

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Daptomycin Accord Healthcare 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Daptomycin.

Ein ml enthält 50 mg Daptomycin nach Rekonstitution mit 7 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %).

Daptomycin Accord Healthcare 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Daptomycin.

Ein ml enthält 50 mg Daptomycin nach Rekonstitution mit 10 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Blassgelbes bis hellbraunes Lyophilisat (fest oder pulverförmig).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Daptomycin Accord Healthcare ist für die Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI).
- Erwachsene Patienten mit rechtsseitiger infektiöser Endokarditis (RIE) aufgrund von *Staphylococcus aureus*. Es wird empfohlen, bei der Entscheidung über die Anwendung von Daptomycin die antibakterielle Empfindlichkeit des Erregers zu berücksichtigen. Die Entscheidung ist von Fachleuten zu treffen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.
- Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit *Staphylococcus-aureus* - Bakteriämie (SAB). Während für die Behandlung Erwachsener die Bakteriämie mit einer RIE oder einer cSSTI assoziiert sein soll, soll sie bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer cSSTI assoziiert sein.

Daptomycin ist ausschließlich gegen gram-positive Bakterien aktiv (siehe Abschnitt 5.1). Im Fall von Mischinfektionen, bei denen der Verdacht auf gram-negative und/oder bestimmte Arten anaerober Bakterien besteht, ist Daptomycin Accord Healthcare gemeinsam mit (einem) geeigneten antibakteriellen Wirkstoff(en) anzuwenden.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

In klinischen Studien wurde Daptomycin den Patienten mindestens 30 Minuten lang infundiert. Es gibt keine klinischen Erfahrungen an Patienten mit der Anwendung von Daptomycin als eine 2 Minuten lang dauernde Injektion. Diese Anwendungsart wurde nur an gesunden Probanden untersucht. Wenn jedoch dieselben Dosen zum Vergleich als intravenöse 30-minütige Infusion angewendet wurden, gab es keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik und beim Sicherheitsprofil von Daptomycin (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Dosierung

Erwachsene

- cSSTI ohne gleichzeitig vorliegende SAB: Daptomycin Accord Healthcare 4 mg/kg wird einmal alle 24 Stunden über einen Zeitraum von 7 - 14 Tagen bzw. bis zum Abklingen der Infektion (siehe Abschnitt 5.1) angewendet.
- -cSSTI mit gleichzeitiger SAB: Daptomycin Accord Healthcare 6 mg/kg wird einmal alle 24 Stunden angewendet. Siehe unten zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Die Therapiedauer muss möglicherweise länger als 14 Tage sein, entsprechend dem Komplikationsrisiko des einzelnen Patienten.
- Bekannte oder vermutete RIE aufgrund von Staphylococcus aureus: Daptomycin Accord Healthcare 6 mg/kg wird einmal alle 24 Stunden angewendet. Siehe unten zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Die Therapiedauer soll den verfügbaren offiziellen Leitlinien entsprechen.

Daptomycin Accord Healthcare wird intravenös in einer 0,9%igen Natriumchloridlösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Daptomycin Accord Healthcare ist nicht öfter als einmal täglich anzuwenden.

Der Kreatinphosphokinase-(CPK)-Spiegel muss vor und in regelmäßigen Abständen (mindestens wöchentlich) während der Behandlung bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Daptomycin wird vorwiegend renal eliminiert.

Angesichts der begrenzten klinischen Erfahrung (siehe Tabelle und Anmerkungen unten) ist Daptomycin Accord Healthcare bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) nur anzuwenden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Bei allen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung muss eine sorgfältige Überwachung des klinischen Ansprechens auf die Behandlung, der Nierenfunktion sowie der Kreatinphosphokinase (CPK-) Spiegel stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Ein Dosisregime für Daptomycin für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde bisher nicht ermittelt.

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Abhängigkeit von Anwendungsgebiet und Kreatinin-Clearance

Anwendungsgebiet	Kreatinin-Clearance	Dosisempfehlungen	Anmerkungen
cSSTI ohne SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg einmal täglich	Siehe Abschnitt 5.1.
	< 30 ml/min	4 mg/kg alle 48 Stunden	(1, 2)
RIE oder cSSTI assoziiert mit SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg einmal täglich	Siehe Abschnitt 5.1.
	< 30 ml/min	6 mg/kg alle 48 Stunden	(1, 2)
<p>cSSTI = Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen; SAB = <i>S. aureus</i>-Bakteriämie (1) Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anpassung des Dosisintervalls wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Empfehlung basiert auf pharmakokinetischen (PK) Studien und Ergebnissen pharmakokinetischer Modellierung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). (2) Die gleichen Dosisanpassungen, die auf pharmakokinetischen Daten an Probanden basieren, einschließlich der Ergebnisse einer PK-Modellierung, werden für Patienten unter Hämodialyse (HD) oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) empfohlen. Daptomycin Accord Healthcare ist an Dialysetagen möglichst nach Abschluss der Dialyse anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).</p>			

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Daptomycin Accord Healthcare bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klasse B nach Child-Pugh) erfordert keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2). Über die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Klasse C nach Child-Pugh) liegen keine Daten vor. Entsprechend soll die Anwendung von Daptomycin Accord Healthcare bei solchen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind die empfohlenen Dosen anzuwenden, außer bei schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe oben und Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 bis 17 Jahren)

Die empfohlenen Dosisregime für pädiatrische Patienten bezogen auf Alter und Indikation sind im Folgenden dargestellt.

Altersgruppe	Indikation			
	cSSTI ohne SAB		cSSTI assoziiert mit SAB	
	Dosisregime	Therapiedauer	Dosisregime	Therapiedauer
12 bis 17 Jahre	5 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 30-minütige Infusion	Bis zu 14 Tage	7 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 30-minütige Infusion	(1)
7 bis 11 Jahre	7 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 30-minütige Infusion		9 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 30-minütige Infusion	
2 bis 6 Jahre	9 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 60-minütige Infusion		12 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 60-minütige Infusion	
1 bis < 2 Jahre	10 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 60-minütige Infusion		12 mg/kg einmal alle 24 Stunden als 60-minütige Infusion	

cSSTI = Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen; SAB = *S. aureus*-Bakteriämie;
(1) Die Mindestdauer der Behandlung mit Daptomycin Accord Healthcare bei pädiatrischer SAB muss entsprechend dem Risiko des einzelnen Patienten für Komplikationen gewählt werden. Eine längere Dauer der Behandlung mit Daptomycin Accord Healthcare als 14 Tage kann erforderlich sein, je nach Beurteilung des Risikos des einzelnen Patienten für Komplikationen. In der pädiatrischen Studie zu SAB betrug die mittlere Dauer der Behandlung mit Daptomycin Accord Healthcare i. v. 12 Tage, mit einem Bereich von 1 bis 44 Tagen. Die Therapiedauer soll den verfügbaren offiziellen Leitlinien entsprechen.

Daptomycin Accord Healthcare wird intravenös in einer 0,9%igen Natriumchloridlösung angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Daptomycin Accord Healthcare ist nicht öfter als einmal täglich anzuwenden.

Die Kreatinphosphokinase (CPK-)Spiegel müssen vor und in regelmäßigen Abständen (mindestens wöchentlich) während der Behandlung bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter einem Jahr ist Daptomycin Accord Healthcare aufgrund

des Risikos möglicher Effekte auf das Muskelsystem, das neuromuskuläre System und/oder das (periphere und/oder zentrale) Nervensystem nicht anzuwenden. Derartige Effekte wurden bei neugeborenen Hunden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution.

Bei Erwachsenen wird Daptomycin Accord Healthcare als intravenöse 30-minütige Infusion angewendet (siehe Abschnitt 6.6) oder als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 2 Minuten (siehe Abschnitt 6.6).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren wird Daptomycin Accord Healthcare als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Bei Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren wird Daptomycin Accord Healthcare als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Wenn nach Beginn einer Daptomycin-Behandlung ein anderer Infektionsherd als cSSTI oder RIE identifiziert wird, ist eine alternative antibakterielle Therapie in Erwägung zu ziehen, deren Wirksamkeit bei der Behandlung der vorliegenden spezifischen Art(en) der Infektion(en) nachgewiesen wurde.

Anaphylaxie/Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Anwendung von Daptomycin wurde über Anaphylaxie/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wenn eine allergische Reaktion gegen Daptomycin auftritt, ist die Anwendung abzubrechen und eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Pneumonie

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Daptomycin bei der Behandlung einer Pneumonie nicht wirksam ist. Daptomycin ist daher zur Behandlung einer Pneumonie nicht indiziert.

RIE aufgrund von *Staphylococcus aureus*

Die klinischen Daten zur Anwendung von Daptomycin zur Behandlung einer RIE aufgrund von *Staphylococcus aureus* sind auf 19 erwachsene Patienten begrenzt (siehe Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen“ im Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daptomycin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit rechtsseitiger infektiöser Endokarditis (RIE) verursacht durch *Staphylococcus aureus* sind nicht erwiesen.

