daptomycine plaatsvindt.

Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van daptomycine ongeveer 7 tot 9 ml/uur/kg en is de nierklaring ervan 4 tot 7 ml/uur/kg.

In een groot balansonderzoek met radioactiefgelabeld materiaal werd op basis van totale radioactiviteit 78 % van de toegediende dosis aangetroffen in de urine, terwijl ongeveer 50 % van de dosis als ongewijzigde daptomycine in de urine werd aangetroffen. Ongeveer 5 % van het toegediende radioactieve label werd uitgescheiden in de feces.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Ouderen*

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van 4 mg/kg daptomycine gedurende 30 minuten, was de gemiddelde totale klaring van daptomycine ongeveer 35 % lager en de gemiddelde  $AUC_{0-\infty}$  ongeveer 58 % hoger bij oudere personen ( $\geq 75$  jaar) in vergelijking met de waarden bij gezonde, jonge personen (18 tot 30 jaar). Er waren geen verschillen in  $C_{max}$ . De waargenomen verschillen zijn hoogst waarschijnlijk te wijten aan de normale vermindering van de nierfunctie, waargenomen in de geriatrische populatie.

Er is geen dosisaanpassing nodig alleen op basis van leeftijd. De nierfunctie dient echter te worden beoordeeld en de dosis dient te worden verlaagd als er aanwijzingen zijn van een ernstige

nierfunctiestoornis.

#### *Kinderen en adolescenten (1 tot en met 17 jaar)*

De farmacokinetiek van daptomycine bij pediatrie patiënten werd geëvalueerd in 3 farmacokinetische studies met enkele doses. Na een enkele dosis van 4 mg/kg daptomycine was de totale, naar gewicht genormaliseerde klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van daptomycine bij adolescenten (12-17 jaar) met Gram-positieve infectie vergelijkbaar met deze bij volwassenen. Na een enkele dosis van 4 mg/kg daptomycine was de totale klaring van daptomycine bij kinderen van 7-11 jaar met Gram-positieve infectie hoger dan bij adolescenten, en was de eliminatiehalfwaardetijd korter. Na een enkele dosis van 4, 8 of 10 mg/kg daptomycine waren de totale klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van daptomycine bij kinderen van 2-6 jaar bij verschillende doses vergelijkbaar; de totale klaring was hoger en de eliminatiehalfwaardetijd was korter dan bij adolescenten. Na een enkele dosis van 6 mg/kg daptomycine waren de klaring en de eliminatiehalfwaardetijd van daptomycine bij kinderen van 13-24 maanden vergelijkbaar met deze bij kinderen van 2-6 jaar die een enkele dosis van 4-10 mg/kg kregen. De resultaten van deze studies tonen aan dat de blootstelling (AUC) bij pediatrie patiënten bij alle doses over het algemeen lager is dan de blootstelling bij volwassenen bij vergelijkbare doses.

#### *Pediatrie patiënten met cSSTI*

Een fase 4-studie (DAP-PEDS-07-03) werd uitgevoerd om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van daptomycine te beoordelen bij pediatrie patiënten (1 tot en met 17 jaar) met cSSTI veroorzaakt door Gram-positieve pathogenen. De farmacokinetiek van daptomycine bij patiënten in deze studie wordt samengevat in tabel 2. Na toediening van meerdere doses was de blootstelling aan daptomycine gelijkwaardig in de verschillende leeftijdsgroepen na dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht en leeftijd. De plasmawaarden die werden bereikt met deze doses kwamen overeen met de plasmawaarden die werden bereikt in de studie met volwassenen met cSSTI (na eenmaal daags 4 mg/kg bij volwassenen).

**Tabel 2 Gemiddelde (standaarddeviatie) farmacokinetiek van daptomycine bij pediatrie patiënten met cSSTI (1 tot en met 17 jaar) in studie DAP-PEDS-07-03**

Leeftijdsgroep	12-17 jaar (N=6)	7-11 jaar (N=2) <sup>a</sup>	2-6 jaar (N=7)	1 tot < 2 jaar (N=30) <sup>b</sup>
Dosis Infusietijd	5 mg/kg 30 minuten	7 mg/kg 30 minuten	9 mg/kg 60 minuten	10 mg/kg 60 minuten
AUC <sub>0-24u</sub> (µg×u/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C <sub>max</sub> (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Schijnbare t <sub>1/2</sub> (u)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/u/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Waarden voor farmacokinetische parameters geschat met behulp van niet-compartmentele analyse

<sup>a</sup>Individuele waarden gerapporteerd aangezien slechts twee patiënten in deze leeftijdsgroep farmacokinetische monsters voor farmacokinetische analyse afstonden; AUC, schijnbare t<sub>1/2</sub> en CL/wt (klaring/gewicht) konden slechts voor een van de twee patiënten worden bepaald

<sup>b</sup>Farmacokinetische analyse uitgevoerd op het gepoolde farmacokinetische profiel met gemiddelde concentraties bij proefpersonen op elk tijdstip

#### *Pediatrie patiënten met SAB*

Een fase 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) werd uitgevoerd om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van daptomycine te beoordelen bij pediatrie patiënten (1 tot en met 17 jaar) met SAB. De farmacokinetiek van daptomycine bij patiënten in deze studie wordt samengevat in tabel 3. Na toediening van meerdere doses was de blootstelling aan daptomycine gelijkwaardig in de verschillende leeftijdsgroepen na dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht en leeftijd. De plasmawaarden die werden bereikt met deze doses kwamen overeen met de plasmawaarden die werden bereikt in de studie met volwassenen met SAB (na eenmaal daags 6 mg/kg bij volwassenen).



**Tabel 3 Gemiddelde (standaarddeviatie) farmacokinetiek van daptomycine bij pediatrische patiënten met SAB (1 tot en met 17 jaar) in studie DAP-PEDBAC-11-02**

Leeftijdsgroep	12-17 jaar (N=13)	7-11 jaar (N=19)	1 tot 6 jaar (N=19)*
Dosis	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusietijd	30 minuten	30 minuten	60 minuten
AUC <sub>0-24u</sub> (µg×u/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Schijnbare t <sub>1/2</sub> (u)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt (ml/u/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Waarden van farmacokinetische parameters geschat met behulp van een modelgebaseerde benadering met spaarzaam afgenomen monsters voor farmacokinetisch onderzoek van individuele patiënten in de studie

\*Gemiddelde (standaarddeviatie) is berekend voor patiënten van 2 tot 6 jaar, omdat aan het onderzoek geen patiënten van 1 tot < 2 jaar meededen. Simulatie met gebruik van een populatie-farmacokinetisch model toonde aan dat de AUCss (oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve bij steady state) van daptomycine bij pediatrische patiënten van 1 tot < 2 jaar die eenmaal daags 12 mg/kg ontvingen, vergelijkbaar zou zijn met de AUCss bij volwassen patiënten die eenmaal daags 6 mg/kg kregen.

### *Zwaarlijvigheid*

Ten opzichte van niet-zwaarlijvige personen was de door AUC gemeten systemische blootstelling van daptomycine ongeveer 28 % hoger bij matig zwaarlijvige proefpersonen (BMI-index van 25-40 kg/m<sup>2</sup>) en 42 % hoger bij extreem zwaarlijvige proefpersonen (BMI-index van > 40 kg/m<sup>2</sup>). Een dosisaanpassing wordt echter niet nodig geacht alleen op basis van zwaarlijvigheid.

### *Geslacht*

Er zijn geen klinisch significante geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van daptomycine waargenomen.

### *Nierfunctiestoornis*

Na toediening van één enkele intraveneuze dosis van 4 mg/kg of 6 mg/kg daptomycine gedurende 30 minuten aan volwassen personen met verschillende gradaties van een nierfunctiestoornis, verminderde de totale klaring (CL) van daptomycine en verhoogde de systemische blootstelling (AUC) aangezien de nierfunctie (creatinineklaring) daalde.