Die Wirksamkeit von Daptomycin bei Patienten mit Infektionen künstlicher Klappen oder mit linksseitiger infektiöser Endokarditis aufgrund von *Staphylococcus aureus* wurde nicht nachgewiesen.

Tiefe Infektionen

Bei Patienten mit tiefen Infektionen sollen erforderliche chirurgische Eingriffe (z. B. Debridement,

Entfernung von Prothesen, Eingriffe zum Klappenersatz) unverzüglich erfolgen.

Infektionen durch Enterokokken

Über die mögliche klinische Wirksamkeit von Daptomycin bei Infektionen durch Enterokokken, einschließlich *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*, können angesichts unzureichender Datenlage keinerlei Schlüsse gezogen werden. Außerdem wurden keine etablierten Dosisregime für Daptomycin, die zur Behandlung von Enterokokken-Infektionen mit oder ohne Bakteriämie geeignet sein könnten, identifiziert. Es wurde über ein fehlendes Ansprechen von Daptomycin bei der Behandlung von Enterokokken-Infektionen, die meistens im Zusammenhang mit einer Bakteriämie standen, berichtet. In manchen Fällen war das fehlende Ansprechen der Behandlung mit einer Selektion von bestimmten Organismen mit reduzierter Empfindlichkeit oder Resistenz auf Daptomycin assoziiert (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht empfindliche Mikroorganismen

Der Gebrauch von antibakteriellen Substanzen könnte ein übermäßiges Wachstum nicht empfindlicher Mikroorganismen fördern. Kommt es während der Therapie zu einer Superinfektion, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö

Unter Daptomycin trat *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) auf (siehe Abschnitt 4.8). Bei vermuteter oder bestätigter CDAD muss Daptomycin möglicherweise abgesetzt und je nach klinischer Indikation eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Beeinflussung von Labortests durch das Arzneimittel

Eine falsch verlängerte Prothrombinzeit (PT) und falsch hohe INR-Werte (INR: International Normalised Ratio) wurden beobachtet, wenn bestimmte rekombinante Thromboplastin-Reagenzien für den Nachweis verwendet wurden (siehe Abschnitt 4.5).

Kreatinphosphokinase und Myopathie

Während der Therapie mit Daptomycin wurde über Anstiege der Kreatinphosphokinase-Werte im Plasma (CPK; MM-Isoenzym) berichtet, die mit Muskelschmerzen bzw. Muskelschwäche sowie Fällen von Myositis, Myoglobulinämie und Rhabdomyolyse assoziiert waren (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.3). Ausgeprägte Plasma-CPK-Erhöhungen auf über das Fünffache der oberen Normalgrenze (ULN) ohne Muskelsymptome waren innerhalb klinischer Studien bei Patienten unter Daptomycin gegenüber Patienten unter Vergleichspräparaten häufiger zu verzeichnen (1,9 % vs. 0,5 %). Es wird daher Folgendes empfohlen:

- Während der Therapie sind die Plasma-CPK-Werte bei allen Patienten zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal wöchentlich) zu messen.
- Bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Myopathie haben, ist die CPK häufiger (z. B. alle 2 – 3 Tage zumindest während der ersten beiden Wochen der Behandlung) zu messen, z. B. bei Patienten mit jedweder Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min; siehe Abschnitt 4.2), einschließlich Patienten unter Hämodialyse oder CAPD, und Patienten unter Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich mit Myopathie assoziiert sind (z. B. HMG-CoA-Reduktasehemmer, Fibrate und Ciclosporin).
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit CPK-Ausgangswerten oberhalb des Fünffachen der oberen Normalgrenze ein erhöhtes Risiko weiterer CPK-Anstiege während der Daptomycin-Therapie besteht. Dies ist zu beachten, wenn bei solchen Patienten eine Daptomycin-Therapie eingeleitet wird. In diesem Fall soll die Überwachung der Patienten häufiger als einmal pro Woche erfolgen.
- Daptomycin ist nicht bei Patienten anzuwenden, die gleichzeitig andere mit Myopathie assoziierte Arzneimittel anwenden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt voraussichtlich das entsprechende Risiko.
- Während der Therapie sind die Patienten regelmäßig auf alle Anzeichen oder Symptome zu

beobachten, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.

- Bei jedem Patienten, bei dem es zu Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen unklarer Genese kommt, sind die CPK-Werte alle 2 Tage zu überwachen. Treten unklare Muskelsymptome auf, so ist Daptomycin abzusetzen, wenn die CPK-Werte auf über das Fünffache der oberen Normalgrenze ansteigen.

Periphere Neuropathie

Im Fall von Patienten, bei denen es während der Therapie mit Daptomycin zu Anzeichen oder Symptomen kommt, die auf eine periphere Neuropathie hindeuten könnten, soll eine Untersuchung erfolgen und ein Absetzen von Daptomycin erwogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von unter einem Jahr ist Daptomycin aufgrund des Risikos möglicher Effekte auf das Muskelsystem, das neuromuskuläre System und/oder das (periphere und/oder zentrale) Nervensystem nicht anzuwenden. Derartige Effekte wurden bei neugeborenen Hunden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eosinophile Pneumonie

Es wurden Fälle eosinophiler Pneumonie bei Patienten unter Behandlung mit Daptomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den meisten Fällen, die im Zusammenhang mit Daptomycin berichtet wurden, entwickelten die Patienten Fieber, Atemnot mit hypoxischer respiratorischer Insuffizienz und diffusen Lungeninfiltraten oder eine organisierende Pneumonie. Die Mehrzahl dieser Fälle trat nach mehr als 2 Wochen Behandlung mit Daptomycin auf; nach Absetzen von Daptomycin und Beginn einer Steroid-Therapie trat eine Besserung ein. Von einem Wiederauftreten der eosinophilen Pneumonie bei Reexposition wurde berichtet. Patienten, die während der Behandlung mit Daptomycin die genannten Anzeichen und Symptome entwickeln, sollen sich sofort einer ärztlichen Untersuchung unterziehen, die, wenn angemessen, auch eine bronchoalveoläre Lavage beinhaltet, um andere Ursachen (z. B. bakterielle Infektion, Pilzinfektion, Parasiten oder andere Arzneimittel) auszuschließen. Daptomycin ist sofort abzusetzen und, wenn erforderlich, ist eine Behandlung mit systemischen Steroiden einzuleiten.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und vesikobullösen Ausschlags mit oder ohne Befall der Schleimhaut (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Daptomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind bei der Anwendung anzuweisen, auf die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen zu achten und engmaschig zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss die Anwendung von Daptomycin unverzüglich unterbrochen werden und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn ein Patient schwere Hautreaktionen unter der Behandlung mit Daptomycin entwickelt hat, darf die Behandlung mit Daptomycin nie wieder aufgenommen werden.

Tubulo-interstitielle Nephritis

Tubulo-interstitielle Nephritis (TIN) wurde in Zusammenhang mit Daptomycin nach dessen Markteinführung berichtet. Patienten, die Fieber, Hautausschlag, Eosinophilie und/oder eine neu auftretende oder sich verschlechternde Nierenfunktionsstörung während der Behandlung mit Daptomycin entwickeln, müssen medizinisch untersucht werden. Wenn eine TIN vermutet wird, ist Daptomycin sofort abzusetzen und geeignete Behandlungsmethoden und/oder Maßnahmen sind einzuleiten.

Nierenfunktionsstörung

Während der Behandlung mit Daptomycin wurde über Nierenfunktionsstörungen berichtet. Eine schwere Nierenfunktionsstörung kann für sich allein ebenfalls für Erhöhungen der Daptomycin-Spiegel prädisponieren, die wiederum das Myopathie-Risiko steigern können (siehe oben).

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min ist eine Anpassung des Daptomycin-Dosisintervalls erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Anpassung des Dosisintervalls wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Empfehlung basiert v.a. auf Daten aus pharmakokinetischer Modellbildung. Daptomycin ist bei solchen Patienten nur anzuwenden, wenn damit gerechnet werden kann, dass der zu erwartende klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Die Anwendung von Daptomycin bei Patienten mit einer bereits vor Beginn der Therapie mit Daptomycin bestehenden Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) erfordert Vorsicht. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion wird außerdem empfohlen, wenn gleichzeitig potenziell nephrotoxische Wirkstoffe angewendet werden – unabhängig von der Nierenfunktion des Patienten vor Therapiebeginn (siehe Abschnitt 4.5).

Ein Dosisregime für Daptomycin für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde bisher nicht ermittelt.

Übergewicht

Bei übergewichtigen Probanden mit einem Körpermasseindex (Body-Mass-Index; BMI) > 40 kg/m², aber einer Kreatinin-Clearance > 70 ml/min, war die AUC_{0-∞} von Daptomycin gegenüber nicht übergewichtigen vergleichbaren Kontrollen signifikant erhöht (im Mittel 42 % höher). Die Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Daptomycin bei stark übergewichtigen Personen sind begrenzt; daher ist Vorsicht geboten. Gegenwärtig deutet jedoch nichts darauf hin, dass eine Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daptomycin durchläuft einen nur geringen bzw. keinen über das Cytochrom-P450-System (CYP450) vermittelten Metabolismus. Es ist unwahrscheinlich, dass Daptomycin den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt oder induziert, die über das P450-System metabolisiert werden.

Wechselwirkungsstudien für Daptomycin wurden mit Aztreonam, Tobramycin, Warfarin und Probenecid durchgeführt. Daptomycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Warfarin oder Probenecid, und die Pharmakokinetik von Daptomycin wurde durch diese Arzneimittel ebenfalls nicht verändert. Aztreonam veränderte die Pharmakokinetik von Daptomycin nicht signifikant.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Daptomycin (in einer Dosierung von 2 mg/kg) und Tobramycin als intravenöse 30-minütige Infusion wurden geringfügige Änderungen der Pharmakokinetik beobachtet, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Daptomycin und Tobramycin bei Anwendung einer zugelassenen Daptomycin-Dosis ist unbekannt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Daptomycin und Tobramycin ist Vorsicht geboten.

Zur simultanen Anwendung von Daptomycin und Warfarin liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Zur Anwendung von Daptomycin mit anderen Antikoagulanzen als Warfarin wurden keine Studien durchgeführt. Bei Patienten unter Daptomycin und Warfarin ist in den ersten Tagen nach Einleitung der Daptomycin-Therapie die antikoagulative Aktivität zu überwachen.

Über eine simultane Anwendung von Daptomycin mit anderen Arzneimitteln, die eine Myopathie auslösen können (z. B. HMG-CoA-Reduktasehemmer), liegen nur begrenzt Erfahrungen vor. Bei erwachsenen Patienten unter gleichzeitiger Anwendung eines dieser Arzneimittel und Daptomycin ist es allerdings in einigen Fällen zu deutlich erhöhten CPK-Spiegeln und zu Fällen von Rhabdomyolyse gekommen. Es wird daher empfohlen, andere mit Myopathie assoziierte Arzneimittel während der Behandlung mit Daptomycin möglichst vorübergehend abzusetzen, sofern der Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung das entsprechende Risiko nicht überwiegt. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, so sind die CPK-Spiegel häufiger als einmal wöchentlich zu messen und die Patienten sorgfältig auf alle Anzeichen oder Symptome zu beobachten, die auf eine Myopathie hindeuten könnten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.3).

Daptomycin wird vorwiegend durch renale Filtration eliminiert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die die renale Filtration vermindern (z. B. NSAIDs und COX-2-Hemmer), können die Plasmaspiegel daher erhöht sein. Während einer gleichzeitigen Anwendung besteht außerdem die Möglichkeit von pharmakodynamischen Wechselwirkungen wegen additiver renaler Wirkungen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Daptomycin mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich die renale Filtration vermindern, ist daher entsprechend vorsichtig vorzugehen.

Nach Markteinführung wurden Fälle von Wechselwirkungen zwischen Daptomycin und bestimmten Reagenzien gemeldet, die in manchen Tests zur Bestimmung der Prothrombinzeit/International Normalised Ratio (PT/INR) eingesetzt werden. Diese Wechselwirkung führte zu einer falschen PT-Verlängerung und INR-Erhöhung. Falls bei Patienten unter Daptomycin unerklärliche auffällige PT-/INR-Werte beobachtet werden, ist eine mögliche *In-vitro*-Interaktion mit dem Labortest in Erwägung zu ziehen. Die Möglichkeit falscher Ergebnisse lässt sich minimieren, indem die Proben für PT- oder INR-Untersuchungen etwa zum Zeitpunkt der niedrigsten Konzentration von Daptomycin im Plasma entnommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Daptomycin liegen keine klinischen Daten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Daptomycin Accord Healthcare ist während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, d. h. nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

In einer Einzelfallstudie am Menschen wurde bei einer stillenden Mutter 28 Tage lang täglich Daptomycin als intravenöse Anwendung in einer Dosis von 500 mg/Tag angewendet. Am Tag 27 wurden Proben der Muttermilch über einen Zeitraum von 24 Stunden entnommen. Die höchste in der Muttermilch gemessene Daptomycin-Konzentration betrug 0,045 µg/ml, wobei es sich um eine geringe Konzentration handelt. Solange keine weiteren Erfahrungen vorliegen, ist daher während der Behandlung mit Daptomycin Accord Healthcare das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität

Für Daptomycin gibt es keine klinischen Daten zur Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Auf Grundlage der gemeldeten Nebenwirkungen ist davon auszugehen, dass Auswirkungen von Daptomycin Accord Healthcare auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich sind.

4.8 Nebenwirkungen

Übersicht über das Sicherheitsprofil

2.011 erwachsene Personen wurden innerhalb klinischer Studien mit Daptomycin behandelt. Bei 1.221 Personen, von diesen waren 1.108 Patienten und 113 gesunde Probanden, wurden in diesen Studien eine tägliche Dosis von 4 mg/kg angewendet; bei 460 Personen (304 Patienten und 156 gesunde Probanden) eine tägliche Dosis von 6 mg/kg. In Studien mit Kindern und Jugendlichen wurde bei 372 Patienten Daptomycin angewendet; bei 61 von diesen wurde eine Einzeldosis und bei 311 ein Therapieregime für cSSTI oder SAB (mit Tagesdosen im Bereich von 4 mg/kg bis 12 mg/kg) angewendet. Nebenwirkungen (d. h. Reaktionen, deren Zusammenhang mit dem Arzneimittel vom Prüfarzt als möglich, wahrscheinlich oder eindeutig eingestuft wurde) wurden für Daptomycin und Vergleichspräparate mit ähnlichen Häufigkeiten berichtet.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von „häufig“ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) sind:

Pilzinfektionen, Harnwegsinfektion, Candidainfektion, Anämie, Angst, Insomnie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Hypotonie, gastrointestinale Schmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Völlegefühl und Distension (Blähbauch), abnormale Leberfunktionswerte (erhöhte Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] oder Alkalische Phosphatase [ALP]), Ausschlag, Pruritus, Gliederschmerzen, erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK), Reaktionen an der Infusionsstelle, Pyrexie, Asthenie.

Zu den weniger häufig berichteten, jedoch schwerwiegenderen Nebenwirkungen zählen Überempfindlichkeitsreaktionen, eosinophile Pneumonie (vereinzelt zeigt sich das Bild einer organisierenden Pneumonie), DRESS-Syndrom (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), Angioödeme und Rhabdomyolyse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen wurden während der Therapie sowie während der Nachbeobachtung mit einer Häufigkeit von sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) berichtet:

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i>	Pilzinfektionen, Harnwegsinfektion, Candidainfektion
	<i>Gelegentlich:</i>	Fungämie
	<i>Nicht bekannt*:</i>	<i>Clostridioides-difficile</i> -assoziierte Diarrhö**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig:</i>	Anämie
	<i>Gelegentlich:</i>	Thrombozythämie, Eosinophilie, INR-Erhöhung (INR: International Normalised Ratio), Leukozytose
	<i>Selten:</i>	Verlängerte Prothrombinzeit (PT)
	<i>Nicht bekannt*:</i>	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt*:</i>	Überempfindlichkeit**, manifestiert durch vereinzelte Spontanberichte u. a. über Angioödeme, pulmonale Eosinophilie, Gefühl einer oropharyngealen Schwellung, Anaphylaxie**, Reaktionen auf die Infusion, darunter folgende Symptome: Tachykardie, pfeifendes Atemgeräusch, Pyrexie, Rigor, Hitzewallungen, Vertigo, Synkope und metallischer Geschmack
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Gelegentlich:</i>	Verringerter Appetit, Hyperglykämie, Störung des Elektrolythaushalts
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig:</i>	Angst, Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i>	Schwindel, Kopfschmerzen
	<i>Gelegentlich:</i>	Parästhesie, Geschmacksstörung, Tremor, Augenreizung
	<i>Nicht bekannt*:</i>	Periphere Neuropathie**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich:</i>	Vertigo
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i>	Supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystole
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i>	Hypertonie, Hypotonie
	<i>Gelegentlich:</i>	Gesichtsrotungen (Flushes)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Nicht bekannt*:</i>	Eosinophile Pneumonie ¹ **, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i>	Magen- und Darmschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Völlegefühl und Distension (Blähbauch)
	<i>Gelegentlich:</i>	Dyspepsie, Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Häufig:</i>	Abnormale Leberfunktionswerte ² (erhöhte Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] oder Alkalische Phosphatase [ALP])
	<i>Selten:</i>	Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Häufig:</i>	Ausschlag, Pruritus
	<i>Gelegentlich:</i>	Urtikaria
	<i>Nicht bekannt*:</i>	Akut generalisierendes pustulöses

		Exanthem (AGEP), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und Systemischen Symptomen (DRESS)**, blasenbildender Hautausschlag mit oder ohne Beteiligung muköser Membran (SJS oder TEN)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i>	Gliederschmerzen, erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK) ²
	<i>Gelegentlich:</i>	Myositis, erhöhtes Myoglobin, Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Arthralgie, erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Muskelkrämpfe
	<i>Nicht bekannt*:</i>	Rhabdomyolyse ³ **
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i>	Nierenfunktionsstörung, einschließlich Nierenversagen und Niereninsuffizienz, erhöhtes Serum-Kreatinin
	<i>Nicht bekannt*:</i>	Tubulointerstitielle Nephritis (TIN)**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Gelegentlich:</i>	Vaginitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i>	Reaktionen an der Infusionsstelle, Pyrexie, Asthenie
	<i>Gelegentlich:</i>	Erschöpfung, Schmerzen

* Basierend auf Berichten nach Markteinführung. Da diese Reaktionen freiwillig berichtet werden und aus einer Population unbekannter Größe stammen, ist eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeiten nicht möglich. Die Häufigkeit wird daher als „nicht bekannt“ eingestuft.