Gebaseerd op farmacokinetische gegevens en modelgegevens, was de AUC van daptomycine gedurende de eerste dag na toediening van een dosis van 6 mg/kg aan volwassen patiënten die HD of CAPD kregen, 2 keer hoger dan die geobserveerd bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie die dezelfde dosis kregen. Op de tweede dag na toediening van een dosis van 6 mg/kg aan volwassen HD- en CAPD-patiënten was de AUC van daptomycine ongeveer 1,3 keer hoger dan die geobserveerd bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie na een tweede dosis van 6 mg/kg. Op basis hiervan wordt aanbevolen dat volwassen patiënten die HD of CAPD krijgen, iedere 48 uur daptomycine krijgen met de dosis die is aanbevolen voor het type infectie dat behandeld wordt (zie rubriek 4.2).

Het doseringsregime voor Daptomycine Hikma bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet vastgesteld.

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van daptomycine veranderde na één enkele dosis van 4 mg/kg niet bij personen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B van leverinsufficiëntie) in vergelijking met gezonde vrijwilligers die identiek waren qua geslacht, leeftijd en gewicht. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer daptomycine wordt toegediend aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van daptomycine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is niet beoordeeld.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toediening van daptomycine werd geassocieerd met minimale tot milde degeneratieve/regeneratieve veranderingen in skeletspieren bij ratten en honden. Microscopische veranderingen in skeletspieren

waren minimaal (ongeveer 0,05 % van de myofibrillen was aangetast) en bij de hogere doses gingen ze gepaard met stijgingen van de CK. Er werd geen fibrose of rhabdomyolyse waargenomen. Afhankelijk van de studieduur waren alle effecten op de spieren, inclusief microscopische veranderingen, volledig omkeerbaar binnen een periode van 1-3 maanden na de beëindiging van de behandeling. Er werden geen functionele of pathologische veranderingen in de gladde spier of de hartspier waargenomen.

De 'Lowest Observable Effect Level' (LOEL) voor myopathie bij ratten en honden trad op bij blootstellingsniveaus van het 0,8 tot 2,3-voudige van de therapeutische niveaus bij de mens bij 6 mg/kg (30 minuten durende intraveneuze infusie) voor patiënten met een normale nierfunctie. Aangezien de farmacokinetiek (zie rubriek 5.2) vergelijkbaar is, zijn ook de veiligheidsmarges voor beide methoden van toediening zeer vergelijkbaar.

Een onderzoek bij honden toonde aan dat skeletale myopathie verminderd was bij eenmaaldaagse toediening in vergelijking met gefractioneerde dosering met dezelfde totale dagelijkse dosis, wat laat vermoeden dat myopathische effecten bij dieren voornamelijk gerelateerd waren aan de tijd tussen de doses.

Effecten op perifere zenuwen werden waargenomen bij hogere doses dan de doses die gepaard gingen met effecten op de skeletspieren bij volwassen ratten en honden; deze effecten hingen primair samen met plasma  $C_{max}$ . Veranderingen in de perifere zenuwen werden gekenmerkt door minimale tot geringe axonale degeneratie en gingen vaak gepaard met functionele veranderingen. Omkering van zowel de microscopische als functionele effecten was voltooid binnen 6 maanden na de laatste dosis. Veiligheidsmarges voor effecten op het perifere zenuwstelsel bij ratten en honden zijn respectievelijk 8- en 6-voudig, gebaseerd op de vergelijking tussen  $C_{max}$ -waarden bij een 'No Observed Effect Level' (NOEL) en de  $C_{max}$  die werd bereikt bij een dosering via een 30 minuten durende intraveneuze infusie van 6 mg/kg eenmaal per dag bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bevindingen uit *in vitro* en sommige *in vivo* studies die opgezet waren om het mechanisme van daptomycinemyotoxiciteit te onderzoeken, wijzen erop dat het plasmamembraan van gedifferentieerde spontaan samentrekkende skeletspiercellen het doelwit is van de toxiciteit. De specifieke component van het celoppervlak die het rechtstreekse doelwit is, werd niet geïdentificeerd. Er werd eveneens verlies/schade van mitochondria waargenomen, hoewel de rol en de betekenis van deze waarneming in de totale pathologie niet bekend zijn. Deze waarneming werd niet geassocieerd met een effect op de spiersamentrekking.