** Siehe Abschnitt 4.4.

¹ Während die genaue Inzidenz von eosinophiler Pneumonie in Zusammenhang mit Daptomycin nicht bekannt ist, ist die Berichtsrate von Spontanmeldungen bisher sehr niedrig (< 1/10.000).

² In einigen Fällen von Myopathie mit erhöhten CPK-Werten und Muskelsymptomen wurden bei den Patienten auch erhöhte Transaminasen festgestellt. Diese erhöhten Transaminasewerte standen wahrscheinlich mit der Wirkung auf die Skelettmuskulatur in Zusammenhang. In den meisten Fällen wurden die erhöhten Transaminasewerte als Toxizität vom Grad 1 - 3 eingestuft und normalisierten sich nach Abbruch der Behandlung.

³ Sobald klinische Informationen über die Patienten zur Beurteilung vorlagen, zeigte sich, dass etwa 50 % der Fälle bei Patienten auftraten, die bereits an einer Nierenfunktionsstörung litten oder Begleitmedikamente anwendeten, die bekanntermaßen Rhabdomyolyse verursachen.

Die Sicherheitsdaten zur Anwendung von Daptomycin als 2-minütige intravenöse Injektion stammen aus zwei Pharmakokinetik-Studien mit gesunden erwachsenen Probanden. Beide Methoden der Anwendung von Daptomycin, die 2-minütige intravenöse Injektion und die 30-minütige intravenöse Infusion, hatten auf Grundlage dieser Studienergebnisse ein ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Es gab keinen relevanten Unterschied in der lokalen Verträglichkeit oder der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung soll eine unterstützende Versorgung erfolgen. Daptomycin wird durch Hämodialyse (ungefähr 15 % der angewendeten Dosis werden über 4 Stunden ausgeschieden) oder Peritonealdialyse (ungefähr 11 % der angewendeten Dosis werden über 48 Stunden ausgeschieden) langsam aus dem Körper entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Substanzen zur systemischen Anwendung, sonstige antibakterielle Substanzen, ATC-Code: J01XX09

Wirkmechanismus

Bei Daptomycin handelt es sich um ein ausschließlich gegen gram-positive Bakterien aktives, natürliches zyklisches Lipopeptid.

Der Wirkmechanismus umfasst eine Bindung (in Gegenwart von Calcium-Ionen) an Bakterienmembranen von Zellen in der Wachstums- und stationären Phase, was eine Depolarisation bewirkt und zu einer raschen Hemmung der Protein-, DNA- und RNA-Synthese führt. Dies wiederum resultiert im bakteriellen Zelltod bei vernachlässigbarer Zell-Lyse.

PK/PD-Verhältnis

Daptomycin zeigt *in vitro* und *in vivo* in Tiermodellen eine rasche, konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität gegen gram-positive Organismen. In Tiermodellen hat sich gezeigt, dass AUC/MHK und C_{max} /MHK bei Anwendung von Einzeldosen, die Humandosen für Erwachsene von 4 mg/kg und 6 mg/kg einmal täglich entsprechen, mit der Wirksamkeit und der erwarteten Abtötungsrate *in vivo* korrelieren.

Resistenzmechanismen

Besonders bei Patienten mit schwer behandelbaren Infektionen und/oder bei Anwendung über längere Zeiträume wurde über Stämme mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Daptomycin berichtet. Im Besonderen gab es Berichte über ein fehlendes Ansprechen der Therapie bei Patienten, die mit *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* oder *Enterococcus faecium* infiziert waren, eingeschlossen Patienten mit Bakteriämie, assoziiert mit bestimmten Organismen mit reduzierter Empfindlichkeit oder Resistenz auf Daptomycin während der Behandlung.

Die Mechanismen für die Entstehung einer Resistenz gegen Daptomycin sind nicht vollständig bekannt.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Daptomycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der Resistenz kann für ausgewählte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen zur Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz dafür spricht, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionstypen fraglich ist, soll erforderlichenfalls qualifizierte Beratung in Anspruch genommen werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulasenegative Staphylokokken
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokokken der Gruppe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp
Von Natur aus resistente Organismen
Gram-negative Organismen

* kennzeichnet Spezies, gegen die sich im Rahmen klinischer Studien in zufriedenstellender Weise Aktivität gezeigt hat.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

In zwei an Erwachsenen durchgeführten klinischen Studien zu komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen erfüllten 36 % der mit Daptomycin behandelten Patienten die Kriterien für eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS; systemic inflammatory response syndrome). Der am häufigsten behandelte Infektionstyp bestand in Wundinfektionen (38 % der Patienten), wohingegen 21 % der Patienten größere Abszesse aufwiesen. Diese Begrenztheit der behandelten Patientenpopulationen ist bei der Entscheidungsfindung über eine Anwendung von Daptomycin zu berücksichtigen.

In einer randomisierten, kontrollierten, offenen Studie an 235 erwachsenen Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (d. h. mindestens eine positive *Staphylococcus aureus*-Blutkultur vor Anwendung der ersten Dosis) erfüllten 19 von 120 der mit Daptomycin behandelten Patienten die Kriterien einer RIE. Von diesen 19 Patienten waren 11 mit Methicillin-sensitiven und 8 mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Erregern infiziert. Die Erfolgsraten bei RIE-Patienten sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Population	Daptomycin	Vergleichspräparat	Unterschiede der Erfolgsraten (95 % KI)
	n/N (%)	n/N (%)	
ITT (Intent-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)

Ein Therapieversagen aufgrund von andauernden oder wiederkehrenden *Staphylococcus aureus* - Infektionen wurde bei 19 von 120 (15,8 %) der mit Daptomycin behandelten Patienten beobachtet, bei 9 von 53 (16,7 %) Patienten unter Vancomycin-Behandlung und bei 2 von 62 (3,2 %) der Patienten, die mit einem semisynthetischen, gegen Staphylokokken wirksamen Penicillin behandelt wurden. Unter diesen Therapieversagern waren sechs mit Daptomycin behandelte Patienten und ein mit Vancomycin behandelte Patient, die mit *Staphylococcus aureus* infiziert waren und während oder nach der Therapie

eine erhöhte MHK entwickelten (siehe „Resistenzmechanismen“ oben). Die meisten Therapieversager mit einer andauernden oder wiederkehrenden *Staphylococcus-aureus*-Infektion litten an einer tiefen Infektion und erhielten nicht die erforderliche operative Behandlung.

Klinische Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daptomycin wurde an Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit durch gram-positive Erreger verursachten cSSTI untersucht (Studie DAP-PEDS-07-03). Die Patienten wurden altersabhängig in Gruppen eingeteilt und es wurde einmal täglich über eine Dauer von bis zu 14 Tagen ihre altersentsprechende Dosis angewendet, wie im Folgenden dargestellt:

- Altersgruppe 1 (n = 113): 12- bis 17-Jährige, die mit 5 mg/kg Daptomycin oder der Standardtherapie (SOC) als Vergleichspräparat behandelt wurden;
- Altersgruppe 2 (n = 113): 7- bis 11-Jährige, die mit 7 mg/kg Daptomycin oder SOC behandelt wurden;
- Altersgruppe 3 (n = 125): 2- bis 6-Jährige, die mit 9 mg/kg Daptomycin oder SOC behandelt wurden;
- Altersgruppe 4 (n = 45): 1- bis < 2-Jährige, die mit 10 mg/kg Daptomycin oder SOC behandelt wurden.

Primäres Ziel der Studie DAP-PEDS-07-03 war es, die Sicherheit der Behandlung zu beurteilen. Als sekundäres Ziel wurde die Wirksamkeit einer altersabhängigen Dosierung von intravenös angewendetem Daptomycin im Vergleich zur Standardtherapie untersucht. Der wichtigste Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit war das gemäß Sponsordefinition festgelegte klinische Ergebnis bei „test-of-cure“ (TOC), das durch einen verblindeten Prüfarzt bestimmt wurde. Insgesamt wurden in der Studie 389 Personen behandelt, von denen bei 256 Personen Daptomycin und bei 133 Personen die Standardtherapie angewendet wurde. Die klinischen Erfolgsraten zwischen den Daptomycin- und SOC-Behandlungsarmen waren bei allen Behandlungsgruppen vergleichbar, was die primäre Wirksamkeitsanalyse der ITT-Patientengruppe bestätigte.

Zusammenfassung des gemäß Sponsordefinition festgelegten klinischen Ergebnisses bei TOC:

	Klinischer Erfolg bei Kindern und Jugendlichen mit cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	Vergleichspräparat n/N (%)	% Unterschied
ITT-Analyse	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifizierte Intent-to-treat-Analyse (MITT-Analyse)	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klinisch auswertbar	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologisch auswertbar (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Die allgemeine therapeutische Ansprechrate im Daptomycin- und SOC-Behandlungsarm war auch bei Infektionen, die durch MRSA, MSSA und *Streptococcus pyogenes* (siehe unten stehende Tabelle; ME-Behandlungsgruppe) verursacht wurden, vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Ansprechrate von > 94 % bei diesen weit verbreiteten Erregern erreicht.

Zusammenfassung der allgemeinen therapeutischen Ansprechrate nach Art des zugrundeliegenden Erregers (ME-Behandlungsgruppe):

Erreger	Gesamterfolgsrate ^a bei Kindern und Jugendlichen mit cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Vergleichspräparat
Methicillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Personen, die einen klinischen (klinisches Ansprechen mit „Heilung“ oder „Besserung“) und mikrobiologischen (Pathogenspiegel nicht oder scheinbar nicht nachweisbar) Behandlungserfolg erzielten, wurden als allgemeiner therapeutischer Erfolg klassifiziert.

In der Studie DAP-PEDBAC-11-02 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Daptomycin bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit einer Bakteriämie verursacht durch *Staphylococcus aureus* untersucht. Die Patienten wurden in einem 2:1-Verhältnis in die nachfolgenden Altersgruppen randomisiert und es wurden über einen Zeitraum von bis zu 42 Tagen einmal täglich altersabhängige Dosen wie folgt angewendet:

- Altersgruppe 1 (n = 21): 12- bis 17-Jährige, die mit 7 mg/kg Daptomycin oder mit der SOC als Vergleichspräparat behandelt wurden;
- Altersgruppe 2 (n = 28): 7- bis 11-Jährige, die mit 9 mg/kg Daptomycin oder mit der SOC behandelt wurden;
- Altersgruppe 3 (n = 32): 1- bis 6-Jährige, die mit 12 mg/kg Daptomycin oder mit der SOC behandelt wurden.

Das Primärziel von Studie DAP-PEDBAC-11-02 bestand in der Beurteilung der Sicherheit von intravenösem Daptomycin im Vergleich zu SOC-Antibiotika. Zu den Sekundärzielen zählten: Klinisches Ansprechen nach Einschätzung des verblindeten Beurteilers (Erfolg [Heilung, Besserung], fehlendes Ansprechen oder nicht auswertbar) bei TOC-Visite und mikrobiologisches Ansprechen (Erfolg, fehlendes Ansprechen oder nicht auswertbar) nach Beurteilung der Infektionserreger bei TOC zu Studienbeginn.

Insgesamt wurden in der Studie 81 Personen behandelt; bei 55 Personen wurde Daptomycin und bei 26 die Standardtherapie angewendet. In der Studie wurden keine Patienten im Alter zwischen 1 und < 2 Jahren rekrutiert. In allen Populationen waren die klinischen Erfolgsraten in den Daptomycin- und SOC-Behandlungsarmen vergleichbar.

Zusammenfassung des vom verblindeten Beurteiler definierten klinischen Ergebnisses bei TOC:

	Klinischer Erfolg bei Kindern und Jugendlichen mit SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Vergleichspräparat n/N (%)	% Unterschied
Modifizierte Intent-to-treat-Analyse (MITT-Analyse)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologisch modifizierte Intent-to-treat-Population (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinisch auswertbar (Clinically evaluable, CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Das mikrobiologische Ergebnis bei TOC für die Daptomycin- und SOC-Behandlungsarme bezüglich der durch MRSA und MSSA verursachten Infektionen ist in der unten stehenden Tabelle aufgeführt (mMITT-

Population).

Erreger	Mikrobiologische Erfolgsrate bei Kindern und Jugendlichen mit SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Vergleichspräparat
Methicillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Allgemeinen ist die Pharmakokinetik von Daptomycin bei Gabe einer täglichen Einzeldosis von 4 bis 12 mg/kg als 30-minütige intravenöse Infusion über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen bei gesunden erwachsenen Probanden linear und zeitunabhängig. Steady-State-Konzentrationen stellen sich nach der dritten täglichen Einzeldosis ein.

Daptomycin zeigte auch bei Anwendung als 2-minütige intravenöse Injektion im zugelassenen therapeutischen Dosisbereich von 4 bis 6 mg/kg eine dosisproportionale Pharmakokinetik. Nach Anwendung von Daptomycin als 30-minütige intravenöse Infusion oder als 2-minütige intravenöse Injektion wurde bei gesunden erwachsenen Probanden eine vergleichbare Exposition (AUC und C_{max}) nachgewiesen.

Tierversuche haben gezeigt, dass Daptomycin nach oraler Anwendung nicht in signifikantem Ausmaß resorbiert wird.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Daptomycin im Steady State belief sich bei gesunden erwachsenen Probanden unabhängig von der Dosis auf ungefähr 0,1 l/kg. Studien zur Gewebeverteilung bei Ratten haben ergeben, dass Daptomycin nach Einzel- und Mehrfachgabe anscheinend nur in minimalem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke passiert.

Daptomycin wird konzentrationsunabhängig und reversibel an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei gesunden erwachsenen Probanden sowie bei erwachsenen Patienten unter Behandlung mit Daptomycin, Probanden mit Nierenfunktionsstörung eingeschlossen, belief sich die Proteinbindung durchschnittlich auf etwa 90 %.

Biotransformation

In *In-vitro*-Studien wurde Daptomycin nicht über menschliche Lebermikrosomen metabolisiert. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Hepatozyten weisen darauf hin, dass Daptomycin die Aktivität der menschlichen Cytochrom-P450-Isoformen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 weder hemmt noch induziert. Es ist unwahrscheinlich, dass Daptomycin den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt oder induziert, die über das P450-System metabolisiert werden.

Nach Infusion von ^{14}C -markiertem Daptomycin bei gesunden Erwachsenen war die Radioaktivität im Plasma mit der Konzentration vergleichbar, die mit mikrobiologischen Testmethoden bestimmt wurde. Durch Berechnung der Differenz zwischen der Gesamtradioaktivität und der mikrobiologisch aktiven Konzentrationen wurden inaktive Metaboliten im Urin nachgewiesen. In einer separaten Studie wurden im Plasma keine Metaboliten festgestellt, und im Urin waren geringe Mengen von drei oxidativen Metaboliten und einer nicht identifizierten Substanz enthalten. Der Ort der Verstoffwechselung konnte nicht ermittelt werden.

Elimination

Daptomycin wird vorwiegend renal ausgeschieden. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Daptomycin besitzt keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Daptomycin beim Menschen. Entsprechend scheint eine nur minimale bis keine aktive tubuläre Sekretion von Daptomycin zu erfolgen.

Nach intravenöser Anwendung liegt die Plasma-Clearance von Daptomycin bei ungefähr 7 bis 9 ml/h/kg, die renale Clearance bei 4 bis 7 ml/h/kg.

In einer Massenbilanzuntersuchung mit radioaktiv markiertem Material lag die Wiederfindung im Urin hinsichtlich der Gesamtradioaktivität bei 78 % der angewendeten Dosis, während die Wiederfindung von unverändertem Daptomycin im Urin etwa 50 % der Dosis betrug. Ungefähr 5 % der radioaktiv markierten Dosis wurden mit den Fäzes ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Nach 30-minütiger intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 4 mg/kg Daptomycin war bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) im Vergleich zu gesunden jungen Probanden (18 bis 30 Jahre) die mittlere Gesamt-Clearance von Daptomycin um etwa 35 % niedriger und die mittlere $AUC_{0-\infty}$ war etwa 58 % höher. Hinsichtlich der C_{max} wurden keine Unterschiede festgestellt. Die beobachteten Unterschiede sind höchstwahrscheinlich auf die normale Reduktion der Nierenfunktion in der geriatrischen Population zurückzuführen.