In tegenstelling tot volwassen honden bleken jonge honden gevoeliger te zijn voor lesies van de perifere zenuwen in vergelijking met skeletmyopathie. Jonge honden ontwikkelden lesies van de perifere en spinale zenuwen bij doses die lager waren dan de doses die gepaard gingen met skeletspiertoxiciteit.

Bij pasgeboren honden veroorzaakte daptomycine duidelijke klinische tekenen van spiersamentrekkingen, spierstijfheid in de poten en een verstoord gebruik van de poten, wat resulteerde in een verlaagd lichaamsgewicht en verminderde algemene lichamelijke conditie bij doses  $\geq 50$  mg/kg/dag waardoor voortijdig stoppen van de behandeling noodzakelijk was in deze dosisgroepen. Bij lagere doses (25 mg/kg/dag) werden lichte en omkeerbare klinische tekenen van spiersamentrekkingen en een voorval van spierstijfheid waargenomen zonder enig effect op het lichaamsgewicht. Er was bij geen enkele dosis een histopathologische correlatie in het perifere en centrale zenuwstelselweefsel of in de skeletspieren en het mechanisme en de klinische relevantie voor klinische bijwerkingen zijn daarom onbekend.

Onderzoeken met betrekking tot reproductietoxiciteit lieten geen aanwijzingen zien voor effecten op fertiliteit, ontwikkeling van het embryo/de foetus of postnatale ontwikkeling. Daptomycine kan echter de placenta passeren bij zwangere ratten (zie rubriek 5.2). Uitscheiding van daptomycine in de melk van zogende dieren is niet onderzocht.

Langdurige carcinogeniteitsonderzoeken bij knaagdieren werden niet uitgevoerd. Daptomycine was niet mutageen of clastogeen in een reeks *in vivo* en *in vitro* onderzoeken naar genotoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Daptomycine is noch fysisch noch chemisch compatibel met oplossingen die glucose bevatten. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na reconstitueren: een fysisch-chemische stabiliteit van de oplossing in de injectieflacon van 12 uur op 25 °C en maximaal 48 uur bij 2 °C – 8 °C is aangetoond. De verdunde oplossing in infuuszakken is fysisch-chemisch stabiel gedurende 12 uur bij 25 °C of 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

Voor de 30 minuten durende intraveneuze infusie mag de gecombineerde bewaartijd (gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon en verdunde oplossing in de infuuszak; zie rubriek 6.6) bij 25 °C niet langer zijn dan 12 uur (of 24 uur bij 2 °C – 8 °C).

Voor de 2 minuten durende intraveneuze injectie mag de bewaartijd van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon (zie rubriek 6.6) bij 25 °C niet langer zijn dan 12 uur (of 48 uur bij 2 °C – 8 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter onmiddellijk te worden gebruikt. Dit product bevat geen conserveermiddelen of bacteriostatische middelen. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, vallen de bewaartijden voor het bereide product onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij reconstitueren/verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

15 ml injectieflacons, gemaakt van glas van type I, met rubber stoppen van type I en bromobutyl sluitingen met transparante flip-off-dopjes voor de sterkte 350 mg en oranje flip-off-dopjes voor de sterkte 500 mg.

Beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Bij volwassenen kan daptomycine intraveneus worden toegediend als een infusie gedurende

30 minuten of als een infusie van 60 minuten of als een injectie gedurende 2 minuten. Daptomycine mag niet worden toegediend als een 2 minuten durende injectie aan pediatrische patiënten. Pediatrische patiënten van 7 tot en met 17 jaar moeten daptomycine via een infusie van 30 minuten krijgen. Bij pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar die een dosis van 9-12 mg/kg krijgen, moet daptomycine gedurende 60 minuten worden toegediend (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Bereiding van de oplossing voor infusie vereist een bijkomende verdunningsstap, zoals hieronder in detail wordt beschreven.