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters ist nicht erforderlich. Die Nierenfunktion ist jedoch zu beurteilen. Liegt eine schwere Nierenfunktionsstörung vor, so ist die Dosis zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 bis 17 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Daptomycin bei pädiatrischen Probanden wurde in 3 Einzeldosis-Pharmakokinetikstudien untersucht. Nach Gabe einer Einzeldosis von 4 mg/kg Daptomycin waren die auf das Gewicht normierte Gesamt-Clearance und die Eliminationshalbwertszeit von Daptomycin bei den Jugendlichen (im Alter von 12 - 17 Jahren) mit einer Infektion verursacht durch grampositive Erreger ähnlich wie bei Erwachsenen. Nach Gabe einer Einzeldosis von 4 mg/kg Daptomycin war die Gesamt-Clearance von Daptomycin bei Kindern im Alter von 7 - 11 Jahren mit einer Infektion verursacht durch grampositive Erreger höher, die Eliminationshalbwertszeit jedoch kürzer als bei den Jugendlichen. Nach Einzeldosen von 4, 8 oder 10 mg/kg Daptomycin waren die Gesamt-Clearance und die Eliminationshalbwertszeit von Daptomycin bei Kindern im Alter von 2 - 6 Jahren bei Gabe unterschiedlicher Dosen ähnlich; im Vergleich zu den Jugendlichen war die Gesamt-Clearance höher und die Eliminationshalbwertszeit kürzer. Nach einer Einzeldosis von 6 mg/kg Daptomycin waren die Clearance und die Eliminationshalbwertszeit von Daptomycin bei Kindern im Alter von 13 - 24 Monaten ähnlich wie bei den Kindern im Alter von 2 - 6 Jahren, bei denen eine Einzeldosis von 4 - 10 mg/kg angewendet wurde. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die Expositionen (AUC) bei pädiatrischen Patienten über alle Dosen hinweg bei Gabe vergleichbarer Dosen im Allgemeinen niedriger sind als bei Erwachsenen.

Pädiatrische Patienten mit cSSTI

Zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Daptomycin an pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren mit cSSTI verursacht durch grampositive Erreger wurde die Phase-IV-Studie (DAP-PEDS-07-03) durchgeführt. Die Parameter zur Pharmakokinetik von Daptomycin bei den Patienten aus dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Nach Gabe mehrfacher Dosen war die Daptomycin-Exposition nach Dosisanpassung gemäß Körpergewicht und Alter über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ähnlich. Die mit diesen Dosen erzielten Plasma-Expositionen stimmten mit den in der cSSTI-Studie bei Erwachsenen erreichten Expositionen überein (nach Gabe von 4 mg/kg einmal täglich).

Tabelle 2 Mittelwerte (Standardabweichung) pharmakokinetischer Parameter von Daptomycin bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit cSSTI aus der Studie DAP-PEDS-07-03

Altersbereich	12 - 17 Jahre (N = 6)	7 - 11 Jahre (N = 2) ^a	2 - 6 Jahre (N = 7)	1 bis < 2 Jahre (N = 30) ^b
Dosis	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusionsdauer	30 Minuten	30 Minuten	60 Minuten	60 Minuten
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Apparente t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/Gewicht (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Pharmakokinetische Parameter geschätzt mittels Nicht-Kompartiment-Analyse

^aLediglich Einzelwerte, da nur Proben von zwei Patienten in dieser Altersgruppe für die pharmakokinetische Analyse vorlagen; AUC, apparente t_{1/2} und CL/Gewicht konnten nur für einen der zwei Patienten bestimmt werden

^bPharmakokinetische Analyse durchgeführt auf Basis gepoolter pharmakokinetischer Profile mit mittleren Konzentrationen über alle Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt

Pädiatrische Patienten mit SAB

Zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Daptomycin an pädiatrischen Patienten mit SAB (im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren) wurde die Phase-IV-Studie (DAP-PEDBAC-11-02) durchgeführt. Die Parameter zur Pharmakokinetik von Daptomycin bei den Patienten aus dieser Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Nach Gabe mehrfacher Dosen war die Daptomycin-Exposition nach Dosisanpassung gemäß Körpergewicht und Alter über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ähnlich. Die mit diesen Dosen erzielten Plasma-Expositionen stimmten mit den in der SAB-Studie bei Erwachsenen erreichten Expositionen überein (nach Gabe von 6 mg/kg einmal täglich).

Tabelle 3 Mittelwerte (Standardabweichung) pharmakokinetischer Parameter von Daptomycin bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit SAB aus der Studie DAP-PEDBAC-11-02

Altersbereich	12 - 17 Jahre (N = 13)	7 - 11 Jahre (N = 19)	1 - 6 Jahre (N = 19)*
Dosis	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusionsdauer	30 Minuten	30 Minuten	60 Minuten
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Apparente t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/Gewicht (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Werte pharmakokinetischer Parameter geschätzt mittels modell-basiertem Ansatz mit wenigen pharmakokinetischen Proben von einzelnen Patienten aus der Studie.

*Errechneter Mittelwert (Standardabweichung) für Patienten von 2 bis 6 Jahren, da keine Patienten zwischen 1 und < 2 Jahren in der Studie rekrutiert wurden. Eine Simulation anhand eines populationspharmakokinetischen Modells zeigte, dass die AUC-Werte (Bereich unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady State) von Daptomycin bei pädiatrischen Patienten zwischen 1 und < 2 Jahren bei einer Dosis von 12 mg/kg einmal täglich den AUC-Werten von erwachsenen Patienten bei einer Dosis 6 mg/kg einmal täglich vergleichbar wären.

Übergewicht

Im Vergleich zu nicht übergewichtigen Probanden war die anhand der AUC gemessene systemische Exposition gegenüber Daptomycin bei moderat übergewichtigen Probanden (Body Mass Index von 25 - 40 kg/m²) um 28 % und bei stark übergewichtigen Probanden (Body Mass Index von > 40 kg/m²) um 42 % höher. Eine Dosisanpassung einzig auf Grundlage von Übergewicht wird jedoch nicht für erforderlich gehalten.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch signifikanten geschlechtsbedingten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Daptomycin dokumentiert.

Ethnie

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Daptomycin bei schwarzen oder japanischen Probanden im Vergleich zu kaukasischen Probanden beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Die 30-minütige intravenöse Gabe einer Einzeldosis von 4 mg/kg oder 6 mg/kg Daptomycin bei erwachsenen Probanden mit Nierenfunktionsstörung verschiedener Ausprägungsgrade ging mit einer Verminderung der Gesamt-Clearance (CL) von Daptomycin sowie einer Erhöhung der systemischen Exposition (AUC) aufgrund der verringerten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) einher.

Basierend auf pharmakokinetischen Daten und Modellberechnung war die AUC von Daptomycin bei erwachsenen Patienten unter HD oder CAPD am ersten Tag nach der Gabe einer Dosis von 6 mg/kg 2-fach höher als die, die bei gleich dosierten erwachsenen Patienten mit einer normalen Nierenfunktion beobachtet wurde. Am zweiten Tag nach der Gabe einer 6 mg/kg-Dosis an erwachsenen HD- und CAPD-Patienten war die AUC von Daptomycin ca. 1,3-fach höher als nach der zweiten Dosis von 6 mg/kg bei erwachsenen Patienten mit einer normalen Nierenfunktion. Auf dieser Grundlage wird empfohlen, dass bei erwachsenen Patienten unter HD oder CAPD Daptomycin einmal pro 48 Stunden in einer Dosierung angewendet wird, die zur Behandlung des jeweiligen Typs der Infektion empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Ein Dosisregime für Daptomycin für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde bisher nicht ermittelt.

Leberfunktionsstörung

Nach Gabe einer Einzeldosis von 4 mg/kg ist die Pharmakokinetik von Daptomycin bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation B der Leberfunktionsstörung nach Child-Pugh) im Vergleich zu gesunden Freiwilligen (vergleichbar bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht) nicht verändert. Die Anwendung von Daptomycin bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung erfordert keine Anpassung der Dosierung. Die Pharmakokinetik von Daptomycin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Klassifikation C nach Child-Pugh) wurde nicht evaluiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Anwendung von Daptomycin bei Ratten und Hunden war mit minimalen bis leichten degenerativen/regenerativen Veränderungen der Skelettmuskulatur assoziiert. Mikroskopische Veränderungen der Skelettmuskulatur waren minimal (betrafen ungefähr 0,05 % der Muskelfasern) und gingen bei höheren Dosen mit einem Anstieg der CPK einher. Eine Fibrose oder Rhabdomyolyse wurde nicht beobachtet. In Abhängigkeit von der Studiendauer waren alle muskulären Effekte, einschließlich der mikroskopischen Veränderungen, innerhalb von 1 - 3 Monaten nach Beendigung der Dosierung vollständig reversibel. In glatter Muskulatur oder Herzmuskulatur wurden keine funktionellen oder pathologischen Veränderungen beobachtet.

Der LOEL (Lowest Observable Effect Level) für Myopathie trat bei Ratten und Hunden bei einer Exposition auf, die dem 0,8- bis 2,3-Fachen der therapeutischen Spiegel beim Menschen entspricht, wenn bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 6 mg/kg angewendet wird (30-minütige intravenöse Infusion). Da die Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) vergleichbar ist, sind die Sicherheitsbereiche für beide Anwendungsarten sehr ähnlich.

Eine Studie an Hunden zeigte, dass eine Myopathie der Skelettmuskulatur bei einmal täglicher Gabe weniger häufig auftrat im Vergleich zu einer fraktionierten Dosierung bei der gleichen täglichen Gesamtdosis; dies weist darauf hin, dass myopathische Effekte bei Tieren vor allem von der Zeit zwischen den Gaben abhängen.

Wirkungen auf periphere Nerven wurden nach Anwendung von Dosen beobachtet, die über den Dosen lagen, die mit Wirkungen auf die Skelettmuskulatur bei erwachsenen Ratten und Hunden assoziiert waren, und standen in erster Linie mit der C_{max} im Plasma in Verbindung. Die Veränderungen hinsichtlich peripherer Nerven waren durch minimale bis leichte axonale Degeneration gekennzeichnet und häufig mit funktionellen Veränderungen verknüpft. Die mikroskopischen und funktionellen Wirkungen bildeten sich innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung vollständig zurück. Die Sicherheitsbereiche für Wirkungen auf periphere Nerven betragen das 8- bzw. 6-Fache bei Ratten bzw. Hunden, basierend auf dem Vergleich der C_{max} -Werte für den NOEL (No Observed Effect Level; höchste Dosis, bei der keine Wirkung beobachtet wird) und der C_{max} bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach einer Dosis von 6 mg/kg als 30-minütige intravenöse Infusion einmal täglich.

Ergebnisse aus *In-vitro*- und einigen *In-vivo*-Studien, in denen der Mechanismus der Daptomycin-Myotoxizität untersucht wurde, weisen darauf hin, dass die Plasmamembran von differenzierten, spontan kontrahierenden Muskelzellen das Ziel der Toxizität ist. Eine spezifische Komponente an der Zelloberfläche als direkter Angriffspunkt wurde nicht identifiziert. Ein Verlust/eine Schädigung der Mitochondrien wurde ebenfalls beobachtet, die Bedeutung und Signifikanz dieses Befundes für das gesamte Krankheitsbild sind jedoch nicht bekannt. Dieser Befund stand nicht in Zusammenhang mit einer Wirkung auf die Muskelkontraktion.

Im Gegensatz zu erwachsenen Hunden schienen juvenile Hunde für Läsionen der peripheren Nerven anfälliger zu sein als für Skelettmypathie. Juvenile Hunde entwickelten bei Dosen, die unterhalb der mit Skelettmuskeltoxizität assoziierten Dosen lagen, Läsionen der peripheren und spinalen Nerven.

Bei neugeborenen Hunden führte Daptomycin zu ausgeprägten Zuckungssymptomen, Muskelsteifigkeit in den Gliedmaßen und eingeschränktem Gebrauch der Gliedmaßen, was bei Dosen ≥ 50 mg/kg/Tag zu einer Abnahme des Körpergewichts und einer Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Zustands führte und einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung in diesen Dosisgruppen nötig machte. Bei geringeren Dosen (25 mg/kg/Tag) wurden milde und reversible Zuckungssymptome und ein Fall von Muskelsteifigkeit beobachtet, der keinen Einfluss auf das Körpergewicht hatte. Eine histopathologische Korrelation im peripheren und zentralnervösen Nervensystem oder im Skelettmuskel lag in keinem Dosisbereich vor. Deshalb sind der Mechanismus und die klinische Relevanz der unerwünschten klinischen Symptome nicht bekannt.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität erbrachten keine Hinweise auf Wirkungen auf die Fertilität oder embryofetale bzw. postnatale Entwicklung. Allerdings kann Daptomycin bei trächtigen Ratten die Plazenta passieren (siehe Abschnitt 5.2). Die Ausscheidung von Daptomycin in die Milch laktierender Tiere wurde nicht untersucht.

Langzeitstudien zur Karzinogenität an Nagern wurden nicht durchgeführt. In einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität hat sich Daptomycin weder als mutagen noch als klastogen erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Daptomycin Accord Healthcare ist mit glucosehaltigen Lösungen weder physikalisch noch chemisch kompatibel. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Für rekonstituierte Lösungen in der Durchstechflasche wurde eine chemische und physikalische Anwendungsstabilität über eine Dauer von 12 Stunden bei 25 °C bzw. bis zu 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Für die 2-minütige intravenöse Injektion darf die Aufbewahrungsdauer der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche (siehe Abschnitt 6.6) 12 Stunden bei 25 °C nicht überschreiten (bzw. 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt jedoch sofort zu verwenden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Nach der Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität von verdünnten Lösungen in Infusionsbeuteln ist für eine Dauer von 12 Stunden bei 25 °C bzw. 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C.

Für die 30-minütige intravenöse Infusion darf die kombinierte Aufbewahrungsdauer (rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche und verdünnte Lösung im Infusionsbeutel; siehe Abschnitt 6.6) 12 Stunden bei 25 °C nicht überschreiten (bzw. 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C).

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt jedoch sofort zu verwenden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution und Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) zu 20 ml zur einmaligen Anwendung mit Bromotbutyl-
Gummistopfen und Aluminiumverschluss mit lavendelfarbenem Polypropylen Schnappdeckel.

Daptomycin Accord Healthcare 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) zu 20 ml zur einmaligen Anwendung mit Bromotbutyl-
Gummistopfen und Aluminiumverschluss mit hellblauem Schnappdeckel.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Erwachsenen kann Daptomycin intravenös als 30-minütige Infusion oder als 2-minütige Injektion angewendet werden. Bei pädiatrischen Patienten ist Daptomycin nicht als 2-minütige Injektion anzuwenden. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 7 bis 17 Jahren ist Daptomycin über einen Zeitraum von 30 Minuten zu infundieren. Bei pädiatrischen Patienten unter 7 Jahren, bei denen eine Dosis von 9 – 12 mg/kg angewendet wird, ist Daptomycin über einen Zeitraum von 60 Minuten zu infundieren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Zubereitung der Infusionslösung erfordert einen zusätzlichen Verdünnungsschritt, wie unten beschrieben.

Daptomycin Accord Healthcare als 30- oder 60-minütige intravenöse Infusion

Es dauert ungefähr 3 Minuten, bis das Lyophilisat gelöst ist. Das vollständig rekonstituierte Produkt sieht klar aus und kann wenige kleine Bläschen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche aufweisen.

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine Konzentration von 50 mg/ml wird durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) erreicht.

Bitte halten Sie sich bei der Zubereitung von Daptomycin Accord Healthcare für eine intravenöse Infusion an folgende Anleitung:

Lyophilisiertes Daptomycin Accord Healthcare ist während der gesamten Zubereitung mittels aseptischer Technik zu rekonstituieren oder zu verdünnen.

Rekonstitution:

1. Den Schnappdeckel aus Polypropylen entfernen, um den zentralen Bereich des Gummistopfens freizulegen. Die Oberseite des Gummistopfens mit einem mit Alkohol getränkten Tupfer oder einer antiseptischen Lösung abwischen und trocknen lassen. Nach dem Reinigen den Gummistopfen nicht berühren oder mit irgendeiner anderen Oberfläche in Kontakt bringen. 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in eine Spritze unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser oder eines nadelfreien Systems aufziehen, dann langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren und dabei die Nadel gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
2. Die Durchstechflasche dabei nach dem Rotationsprinzip sanft drehen, um eine vollständige Benetzung des Produkts sicherzustellen. Anschließend 3 Minuten stehen lassen.
3. Zum Schluss die Durchstechflasche einige Minuten mit kreisenden Bewegungen sanft schwenken/wirbeln, bis sich eine klare rekonstituierte Lösung ergibt. Starkes Schütteln/heftige Bewegungen vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen.
4. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung sorgfältig in Augenschein zu nehmen, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig in Lösung gegangen ist und keinerlei Partikel

vorhanden sind. Die Farbe von rekonstituierten Daptomycin Accord Healthcare-Lösungen kann von blassgelb bis hellbraun reichen.

5. Die rekonstituierte Lösung ist dann mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) weiter zu verdünnen (übliches Volumen 50 ml).

Verdünnung:

1. Die rekonstituierte Lösung (50 mg Daptomycin/ml) unter Verwendung einer neuen, sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser langsam aus der Durchstechflasche entnehmen, indem Sie die Durchstechflasche umdrehen, sodass die Lösung zum Stopfen hin läuft. Verwenden Sie eine Spritze und stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin umgedreht, und positionieren Sie die Spitze der Nadel ganz am Boden der Lösung in der Durchstechflasche, während Sie die Lösung in die Spritze aufziehen. Ziehen Sie den Kolben ganz bis ans Ende der Spritze zurück, um die erforderliche Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche zu entnehmen, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen.
2. Entfernen Sie Luft, größere Blasen und überschüssige Lösung, um die erforderliche Dosis zu erhalten.
3. Überführen Sie die erforderliche rekonstituierte Dosis in 50 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %).
4. Die rekonstituierte und verdünnte Lösung soll dann über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten intravenös infundiert werden, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Daptomycin Accord Healthcare 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine Konzentration von 50 mg/ml wird durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) erreicht.