#### Daptomycine Hikma toegediend als een 30 of 60 minuten durende intraveneuze infusie

Een concentratie van 50 mg/ml Daptomycine Hikma 350 mg poeder voor infusie wordt verkregen door het reconstituëren van het gelyofiliseerd product met 7 ml oplossing van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride voor injectie (of 10 ml voor de 500 mg sterkte).

Het oplossen van het gelyofiliseerd product duurt ongeveer 15 minuten. Het volledig gereconstitueerde product zal helder zijn en kan enkele kleine luchtbelletjes of schuim vertonen rond de rand van de injectieflacon.

Om Daptomycine Hikma klaar te maken voor intraveneuze infusie, gelieve de volgende instructies te volgen: Een aseptische techniek moet worden gebruikt gedurende het hele proces van reconstitutie of verdunning van gelyofiliseerd Daptomycine Hikma.

#### Voorreconstitutie:

1. Het dopje van polypropyleen dient te worden verwijderd om het middendeel van de rubber stop zichtbaar te maken. Veeg de bovenkant van de rubber stop schoon met een alcoholdoekje of met een andere antiseptische oplossing en laat deze drogen. Raak de rubber stop na het schoonmaken niet aan en laat deze niet in contact komen met een ander oppervlak. Trek 7 ml oplossing van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride voor injectie of de 350 mg sterkte (of 10 ml voor de 500 mg sterkte) op in een injectiespuit met een steriele transfernaald van 21 gauge of een kleinere diameter of met een naaldloos hulpmiddel en injecteer vervolgens langzaam door het midden van de rubber stop in de injectieflacon, waarbij de naald naar de wand van de injectieflacon wijst.
2. De injectieflacon dient voorzichtig te worden gezwenkt om ervoor te zorgen dat het product helemaal wordt bevochtigd; daarna moet men deze 10 minuten laten rusten.
3. Ten slotte dient de injectieflacon voorzichtig gedurende enkele minuten te worden gezwenkt, zolang tot een heldere gereconstitueerde oplossing is verkregen. Krachtig schudden/roeren dient te worden vermeden om schuimen van het product te voorkomen.
4. De gereconstitueerde oplossing dient voor gebruik zorgvuldig te worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat het product volledig is opgelost en dient visueel te worden geïnspecteerd op afwezigheid van vaste deeltjes. Gereconstitueerde oplossingen van Daptomycine Hikma zijn fletsgeel tot lichtbruin van kleur.
5. De gereconstitueerde oplossing dient vervolgens te worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) (normaliter een volume van 50 ml).

#### *Voor verdunning:*

1. Verwijder de geschikte gereconstitueerde oplossing (50 mg daptomycine/ml) langzaam uit de injectieflacon met een nieuwe steriele naald van 21 gauge of een kleinere diameter door de injectieflacon om te keren zodat de oplossing kan afvloeien naar de stop. Maak gebruik van een injectiespuit en steek de naald in de omgekeerde injectieflacon. Houd de injectieflacon in de omgekeerde positie en plaats de punt van de naald helemaal onderin de oplossing in de injectieflacon wanneer de oplossing in de injectiespuit wordt opgetrokken. Alvorens de naald uit de injectieflacon te verwijderen, de zuiger helemaal terugtrekken tot aan het eind van de injectiespuit om de benodigde oplossing uit de omgekeerde injectieflacon te verwijderen.
2. Verdrijf de lucht, grote luchtballen en de overmaat aan oplossing om zo de vereiste dosis te

verkrijgen.

3. Breng de benodigde gereconstitueerde dosis over in 50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %).
4. De gereconstitueerde en verdunde oplossing moet vervolgens als intraveneus infuus over een tijdsbestek van 30 of 60 minuten worden toegediend, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Van de volgende middelen is aangetoond dat ze compatibel zijn, wanneer ze worden toegevoegd aan oplossingen voor intraveneuze infusie die Daptomycine Hikma bevatten: aztreonam, ceftazidime, ceftriaxon, gentamicine, fluconazol, levofloxacin, dopamine, heparine en lidocaïne.

#### Daptomycine toegediend als een 2 minuten durende intraveneuze injectie (alleen volwassen patiënten)

Water mag niet worden gebruikt voor de reconstitutie van Daptomycine Hikma voor intraveneuze injectie. Daptomycine Hikma mag enkel worden gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %).

Een 50 mg/ml concentratie van Daptomycine Hikma 350 mg poeder voor injectie wordt verkregen door het gelyofiliseerd product te reconstitueren met 7 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie (of 10 ml voor de 500 mg sterkte).

Het oplossen van het gelyofiliseerd product duurt ongeveer 15 minuten. Het volledig gereconstitueerde product zal helder zijn en kan enkele kleine luchtbelletjes of schuim vertonen rond de rand van de injectieflacon.

Om Daptomycine Hikma klaar te maken voor intraveneuze injectie, gelieve de volgende instructies te volgen: Een aseptische techniek moet worden gebruikt gedurende het hele proces van reconstitutie van gelyofiliseerd Daptomycine Hikma.

1. Het dopje van polypropyleen dient te worden verwijderd om het middendeel van de rubber stop zichtbaar te maken. Veeg de bovenkant van de rubber stop schoon met een alcoholdoekje of met een andere antiseptische oplossing en laat het drogen. Raak de rubber stop na het schoonmaken niet aan en laat deze niet in contact komen met een ander oppervlak. Trek 7 ml oplossing van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride voor injectie (of 10 ml voor de 500 mg sterkte) op in een injectiespuit met een steriele transfernaald van 21 gauge of een kleinere diameter of met een naaldloos hulpmiddel en injecteer vervolgens langzaam door het midden van de rubber stop in de injectieflacon, waarbij de naald naar de wand van de injectieflacon wijst.
2. De injectieflacon dient voorzichtig te worden gezwenkt om ervoor te zorgen dat het product helemaal wordt bevochtigd; daarna moet men deze 10 minuten laten rusten.
3. Ten slotte dient de injectieflacon voorzichtig gedurende enkele minuten te worden gezwenkt, zolang tot een heldere gereconstitueerde oplossing is verkregen. Krachtig schudden/roeren dient te worden vermeden om schuimen van het product te voorkomen.
4. De gereconstitueerde oplossing dient vóór gebruik zorgvuldig te worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat het product volledig is opgelost en dient visueel te worden geïnspecteerd op afwezigheid van vaste deeltjes. Gereconstitueerde oplossingen van Daptomycine Hikma zijn fletsgeel tot lichtbruin van kleur.
5. Verwijder de gereconstitueerde oplossing (50 mg daptomycine/ml) langzaam uit de injectieflacon met een steriele naald van 21 gauge of een kleinere diameter.
6. Keer de injectieflacon om zodat de oplossing kan afvloeien naar de stop. Maak gebruik van een nieuwe injectiespuit en steek de naald in de omgekeerde injectieflacon. Houd de injectieflacon in de omgekeerde positie en plaats de punt van de naald helemaal onderin de oplossing in de injectieflacon wanneer de oplossing in de injectiespuit wordt opgetrokken. Alvorens de naald uit de injectieflacon te verwijderen, de zuiger helemaal terugtrekken tot aan het eind van de injectiespuit

- om alle oplossing uit de omgekeerde injectieflacon te verwijderen.
7. Vervang de naald door een nieuwe naald voor de intraveneuze injectie.
  8. Verdrijf de lucht, grote luchtbelllen en de overmaat aan oplossing om zo de benodigde dosis te verkrijgen.
  9. De gereconstitueerde oplossing moet vervolgens intraveneus en langzaam gedurende 2 minuten worden geïnjecteerd, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Injectieflacons met Daptomycine Hikma zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó nos 8, 8A e 8B,  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG122589  
RVG122590

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2019  
Datum van laatste verlenging: 1 mei 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 9: 27 september 2023