Bitte halten Sie sich bei der Zubereitung von Daptomycin Accord Healthcare für eine intravenöse Infusion an folgende Anleitung:

Lyophilisiertes Daptomycin Accord Healthcare ist während der gesamten Zubereitung mittels aseptischer Technik zu rekonstituieren oder zu verdünnen.

Rekonstitution:

1. Den Schnappdeckel aus Polypropylen entfernen, um den zentralen Bereich des Gummistopfens freizulegen. Die Oberseite des Gummistopfens mit einem mit Alkohol getränkten Tupfer oder einer antiseptischen Lösung abwischen und trocknen lassen. Nach dem Reinigen den Gummistopfen nicht berühren oder mit irgendeiner anderen Oberfläche in Kontakt bringen. 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in eine Spritze unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser oder eines nadelfreien Systems aufziehen, dann langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren und dabei die Nadel gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
2. Die Durchstechflasche dabei nach dem Rotationsprinzip sanft drehen, um eine vollständige Benetzung des Produkts sicherzustellen. Anschließend 3 Minuten stehen lassen.
3. Zum Schluss die Durchstechflasche einige Minuten mit kreisenden Bewegungen sanft schwenken/wirbeln, bis sich eine klare rekonstituierte Lösung ergibt. Starkes Schütteln/heftige Bewegungen vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen.
4. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung sorgfältig in Augenschein zu nehmen, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig in Lösung gegangen ist und keinerlei Partikel vorhanden sind. Die Farbe von rekonstituierten Daptomycin Accord Healthcare-Lösungen kann von blassgelb bis hellbraun reichen.
5. Die rekonstituierte Lösung ist dann mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) weiter zu verdünnen (übliches Volumen 50 ml).

Verdünnung:

1. Die rekonstituierte Lösung (50 mg Daptomycin/ml) unter Verwendung einer neuen, sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser langsam aus der Durchstechflasche entnehmen, indem Sie die Durchstechflasche umdrehen, sodass die Lösung zum Stopfen hinläuft. Verwenden Sie eine Spritze und stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin umgedreht, und positionieren Sie die Spitze der Nadel ganz am Boden der Lösung in der Durchstechflasche, während Sie die Lösung in die Spritze aufziehen. Ziehen Sie den Kolben ganz bis ans Ende der Spritze zurück, um die erforderliche Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche zu entnehmen, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen.
2. Entfernen Sie Luft, größere Blasen und überschüssige Lösung, um die erforderliche Dosis zu erhalten.
3. Überführen Sie die erforderliche rekonstituierte Dosis in 50 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %).
4. Die rekonstituierte und verdünnte Lösung soll dann über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten intravenös infundiert werden, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Folgende Substanzen haben sich bei Zugabe zu Daptomycin Accord Healthcare-haltigen Infusionslösungen als kompatibel erwiesen: Aztreonam, Ceftazidim, Ceftriaxon, Gentamicin, Fluconazol, Levofloxacin, Dopamin, Heparin und Lidocain.

Daptomycin Accord Healthcare als 2-minütige intravenöse Injektion (nur bei erwachsenen Patienten)

Für die Rekonstitution von Daptomycin Accord Healthcare zur intravenösen Injektion darf kein Wasser verwendet werden. Daptomycin Accord Healthcare darf nur mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert werden.

Es dauert ungefähr 3 Minuten, bis das Lyophilisat gelöst ist. Das vollständig rekonstituierte Produkt sieht klar aus und kann wenige kleine Bläschen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche aufweisen.

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine Konzentration von 50 mg/ml wird durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) erreicht.

Bitte halten Sie sich bei der Zubereitung von Daptomycin Accord Healthcare für eine intravenöse Injektion an folgende Anleitung:

Lyophilisiertes Daptomycin Accord Healthcare ist während der gesamten Zubereitung mittels aseptischer Technik zu rekonstituieren.

1. Den Schnapdeckel aus Polypropylen entfernen, um den zentralen Bereich des Gummistopfens freizulegen. Die Oberseite des Gummistopfens mit einem mit Alkohol getränkten Tupfer oder einer antiseptischen Lösung abwischen und trocknen lassen. Nach dem Reinigen den Gummistopfen nicht berühren oder mit irgendeiner anderen Oberfläche in Kontakt bringen. 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in eine Spritze unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser oder eines nadelfreien Systems aufziehen, dann langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren und dabei die Nadel gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
2. Die Durchstechflasche dabei nach dem Rotationsprinzip sanft drehen, um eine vollständige Benetzung des Produkts sicherzustellen. Anschließend 3 Minuten stehen lassen.
3. Zum Schluss die Durchstechflasche einige Minuten mit kreisenden Bewegungen sanft schwenken/wirbeln, bis sich eine klare rekonstituierte Lösung ergibt. Starkes Schütteln/heftige Bewegungen vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen.
4. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung sorgfältig in Augenschein zu nehmen, um

sicherzustellen, dass das Produkt vollständig in Lösung gegangen ist und keinerlei Partikel vorhanden sind. Die Farbe von rekonstituierten Daptomycin Accord Healthcare-Lösungen kann von blassgelb bis hellbraun reichen.

5. Die rekonstituierte Flüssigkeit (50 mg Daptomycin/ml) unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser langsam aus der Durchstechflasche entnehmen.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche um, sodass die Lösung zum Stopfen hinläuft. Verwenden Sie eine neue Spritze und stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin umgedreht, und positionieren Sie die Spitze der Nadel ganz am Boden der Lösung in der Durchstechflasche, während Sie die Lösung in die Spritze aufziehen. Ziehen Sie den Kolben ganz bis ans Ende der Spritze zurück, um die Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche vollständig zu entnehmen, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen.
7. Ersetzen Sie die Nadel durch eine neue Nadel zur intravenösen Injektion.
8. Entfernen Sie Luft, größere Blasen und überschüssige Lösung, um die erforderliche Dosis zu erhalten.
9. Die rekonstituierte Lösung soll dann langsam über einen Zeitraum von 2 Minuten intravenös injiziert werden, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Daptomycin Accord Healthcare 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine Konzentration von 50 mg/ml wird durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) erreicht.

Bitte halten Sie sich bei der Zubereitung von Daptomycin Accord Healthcare für eine intravenöse Injektion an folgende Anleitung:

Lyophilisiertes Daptomycin Accord Healthcare ist während der gesamten Zubereitung mittels aseptischer Technik zu rekonstituieren.

1. Den Schnappdeckel aus Polypropylen entfernen, um den zentralen Bereich des Gummistopfens freizulegen. Die Oberseite des Gummistopfens mit einem mit Alkohol getränkten Tupfer oder einer antiseptischen Lösung abwischen und trocknen lassen. Nach dem Reinigen den Gummistopfen nicht berühren oder mit irgendeiner anderen Oberfläche in Kontakt bringen. 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in eine Spritze unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser oder eines nadelfreien Systems aufziehen, dann langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren und dabei die Nadel gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
2. Die Durchstechflasche dabei nach dem Rotationsprinzip sanft drehen, um eine vollständige Benetzung des Produkts sicherzustellen. Anschließend 3 Minuten stehen lassen.
3. Zum Schluss die Durchstechflasche einige Minuten mit kreisenden Bewegungen sanft schwenken/wirbeln, bis sich eine klare rekonstituierte Lösung ergibt. Starkes Schütteln/heftige Bewegungen vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen.
4. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung sorgfältig in Augenschein zu nehmen, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig in Lösung gegangen ist und keinerlei Partikel vorhanden sind. Die Farbe von rekonstituierten Daptomycin Accord Healthcare-Lösungen kann von blassgelb bis hellbraun reichen.
5. Die rekonstituierte Flüssigkeit (50 mg Daptomycin/ml) unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser langsam aus der Durchstechflasche entnehmen.
6. Drehen Sie die Durchstechflasche um, sodass die Lösung zum Stopfen hinläuft. Verwenden Sie eine neue Spritze und stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin umgedreht, und positionieren Sie die Spitze der Nadel ganz am Boden der Lösung in der Durchstechflasche, während Sie die Lösung in die Spritze aufziehen. Ziehen Sie den Kolben ganz bis ans Ende der Spritze zurück, um die Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche vollständig zu entnehmen, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen.

7. Ersetzen Sie die Nadel durch eine neue Nadel zur intravenösen Injektion.
8. Entfernen Sie Luft, größere Blasen und überschüssige Lösung, um die erforderliche Dosis zu erhalten.
9. Die rekonstituierte Lösung soll dann langsam über einen Zeitraum von 2 Minuten intravenös injiziert werden, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Durchstechflaschen mit Daptomycin Accord Healthcare sind zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution zu verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nur klare und praktisch partikelfreie Lösungen verwenden.

pH-Wert nach Rekonstitution: zwischen 6,0 und 7,0.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Daptomycin Accord Healthcare 350 mg: Z.Nr.: 141839
Daptomycin Accord Healthcare 500 mg: Z.Nr.: 141840

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten