

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 350 mg daptomycin.

1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 500 mg daptomycin.

1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Et lysegult til let brunt frysetørret masse eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cubicin er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Voksne og pædiatriske (i alderen 1 til 17 år) patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI).
- Voksne patienter med højresidig infektiøs endocarditis (RIE) som følge af *Staphylococcus aureus*. Beslutningen om at anvende daptomycin bør tage højde for organismens antibakterielle følsomhed og bør være baseret på ekspert-rådgivning. Se pkt. 4.4 og 5.1.
- Voksne og pædiatriske (i alderen 1 til 17 år) patienter med *Staphylococcus aureus* bakteriæmi (SAB). Hos voksne skal anvendelse ved bakteriæmi være associeret med RIE eller med cSSTI, mens anvendelse ved bakteriæmi hos pædiatriske patienter skal være associeret med cSSTI.

Daptomycin er kun aktiv imod grampositive bakterier (se pkt. 5.1). I blandede infektioner, hvor der er mistanke om både gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, bør Cubicin administreres sammen med et eller flere hensigtsmæssige antibakterielle lægemidler.

Officielle retningslinjer angående hensigtsmæssig brug af antibakterielle lægemidler bør tages i betragtning.

4.2 Dosering og administration

Kliniske studier anvendte infusion af daptomycin til patienter over mindst 30 minutter. Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med administration af daptomycin som injektion over 2 minutter. Denne administrationsvej er kun undersøgt i raske frivillige. Ved sammenligning med den samme dosis givet som intravenøs infusion over 30 minutter er der dog ingen klinisk relevant forskel i farmakokinetikken og sikkerhedsprofilen af daptomycin (se pkt. 4.8 og 5.2).

Dosering

Voksne

- cSSTI uden samtidig SAB: Cubicin 4 mg/kg administreres en gang i døgnet i 7-14 dage, eller indtil infektionen er forsvundet (se pkt. 5.1).
- cSSTI med samtidig SAB: Cubicin 6 mg/kg administreres en gang i døgnet. Se nedenfor for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det kan være nødvendigt, at behandlingen varer længere end 14 dage i overensstemmelse med risikoen for komplikationer hos den individuelle patient.
- Kendt eller mistænkt RIE som følge af *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg administreres en gang i døgnet. Se nedenfor for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Varigheden af behandlingen bør være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Cubicin administreres intravenøst i 0,9% natriumchlorid (se pkt. 6.6). Cubicin bør ikke anvendes oftere end en gang dagligt.

Kreatinkinase (CK)-niveauet skal monitoreres ved *baseline* og med regelmæssige mellemrum (mindst en gang om ugen) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Daptomycin elimineres primært via nyrerne.

Da der er begrænset klinisk erfaring (se tabel og fodnoter nedenfor), bør Cubicin kun anvendes til voksne patienter med nedsat nyrefunktion af enhver grad (kreatininclearance < 80 ml/min), når den forventede kliniske fordel opvejer den potentielle risiko. Behandlingsrespons, nyrefunktion og kreatinkinase- (CK) niveau skal monitoreres tæt hos alle patienter med nedsat nyrefunktion uanset grad (se pkt. 4.4 og 5.2). Doseringsregimet for Cubicin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Dosisjustering hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion afhængigt af indikation og kreatininclearance

Indikation	Kreatininclearance	Dosisanbefaling	Kommentarer
cSSTI uden SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg en gang dagligt	Se pkt. 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
RIE eller cSSTI associeret med SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg en gang dagligt	Se pkt. 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
cSSTI = komplicerede hud- og bløddelsinfektioner; SAB = <i>S. aureus</i> bakteriem (1) Sikkerhed og virkning ved justering af dosisintervallet er ikke blevet evalueret i kontrollerede kliniske forsøg, og anbefalingen er baseret på farmakokinetiske studier og modelleringsresultater (se pkt. 4.4 og 5.2). (2) De samme dosisjusteringer, som er baseret på farmakokinetiske data i frivillige, inklusive resultater fra farmakokinetisk modellering, anbefales hos voksne patienter, der får hæmodialyse (HD) eller kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD). Når det er muligt, bør Cubicin administreres på dialysedagene efter afsluttet dialyse (se pkt. 5.2).			

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt med dosisjustering, når Cubicin administreres til patienter, der har let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Hvis Cubicin administreres til sådanne patienter, bør der derfor udvises forsigtighed.

Ældre patienter

De anbefalede doseringer bør anvendes hos ældre patienter, medmindre der foreligger svært nedsat nyrefunktion (se ovenfor og pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)

De anbefalede doseringsregimer for pædiatriske patienter baseret på alder og indikation er vist nedenfor.

Aldersgruppe	Indikation			
	cSSTI uden SAB		cSSTI associeret med SAB	
	Doseringsregime	Behandlings-varighed	Doseringsregime	Behandlings-varighed
12 til 17 år	5 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter	Op til 14 dage	7 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter	(1)
7 til 11 år	7 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter		9 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter	
2 til 6 år	9 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter		12 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter	
1 til < 2 år	10 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter		12 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter	
cSSTI = komplicerede hud- og bløddelsinfektioner; SAB = <i>S. aureus</i> bakteræmi; (1) Minimumsvarighed af behandling med Cubicin for SAB hos pædiatriske patienter skal være i overensstemmelse med den opfattede risiko for komplikationer hos den enkelte patient. Det kan være nødvendigt, at behandlingen med Cubicin varer længere end 14 dage i overensstemmelse med den opfattede risiko for komplikationer hos den enkelte patient. I SAB-studiet med pædiatriske patienter var den gennemsnitlige varighed af intravenøst Cubicin 12 dage med et interval på 1 til 44 dage. Varigheden af behandlingen skal være i overensstemmelse med tilgængelige officielle anbefalinger.				

Cubicin administreres intravenøst i 0,9% natriumchlorid (se pkt. 6.6). Cubicin bør ikke anvendes oftere end en gang dagligt.

Kreatinkinase skal måles ved *baseline* og med regelmæssige intervaller (mindst en gang ugentligt) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Cubicin bør ikke gives til børn under et år på grund af risiko for potentielle virkninger på det muskulære system, det neuromuskulære system og/eller nervesystemerne (det perifere og/eller centrale), som blev observeret hos neonatale hunde (se pkt. 5.3).

Administration

Hos voksne indgives Cubicin som intravenøs infusion (se pkt. 6.6) over 30 minutter eller som intravenøs injektion (se pkt. 6.6) over 2 minutter.

Hos pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år indgives Cubicin som intravenøs infusion over 30 minutter (se pkt. 6.6). Hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 6 år indgives Cubicin som intravenøs infusion over 60 minutter (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Hvis et infektionsfokus udover CSSTI eller RIE identificeres efter initieringen af Cubicin-behandling, bør det overvejes om der skal startes alternativ antibakteriel behandling, som har vist effekt i behandlingen af den specifikke tilstedeværende type infektion(er).

Anafylaksi/overfølsomhedsreaktioner

Anafylaksi/overfølsomhedsreaktioner ved brug af Cubicin har været rapporteret. Hvis en allergisk reaktion over for Cubicin opstår, skal behandlingen med Cubicin seponeres og passende behandling initieres.

Pneumoni

Kliniske studier har vist, at Cubicin ikke har effekt på pneumoni. Cubicin er derfor ikke indiceret til behandling af pneumoni.

RIE som følge af *Staphylococcus aureus*

Klinisk data om anvendelsen af Cubicin til behandling af RIE som følge af *Staphylococcus aureus* er begrænset til 19 voksne patienter (se ”Klinisk virkning hos voksne” i pkt. 5.1). Cubicins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med højresidig infektiøs endocarditis (RIE) som følge af *Staphylococcus aureus* er ikke klarlagt.

Hos patienter med protesiske hjerteklapinfektioner eller venstresidigt infektiøs endocarditis som følge af *Staphylococcus aureus* er effekten af Cubicin ikke blevet vist.

Dybt-siddende infektioner

Patienter med dybt-siddende infektioner bør få foretaget ethvert nødvendigt kirurgisk indgreb (f.eks. oprensning, fjernelse af proteser, kirurgisk udskiftning af hjerteklappen) uden forsinkelse.

Enterokok-infektioner

Der er utilstrækkeligt bevis for at kunne drage konklusioner vedrørende Cubicins mulige kliniske effekt over for infektioner forårsaget af enterokokker, inklusive *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. Desuden er der ikke blevet fastlagt nogen dosisregimer for daptomycin, som vil være passende til behandlingen af enterokok-infektioner med eller uden bakteriæmi. Der er blevet rapporteret om manglende effekt i daptomycin-behandlingen af enterokok-infektioner, der hovedsageligt er ledsaget af bakteriæmi. I nogle tilfælde har manglende effekt af behandlingen været forbundet med selektion af organismer med nedsat følsomhed eller direkte resistens over for daptomycin (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Brug af antibakterielle midler kan forårsage overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis der opstår en superinfektion, skal der træffes passende foranstaltninger.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret under brugen af Cubicin (se pkt. 4.8). Hvis CDAD er under mistanke eller allerede er bekræftet, kan det være nødvendigt at seponere behandlingen med Cubicin og iværksætte passende kliniske tiltag.

Interaktioner mellem lægemiddel og laboratorietest

Falsk forlængelse af protrombintid (PT) og forøgelse af international normalised ratio (INR) er blevet observeret, når visse rekombinante tromboplastinreagenser er anvendt til analysen (se pkt. 4.5).

Kreatinkinase og myopati

Der er blevet rapporteret forøget kreatinkinase i plasma (CK; MM-isoenzymer) associeret med muskelsmerter og/eller -svaghed og om tilfælde af myositis, myoglobinæmi og rabdomyolyse under behandlingen med Cubicin (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.3). I kliniske studier forekom markante stigninger i plasma-CK til > 5 x den øvre grænse for normalværdi (*Upper Limit of Normal*, ULN) uden muskelsymptomer hyppigere hos patienter, der blev behandlet med Cubicin, (1,9%) end hos dem, der blev behandlet med sammenligningspræparater (0,5%). Følgende anbefales derfor:

- Plasma-CK bør måles ved baseline og i regelmæssige intervaller (mindst en gang om ugen) under hele behandlingen hos alle patienter.
- CK bør måles hyppigere (f.eks. hver 2.-3. dag i minimum de første to uger af behandlingen) hos patienter, som har øget risiko for at udvikle myopati, f.eks. patienter med alle grader af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min; se pkt. 4.2), inklusive patienter i hæmodialyse eller CAPD, og patienter som bruger andre lægemidler, der vides at være forbundet med myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehæmmere, fibrater og ciclosporin).
- Det kan ikke udelukkes, at patienter, hvis CK-værdi overstiger 5 gange den øvre grænse for normalværdi ved baseline, kan have større risiko for yderligere stigninger under behandlingen med daptomycin. Dette bør tages i betragtning, når behandling med daptomycin initieres, og sådanne patienter bør overvåges mere end en gang om ugen, hvis daptomycin administreres.
- Cubicin bør ikke administreres til patienter, som tager andre lægemidler associeret med myopati, medmindre fordelene for patienten anses for at opveje risikoen.
- Patienterne bør undersøges regelmæssigt under behandlingen for alle tegn og symptomer, der kan tyde på myopati.
- Alle patienter, der udvikler uforklarlige muskelsmerter, -ømhed, -svaghed eller -kramper bør have overvåget CK-værdierne hver anden dag. Cubicin bør seponeres, hvis der foreligger uforklarlige muskelsymptomer, og CK-værdien bliver større end 5 gange den øvre grænse for normalværdi.

Perifer neuropati

Patienter, som udvikler tegn eller symptomer, der kan tyde på perifer neuropati under behandlingen med Cubicin, bør undersøges, og seponering af daptomycin bør tages i betragtning. (se pkt. 4.8 og 5.3).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter under 1 år bør ikke behandles med Cubicin på grund af den potentielle risiko for virkninger på det muskulære system, det neuromuskulære system og/eller nervesystemerne (det perifere og/eller centrale), der blev observeret hos neonatale hunde (se pkt. 5.3).

Eosinofil pneumoni

Der er rapporteret om eosinofil pneumoni hos patienter i behandling med Cubicin (se pkt. 4.8). I de fleste rapporterede tilfælde associeret med Cubicin udviklede patienterne feber, dyspnø med hypoksisk respirationsinsufficiens og diffuse lungeinfiltrater eller organiserende pneumoni. De fleste tilfælde opstod efter mere end 2 ugers behandling med Cubicin og blev bedret, når Cubicin blev seponeret og steroidbehandling påbegyndt. Der er blevet rapporteret om tilbagefald af eosinofil pneumoni ved reeksponering. Patienter, som udvikler disse tegn og symptomer under behandling med Cubicin, skal øjeblikkeligt have foretaget en klinisk vurdering, inkluderende bronkoalveolær udskylning, hvis det skønnes relevant, for at udelukke andre årsager (f.eks. bakterieinfektion, svampeinfektion, parasitter, andre lægemidler). Cubicin skal straks seponeres, og behandling med systemiske steroider skal påbegyndes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs) med daptomycin (se pkt. 4.8) herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og vesikulobulløst udslæt med eller uden påvirkning af slimhinderne (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), som kan være livstruende eller dødelige. Ved ordination bør patienterne informeres om tegn og symptomer på svære hudreaktioner og monitoreres tæt. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal Cubicin straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har fået en svær kutan bivirkning ved anvendelse af daptomycin, må behandling med daptomycin ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Tubulointerstitiel nefritis

Der er efter markedsføring rapporteret om tubulointerstitiel nefritis (TIN) med daptomycin. Patienter, som får feber, udslæt, eosinofili og/eller ny eller forværret nedsat nyrefunktion, mens de er i behandling med Cubicin, skal have foretaget en klinisk vurdering. Hvis der er mistanke om TIN, skal Cubicin seponeres omgående, og passende behandling initieres og/eller passende forholdsregler tages.

Nedsat nyrefunktion

Der er blevet rapporteret om nedsat nyrefunktion under behandling med Cubicin. Svært nedsat nyrefunktion kan i sig selv prædisponere for øgede daptomycinniveauer, som kan øge risikoen for, at der udvikles myopati (se ovenfor).

Justering af Cubicins dosisinterval er nødvendig hos voksne patienter, hvis kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhed og virkning ved justering af dosisintervallet er ikke evalueret i kontrollerede kliniske forsøg, og anbefalingen er hovedsageligt baseret på data fra farmakokinetisk modellering. Cubicin bør kun administreres til sådanne patienter, hvis det forventes, at den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko.

Der bør udvises forsigtighed, når Cubicin administreres til patienter, som allerede har en vis grad af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min), før behandlingen med Cubicin indledes. Regelmæssig overvågning af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 5.2).

Derudover tilrådes regelmæssig overvågning af nyrefunktionen ved samtidig administration af potentielt nefrotoksiske lægemidler, uanset hvordan patientens allerede eksisterende nyrefunktion er (se pkt. 4.5).

Doseringsregimet for Cubicin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Adipositas

Hos adipøse patienter med BMI (*Body Mass Index*) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min, var daptomycins AUC_{0-∞} signifikant forøget (middelværdi 42% højere) sammenlignet med ikke-adipøse matchede kontroller. Der er kun begrænsede data om sikkerhed og virkning af daptomycin hos meget adipøse patienter, og derfor tilrådes forsigtighed. Der er dog p.t. intet der tyder på, at en dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 5.2).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Daptomycin undergår ringe eller ingen cytokrom-P450 (CYP450)-medieret metabolisme. Det er ikke sandsynligt, at daptomycin vil hæmme eller inducere metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af P450-systemet.

Der er udført interaktionsstudier med Cubicin og aztreonam, tobramycin, warfarin og probenecid. Daptomycin havde ingen effekt på farmakokinetikken af warfarin og probenecid, og disse lægemidler

havde heller ingen effekt på farmakokinetikken af daptomycin. Farmakokinetikken af daptomycin blev ikke signifikant ændret af aztreonam.

Selvom der blev observeret små ændringer i farmakokinetikken af daptomycin og tobramycin ved samtidig intravenøs infusion over 30 minutter (Cubicin i en dosis på 2 mg/kg), var ændringerne ikke statistisk signifikante. Interaktionen mellem daptomycin og tobramycin med en godkendt dosis Cubicin er ukendt. Forsigtighed er påkrævet, når Cubicin administreres i kombination med tobramycin.

Erfaringerne med samtidig brug af Cubicin og warfarin er begrænsede. Studier med Cubicin og antikoagulation udover warfarin er ikke udført. Hos patienter, der behandles med Cubicin og warfarin, bør den antikoagulerende aktivitet monitoreres i adskillige dage, efter behandling med Cubicin er initieret.

Der er kun begrænset erfaring med samtidig administration af daptomycin og andre lægemidler, som kan udløse myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehæmmere). Der opstod dog nogle tilfælde med markante stigninger i CK-værdier og tilfælde med rhabdomyolyse hos voksne patienter, som indtog et sådant lægemiddel samtidig med Cubicin. Det anbefales, at andre lægemidler, der associeres med myopati, seponeres midlertidigt under behandlingen med Cubicin, hvis det er muligt, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risikoen. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør CK-værdier måles regelmæssigt mere end en gang om ugen, og patienterne bør overvåges tæt for ethvert tegn eller symptom, som kan tyde på myopati. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3.

Daptomycin elimineres primært ved renal filtration, og derfor kan plasmaniveauer være forhøjede ved samtidig administration af lægemidler, som reducerer renal filtration (f.eks. NSAID'er og COX-2 hæmmere). Derudover er der en potentiel mulighed for, at der opstår en farmakodynamisk interaktion ved samtidig administration pga. additiv renal effekt. Der rådes derfor til forsigtighed, når daptomycin administreres samtidig med ethvert andet lægemiddel, som er kendt for at reducere den renale filtration.

Under overvågningen efter markedsføring er der blevet rapporteret tilfælde med interferens mellem daptomycin og særlige reagenser, som bruges i visse analyser af protombintid/international normalised ratio (PT/INR). Denne interferens førte til en falsk forlængelse af PT og øget INR. Hvis der fremkommer uforklarlige abnormaliteter af PT/INR hos patienter, der behandles med daptomycin, bør en mulig *in vitro*-interaktion med laboratorieundersøgelsen tages i betragtning. Muligheden for fejlagtige resultater kan minimeres ved at tage prøverne til PT- eller INR-analysen nær tidspunktet for laveste daptomycin-plasmakonzentration (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om daptomycin under graviditet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Cubicin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, dvs. kun hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko.

Amning

I et enkelt humant studie blev Cubicin administreret intravenøst dagligt i 28 dage til en ammende mor i en dosis på 500 mg/dag, og prøver af patientens mælk blev samlet over en 24-timers periode på dag 27. Den højeste målte koncentration af daptomycin i mælken var 0,045 mikrogram/ml, hvilket er en lav koncentration. Indtil yderligere erfaring er opnået, skal amning ophøre, når Cubicin administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data på fertilitet for daptomycin. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På basis af rapporterede bivirkninger, kan det antages at Cubicin ikke har indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier er 2.011 voksne forsøgspersoner blevet behandlet med Cubicin. I disse studier fik 1.221 forsøgspersoner en daglig dosis på 4 mg/kg, heraf var 1.108 patienter og 113 var raske frivillige. 460 forsøgspersoner fik en daglig dosis på 6 mg/kg, heraf var 304 patienter og 156 raske frivillige. I pædiatriske studier fik 372 patienter Cubicin, heraf fik 61 en enkeltdosis og 311 fik et terapeutisk regime for cSSTI eller SAB (daglige doser lå i intervallet 4 mg/kg til 12 mg/kg). Bivirkninger (dvs. af investigator antaget at være muligvis, sandsynligvis eller definitivt relateret til lægemidlet) blev rapporteret med sammenlignelige frekvenser for Cubicin og komparative regimer.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (almindelig hyppighed ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)) er: Svampeinfektioner, urinvejsinfektion, candida-infektion, anæmi, angst, insomni, svimmelhed, hovedpine, hypertension, hypotension, gastrointestinale og abdominale smerter, kvalme, opkastning, obstipation, diarré, flatulens, oppustethed og distension, unormale leverfunktionstest (øget alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og basisk fosfatase (ALP)), udslæt, pruritus, ekstremitetssmerter, forhøjet serumkreatinkinase (CK), reaktioner ved infusionsstedet, pyreksi, asteni.

Mindre hyppigt rapporterede, men alvorligere bivirkninger omfatter overfølsomhedsreaktioner, eosinofil pneumoni (lejlighedsvis i form af organiserende pneumoni), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem og rabdomyolyse.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev rapporteret under behandlingen og under follow-up. Hyppigheden svarer til meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier og post-marketing rapporter

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Svampeinfektioner, urinvejsinfektion, candida-infektion Fungæmi <i>Clostridioides difficile</i> -associeret diarré**
Blod og lymfesystem	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i> <i>Sjælden:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Anæmi Trombocytæmi, eosinofili, forhøjet international normalised ratio (INR), leukocytose Forlænget protrombintid (PT) Trombocytopeni
Immunsystemet	<i>Ikke kendt*:</i>	Overfølsomhed** manifesteret ved isolerede spontane rapporter inklusive, men ikke begrænset til angioødem, pulmonal eosinofili, fornemmelsen af hævelse i mund og svælg, anafylaksi**, infusionsreaktioner inklusive følgende symptomer: takykardi, hvæsende vejrtrækning, pyreksi, stivhed, systemiske hedeture, vertigo, synkope og metalsmag
Metabolisme og ernæring	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat appetit, hyperglykæmi, forstyrrelse i elektrolytbalancen
Psykiske forstyrrelser	<i>Almindelig:</i>	Angst, insomni
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Svimmelhed, hovedpine Paræstesier, smagsforstyrrelser, tremor, øjenirritation Perifer neuropati**
Øre og labyrint	<i>Ikke almindelig:</i>	Vertigo
Hjerte	<i>Ikke almindelig:</i>	Supraventrikulær takykardi, ekstrasystole
Vaskulære sygdomme	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Hypertension, hypotension Hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke kendt*:</i>	Eosinofil pneumoni ¹ **, hoste
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i>	Gastrointestinale og abdominale smerter, kvalme, opkastning, obstipation, diarré, flatulens, oppustethed og udspiling Dyspepsi, glossitis
Lever og galdeveje	<i>Almindelig:</i> <i>Sjælden:</i>	Unormale leverfunktionstest ² (øget alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og basisk fosfatase (ALP)) Gulsot
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> <i>Ikke almindelig:</i> <i>Ikke kendt*:</i>	Udslæt, pruritus Urticaria Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, vesikulobulløst udslæt med eller uden påvirkning af slimhinderne (SJS eller TEN)**

Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Almindelig:</i>	Ekstremitetssmerter, forhøjet serumkreatinkinase (CK) ²
	<i>Ikke almindelig:</i>	Myositis, forhøjet myoglobin, muskelsvaghed, muskelsmerter, artralgi, forhøjet serum-laktatdehydrogenase (LDH), muskelkramper
	<i>Ikke kendt*:</i>	Rabdomyolyse ^{3**}
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat nyrefunktion, inklusive nyresvigt og nyreinsufficiens, øget serum-kreatinin
	<i>Ikke kendt*:</i>	Tubulointerstitiel nefritis (TIN)**
Det reproduktive system og mammae	<i>Ikke almindelig:</i>	Vaginitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i>	Reaktioner ved infusionsstedet, pyreksi, asteni
	<i>Ikke almindelig:</i>	Træthed, smerter

* Baseret på post-marketing rapporter. Eftersom disse reaktioner er indrapporteret frivilligt fra en population af ubestemt størrelse, er det ikke muligt at estimere en pålidelig hyppighed; den er derfor kategoriseret som ikke kendt.

** Se pkt. 4.4.

¹ Den præcise hyppighed af eosinofil pneumoni associeret med daptomycin er ukendt på nuværende tidspunkt; antallet af spontane indrapporteringer er meget lavt (< 1/10.000).

² I nogle tilfælde med myopati med forhøjede CK-værdier og muskelsymptomer havde patienterne ligeledes forhøjede aminotransferaser. Disse forhøjede aminotransferaser blev formodet at være relateret til effekten på skeletmuskulaturen. Størstedelen af de forhøjede aminotransferaser havde en toksicitetsgrad på 1-3 og forsvandt efter seponering af behandlingen.

³ Når klinisk information omkring patienterne var tilgængelig til at foretage en bedømmelse, kunne det ses, at omkring 50% af tilfældene opstod hos patienter med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der var i samtidig behandling med lægemidler, der er kendt for at forårsage rabdomyolyse.

Sikkerhedsdata for administration af daptomycin som 2 minutters intravenøs injektion stammer fra to farmakokinetikstudier i raske voksne frivillige. Resultaterne fra disse studier viste, at begge metoder til administration af daptomycin, 2 minutters intravenøs injektion og 30 minutters intravenøs infusion, havde sammenlignelig sikkerheds- og tolerabilitetsprofil. Der var ingen relevant forskel i lokal tolerabilitet eller i type og frekvens af bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering, tilrådes understøttende behandling. Daptomycin fjernes langsomt fra kroppen ved hæmodialyse (ca. 15% af den administrerede dosis fjernes i løbet af 4 timer) eller ved peritonealdialyse (ca. 11% af den administrerede dosis fjernes i løbet af 48 timer).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, Andre Antibakterielle, ATC-kode: J01XX09

Virkningsmekanisme

Daptomycin er et naturligt cyklisk lipopeptid, som kun er aktiv imod grampositive bakterier.

Virkemekanismen involverer binding (under tilstedeværelse af kalciumioner) til bakteriemembraner på celler både i vækst- og i stationærfase, hvilket forårsager en depolarisering og fører til hurtig hæmning af protein, DNA, og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriel celledød med kun ubetydelig cellelysis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Daptomycin udviser hurtig, koncentrationsafhængig bakteriedræbende aktivitet mod grampositive organismer i *in vitro* og *in vivo* dyremodeller. I dyreforsøg korrelerer AUC/MIC og C_{max}/MIC med virkning og forudsagt bakteriedrab *in vivo* ved enkeltdoser, der er ækvivalente til humane voksendoser på 4 mg/kg og 6 mg/kg en gang dagligt.

Resistensmekanisme

Der er rapporteret om stammer med nedsat følsomhed over for daptomycin specielt under behandlingen af patienter med infektioner, der er vanskelige at behandle, og/eller efter administration i forlængede perioder. Der er i særdeleshed blevet rapporteret om manglende effekt af behandling hos patienter, der er inficeret med *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inklusive patienter med bakteræmi, som er forbundet med valget af organismer med nedsat modtagelighed eller direkte resistens over for daptomycin under behandling.

Mekanismen/mekanismerne for daptomycinresistens er ikke fuldstændig kendt.

Følsomhedsgrenser

Mindste hæmmede koncentration (MIC), følsomhedsgrenser, fastlagt af EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) for stafylokokker og streptokokker (undtagen *S. pneumoniae*) er: følsom ≤ 1 mg/l og resistent > 1 mg/l.

Følsomhed

Resistensprævalensen kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter og lokal information om resistens er ønskelig, især når svære infektioner behandles. Ekspertvejledning bør indhentes, hvis den lokale resistensprævalens er af en sådan beskaffenhed, at der må stilles spørgsmål ved virkestoffets nytte i det mindste i nogle af infektionstyperne.

Sædvanligvis følsomme arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Coagulase negative stafylokokker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gruppe G streptokokker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Naturligt resistente organismer
Gramnegative organismer

* betegner arter, hvor aktivitet anses for at være påvist på tilfredsstillende måde i kliniske studier.

Klinisk virkning hos voksne

I to kliniske studier med voksne med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner opfyldte 36% af patienterne behandlet med Cubicin kriteriet for systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS). Den mest almindelige infektion, der blev behandlet, var sårinfektion (38% af patienterne), mens 21% havde store abscesser. Disse begrænsninger i patientpopulationerne bør tages i betragtning, når der træffes afgørelse om brug af Cubicin.

I et randomiseret, kontrolleret, åbent studie med 235 voksne patienter med *Staphylococcus aureus* bakteriæmi (dvs. mindst en positiv blodkultur af *Staphylococcus aureus* før modtagelsen af første dosis), opfyldte 19 ud af 120 patienter behandlet med Cubicin kriteriet for RIE. Af disse 19 patienter var 11 inficerede med methicillin-følsom og 8 med methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*. Succesraten for RIE-patienterne er vist i nedenstående tabel.

Population	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	Forskel i succesrate (95% KI)
ITT- (intention to treat) Population			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
PP- (per protocol) Population			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Fejlslagen behandling på grund af vedvarende eller tilbagevendende *Staphylococcus aureus* infektioner blev set hos 19/120 (15,8%) af patienterne, der blev behandlet med Cubicin, 9/53 (16,7%) af patienterne, der blev behandlet med vancomycin og 2/62 (3,2%) af patienterne, der blev behandlet med anti-staphylococcus semi-syntetisk penicillin. Blandt disse fejlslagne behandlinger var 6 Cubicin-behandlede patienter og 1 vancomycin-behandlet patient inficeret med *Staphylococcus aureus*, som udviklede tiltagende MICer på eller efter behandling (se "Resistensmekanisme" ovenfor). De fleste patienter, hvor behandlingen slog fejl på grund af vedvarende eller tilbagevendende *Staphylococcus aureus* infektioner, havde dybtsiddende infektion og fik ikke det nødvendige kirurgiske indgreb.

Klinisk virkning hos pædiatriske patienter

Daptomycins sikkerhed og virkning blev evalueret hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år med cSSTI forårsaget af grampositive patogener (studie DAP-PEDS-07-03). Patienterne blev opdelt og inkluderet i veldefinerede aldersgrupper og fik en aldersafhængig dosis en gang om dagen i op til 14 dage:

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

Det primære mål med studie DAP-PEDS-07-03 var at vurdere sikkerheden af behandlingen. Det sekundære mål inkluderede en vurdering af virkningen af aldersrelaterede intravenøse doser af daptomycin sammenlignet med standardbehandling. Vigtige virkningsendepunkter var det sponsor-definerede kliniske udfald af *test-of-cure* (TOC), som blev defineret af en blindet medicinsk direktør. I alt blev 389 patienter behandlet i studiet, 256 patienter fik daptomycin, og 133 patienter fik standardbehandling. I alle populationer var de kliniske succesrater sammenlignelige mellem daptomycin-armen og SOC-armen, hvilket understøtter den primære virkningsanalyse i ITT-populationen.

Oversigt over klinisk udfald bedømt ved sponsordefineret TOC.

Klinisk succes hos pædiatriske patienter med cSSTI			
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% forskel
<i>Intent-to-treat</i>	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Modificeret <i>intent-to-treat</i>	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Klinisk evaluerbar	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Mikrobiologisk evaluerbar (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Den samlede terapeutiske responsrate var sammenlignelig i daptomycin-armen og SOC-armen for infektioner forårsaget af MRSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (se nedenstående tabel; ME-populationer); responsraterne var > 94% for begge behandlingsarme for disse almindelige patogener.

Oversigt over samlet terapeutisk respons i henhold til type af *baseline*-patogen (ME-population):

Patogen	Samlet succesrate ^a hos pædiatriske patienter med cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Methicillin-modtagelig <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Patienter, som opnår klinisk succes (klinisk respons "helbredt" eller "forbedret") og mikrobiologisk succes (niveau af patogen "udryddet" eller "formodet udryddet") er klassificeret som overordnet terapeutisk succes.

Daptomycins sikkerhed og virkning blev evalueret hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år (studie DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriæmi forårsaget af *Staphylococcus aureus*. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til følgende aldersgrupper og fik en aldersafhængig dosis en gang om dagen i op til 42 dage:

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

Det primære mål med studie DAP-PEDBAC-11-02 var at vurdere sikkerheden af intravenøst daptomycin *versus* SOC-antibiotika. Sekundære mål inkluderede: Klinisk udfald baseret på den blindede evaluators vurdering af klinisk respons (succes [helbredelse, forbedret], *failure* eller ikke-evaluerbar) ved TOC-besøget; og mikrobiologisk respons (succes, *failure* eller ikke-evaluerbar) baseret på vurdering af infektiøst patogen ved *baseline* i TOC.

I alt blev 81 forsøgspersoner behandlet i studiet, inklusive 55 forsøgspersoner, som fik daptomycin og 26 forsøgspersoner, som fik standardbehandling. Der blev ikke indrulleret patienter i alderen 1 til <2 år i studiet. I alle populationer var de kliniske succesrater sammenlignelige i daptomycin-armen *versus* SOC-armen.

Oversigt over klinisk udfald bedømt af blindet evaluator ved TOC:

	Klinisk succes hos pædiatriske patienter med SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% forskel
Modificeret <i>intent-to-treat</i> (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Mikrobiologisk modificeret <i>intent-to-treat</i> (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Klinisk evaluerbar (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Det mikrobiologiske udfald af TOC for daptomycin-armen og SOC-armen for infektioner, der er forårsaget af MRSA og MSSA, er vist i tabellen nedenfor (mMITT-population).

Patogen	Mikrobiologisk succesrate hos pædiatriske patienter med SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Methicillin-modtagelig <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Daptomycins farmakokinetik er generelt lineær og uafhængig af tid ved doser på 4 til 12 mg/kg administreret en gang dagligt som intravenøs infusion over 30 minutter i op til 14 dage i raske voksne frivillige. *Steady state*-koncentrationer opnås ved den tredje daglige dosis.

Administration af daptomycin som en 2 minutters intravenøs injektion viste også dosis-proportionel farmakokinetik i det godkendte doseringsinterval på 4 til 6 mg/kg. Sammenlignelig eksponering (AUC og C_{max}) blev vist i raske voksne frivillige efter administration af daptomycin som 30 minutters infusion eller som 2 minutters intravenøs injektion.

Dyreforsøg viste, at daptomycin ikke absorberes i nogen særlig udstrækning efter oral administration.

Fordeling

Daptomycins fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske, voksne personer var ca. 0,1 l/kg og var uafhængig af dosis. Vævsdistributionsforsøg i rotter viste, at daptomycin kun synes at penetrere blod-hjernebarrieren og placentabarrieren minimalt efter enkelt- og multiple doser.

Daptomycin bindes på en koncentrationsuafhængig måde, reversibelt til humane plasmaproteiner. Hos voksne frivillige og hos voksne patienter, som blev behandlet med daptomycin, var gennemsnitlig proteinbinding ca. 90% inklusive patienter med nedsat nyrefunktion.

Biotransformation

I *in vitro* studier blev daptomycin ikke metaboliseret af humane levermikrosomer. *In vitro* studier med humane hepatocytter indikerer, at daptomycin ikke hæmmer eller inducerer aktiviteten af følgende humane CYP-isoformer: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det er ikke sandsynligt, at daptomycin vil hæmme eller inducere metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af CYP-systemet.

Efter infusion af ^{14}C -daptomycin hos raske voksne var plasmaradioaktiviteten sammenlignelig med koncentrationen målt ved mikrobiologisk analyse. Inaktive metabolitter blev detekteret i urinen, målt som forskellen i total radioaktiv koncentration og mikrobiologisk aktiv koncentration. I et særskilt studie blev ingen metabolitter detekteret i plasma, og mindre mængder af tre oxidative metabolitter og et uidentificeret stof blev målt i urinen. Det er ikke blevet identificeret, hvor metabolismen finder sted.

Elimination

Daptomycin udskilles primært via nyrerne. Samtidig administration af probenecid og daptomycin har ingen effekt på daptomycins farmakokinetik hos mennesker, hvilket tyder på minimal eller ingen tubulær sekretion af daptomycin.

Efter intravenøs administration, er plasma *clearance* af daptomycin ca. 7 til 9 ml/t/kg og renal *clearance* er 4 til 7 ml/t/kg.

I en undersøgelse af massebalance med radioaktivt mærket materiale blev 78% af administreret dosis genfundet i urin, baseret på total radioaktiv mærkning, mens ca. 50% af dosis blev genfundet i urin som uomdannet daptomycin. Omkring 5% af det indgivne radioaktivt mærkede materiale blev udskilt i fæces.

Specielle populationer

Ældre

Efter administration af en enkelt Cubicindosis på 4 mg/kg intravenøst over 30 minutter var middel-total-clearance af daptomycin omkring 35% lavere, og middel-AUC_{0-∞} var omkring 58% højere hos ældre personer (≥ 75 år) sammenlignet med raske unge personer (18 til 30 år). Der var ingen forskel i C_{max}-værdier. Forskellene skyldes sandsynligvis den normale nyrefunktionsnedsættelse, der ses i den geriatriske population.

En dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig. Nyrefunktionen bør dog bestemmes og dosis bør reduceres, hvis der er tegn på svært nedsat nyrefunktion.

Børn og unge (i alderen 1 til 17 år)

Daptomycins farmakokinetik hos pædiatriske patienter blev vurderet i 3 farmakokinetiske enkelt dosisstudier. Efter en enkelt 4 mg/kg dosis Cubicin var total-clearance normaliseret efter vægt og eliminationshalveringstid for daptomycin hos unge (12-17 år) med grampositiv infektion sammenlignelig med den hos voksne. Efter en enkelt 4 mg/kg dosis Cubicin var total-clearance for daptomycin hos børn i alderen 7-11 år med grampositiv infektion højere end den hos unge, hvorimod eliminationshalveringstiden var kortere. Efter en enkelt 4, 8 eller 10 mg/kg dosis Cubicin var total-clearance og eliminationshalveringstid for daptomycin hos børn i alderen 2-6 år sammenlignelige ved forskellige doser. Total-clearance var højere og eliminationshalveringstiden var kortere end hos unge. Efter en enkelt 6 mg/kg dosis Cubicin var clearance og eliminationshalveringstid for daptomycin hos børn i alderen 13-24 måneder sammenlignelig med dem hos børn i alderen 2-6 år, som fik en enkelt 4-10 mg/kg dosis. Resultaterne fra disse studier viste, at eksponeringen (AUC) hos pædiatriske patienter på tværs af alle doser generelt lå lavere end eksponeringen hos voksne ved sammenlignelige doser.

Pædiatriske patienter med cSSTI

Et fase 4-studie (DAP-PEDS-07-03) blev udført for at vurdere daptomycins sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos pædiatriske patienter (1 til 17 år, inklusive) med cSSTI forårsaget af grampositive patogener. Daptomycins farmakokinetik hos patienter i dette studie er opsummeret i tabel 2. Efter administration af flere doser var eksponeringen for daptomycin sammenlignelig på tværs af forskellige aldersgrupper efter dosisjustering på basis af kropsvægt og alder. Plasmaeksponeringen, som blev opnået med disse doser, var konsistent med plasmaeksponeringen, som blev opnået i cSSTI-studiet med voksne (efter en dosis på 4 mg/kg en gang dagligt hos voksne).

Tabel 2 Den gennemsnitlige (standardafvigelse) farmakokinetik for daptomycin hos pædiatriske patienter med cSSTI (1 til 17 år) i studiet DAP-PEDS-07-03

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

Farmakokinetiske parameterværdier estimeret ud fra nonkompartmental analyse

^aIndividuelle værdier, som blev rapporteret, da kun to patienter i denne aldersgruppe indleverede de nødvendige prøver til farmakokinetisk analyse; AUC, tilsyneladende t_{1/2} og CL/vægt kunne kun bestemmes for en af de to patienter

^bFarmakokinetisk analyse udført på poollet farmakokinetisk profil med gennemsnitlige koncentrationer på tværs af forsøgspersoner på hvert tidspunkt

Pædiatriske patienter med SAB

Et fase 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) blev udført for at vurdere daptomycins sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos pædiatriske patienter (1 til 17 år, inklusive) med SAB. Daptomycins farmakokinetik hos patienter i dette studie er opsummeret i tabel 3. Efter administration af flere doser

var eksponeringen for daptomycin sammenlignelig på tværs af forskellige aldersgrupper efter dosisjustering på basis af kropsvægt og alder. Plasmaeksponeringen, som blev opnået med disse doser, var konsistent med plasmaeksponeringen, som blev opnået i SAB-studiet med voksne (efter en dosis på 6 mg/kg en gang dagligt hos voksne).

Tabel 3 Den gennemsnitlige (standardafvigelse) farmakokinetik for daptomycin hos pædiatriske patienter med SAB (1 til 17 år) i studiet DAP-PEDBAC-11-02

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

Farmakokinetiske parameterværdier estimeret ved brug af en modelbaseret metode med sparsomt antal indsamlede farmakokinetiske prøver fra de enkelte patienter i studiet

*Gennemsnit (standardafvigelse) beregnet for patienter i alderen 2 til 6 år, eftersom der ikke blev indrullet patienter i alderen 1 til < 2 år i studiet. Simulering ved hjælp af en farmakokinetisk populationsmodel viste, at AUCss (areal under kurven for koncentration over tid ved *steady state*) for daptomycin hos pædiatriske patienter i alderen 1 til < 2 år, der fik 12 mg/kg en gang dagligt, kunne sammenlignes med AUCss hos voksne patienter, der fik 6 mg/kg en gang dagligt.

Adipositas

I forhold til ikke-adipøse patienter var daptomycins systemiske eksponering målt ved AUC ca. 28% højere hos moderat adipøse patienter (*Body Mass Index* på 25-40 kg/m²) og 42% højere hos ekstremt adipøse patienter (*Body Mass Index* på > 40 kg/m²). En dosisjustering baserende udelukkende på adipositas anses dog ikke for at være nødvendig.

Køn

Der er ikke observeret forskelle med hensyn til køn i daptomycins farmakokinetik.

Race

Der er ikke observeret klinisk signifikante forskelle i daptomycins farmakokinetik hos negroide eller japanske forsøgspersoner i forhold til kaukasiske forsøgspersoner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 4 mg/kg eller 6 mg/kg daptomycin over 30 minutter til voksne patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion var total-daptomycin-clearance nedsat, og den systemiske eksponering (AUC) steg med faldende nyrefunktion (kreatininclearance).

Baseret på farmakokinetiske data og modellering var AUC for daptomycin i løbet af den første dag efter administration af en dosis på 6 mg/kg til voksne patienter, som fik HD eller CAPD, 2 gange højere end observeret hos voksne patienter med normal nyrefunktion, der fik den samme dosis. På den anden dag efter administration af en dosis på 6 mg/kg til voksne patienter, som fik HD og CAPD, var daptomycins AUC omkring 1,3 gange højere end observeret efter den anden dosis på 6 mg/kg hos voksne patienter med normal nyrefunktion. På basis heraf anbefales det, at voksne patienter, som får HD eller CAPD, får daptomycin en gang hver 48. time i den anbefalede dosis for den type infektion, som skal behandles (se pkt. 4.2).

Doseringsregimet for Cubicin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Nedsat leverfunktion

Daptomycins farmakokinetik ændres ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh nedsat leverfunktion klasse B) sammenlignet med raske frivillige, matchede mht. køn, alder og vægt, efter administration af en enkelt dosis på 4 mg/kg. En dosisjustering er ikke nødvendig,

når daptomycin administreres til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Daptomycins farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er ikke evalueret.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Administration af daptomycin blev associeret med minimale til lette degenerative/regenerative forandringer i skeletmuskulaturen hos rotter og hunde. De mikroskopiske forandringer i skeletmuskulaturen var minimale (ca. 0,05% af myofibre blev påvirket) og var ved højere doser ledsaget af stigninger i CK. Der blev ikke observeret fibrose eller rhabdomyolyse. Alle muskelforandringer, inklusive mikroskopiske forandringer, var fuldt reversible inden for 1 til 3 måneder efter seponering af dosis afhængig af studiets varighed. Der blev ikke observeret funktionelle eller patologiske forandringer i glatte muskler eller hjertemuskulatur.

LOEL-niveauet (*lowest observable effect level*) for myopati i rotter og hunde fremkom ved eksponeringsværdier på 0,8 til 2,3 gange det humanterapeutiske niveau på 6 mg/kg (intravenøs infusion over 30 minutter) for patienter med normal nyrefunktion. Da farmakokinetikken (se pkt. 5.2) er sammenlignelig, er sikkerhedsmarginerne for begge administrationsmetoder meget ens.

Et studie i hunde viste, at skeletal myopati blev reduceret efter en gang dagligt administration sammenlignet med delte doseringer med samme totale dagsdosis, hvilket indikerer, at myopati-effekter i dyr primært er relateret til tid mellem dosis.

Der blev observeret påvirkning af perifere nerver ved doser, der var større end dem, der blev associeret med påvirkning af skeletmuskulatur, hos voksne rotter og hunde. Denne påvirkning blev primært relateret til plasma C_{max} . Forandringer i de perifere nerver var karakteriseret af minimal til let aksonal degeneration og blev ofte ledsaget af funktionelle forandringer. Reversering af både mikroskopisk og funktionel effekt var komplet inden for 6 måneder efter sidste dosis. Sikkerhedsmarginer for perifere nervevirkninger i rotter og hunde er henholdsvis 8 til 6 gange større, baseret på sammenligning af C_{max} -værdier ved NOEL (*No Observed Effect Level*) med C_{max} opnået ved dosering med 30 minutters infusion af 6 mg/kg en gang dagligt hos patienter med normal nyrefunktion.

Resultater fra *in vitro*- og nogle *in vivo*-studier designet til at undersøge mekanismen for daptomycins myotoksicitet indikerer, at plasmamembranen af differentierede spontant sammentrækkende skeletmuskelceller er målet for toksicitet. Det direkte måls specifikke celleoverfladekomponent er ikke blevet identificeret. Tab af eller skade på mitokondrier blev også observeret, men betydningen og signifikansen af dette fund i den samlede patologi er ukendt. Dette fund var ikke forbundet med en virkning på muskelkontraktion.

Til forskel fra voksne hunde syntes unge hunde at være mere følsomme for perifere nervelæsioner end for myopati i skeletmuskulaturen. Unge hunde udviklede perifere og spinale nervelæsioner ved doser, der var lavere end dem, der blev associeret med skeletmuskulaturtoksicitet.

Hos neonatale hunde forårsagede daptomycin udtalte kliniske tegn på muskelsitren, muskelrigiditet i lemmerne samt hæmmet brug af lemmerne, hvilket resulterede i nedsat legemsvægt og generelt nedsat almentilstand ved doser ≥ 50 mg/kg/dag og nødvendiggjorde tidlig seponering i disse dosisgrupper. Ved lavere doser (25 mg/kg/dag) blev der observeret lette og reversible kliniske tegn på muskelsitren samt et tilfælde af muskelrigiditet uden påvirkning af legemsvægten. Der var ingen histopatologisk korrelation i vævet i det perifere og centrale nervesystem eller i skeletmuskulaturen på noget dosisniveau. Mekanismen bag og den kliniske relevans af de kliniske bivirkninger er derfor ukendte.

Toksicitetstest i forbindelse med reproduktion viste ingen tegn på effekt på fertilitet, embryoføtal eller postnatal udvikling. Hos gravide rotter kan daptomycin dog passere placenta (se pkt. 5.2). Udskillelse af daptomycin i modermælk hos diegivende dyr er ikke undersøgt.

Der er ikke udført langtidsstudier af karcinogent potentiale hos gnavere. Daptomycin viste ingen mutagen eller clastogen effekt i en række *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetstest.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Cubicin er hverken fysisk eller kemisk kompatibel med opløsninger, der indeholder glucose. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution: Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset i 12 timer ved 25 °C og i op til 48 timer ved 2 °C – 8 °C. Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionsbeholdere er fastsat til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Ved intravenøs infusion over 30 minutter må den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionsbeholder, se pkt. 6.6) ved 25 °C ikke overstige 12 timer (eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C).

Ved intravenøs injektion over 2 minutter må opbevaringstiden for den rekonstituerede opløsning i hætteglas (se pkt. 6.6) ved 25 °C ikke overstige 12 timer (eller 48 timer ved 2 °C – 8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet dog anvendes med det samme. Der er ikke tilsat konserveringsmiddel eller bakteriostatisk middel i dette præparat. Anvendes opløsningen ikke med det samme, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhed, som normalt kun er 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under anvendelse af kontrolleret og godkendt aseptisk teknik.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution eller rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Engangshætteglas af klart type I glas med 10 ml og med type I gummiprop og forsegling af aluminium med gult plastik flip-off låg.

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Engangshætteglas af klart type I glas med 10 ml og med type I gummiprop og forsegling af aluminium med blå plastik flip-off låg.

Fås i pakninger med 1 hætteglas eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter. Daptomycin må ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år skal have administreret daptomycin

som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter (se pkt. 4.2 og 5.2). Fremstilling af infusionsvæske kræver et ekstra trin til fortynding, som beskrevet herunder.

Cubicin givet som 30 eller 60 minutters intravenøs infusion

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin 350 mg pulver til infusionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin 500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Det tager ca. 15 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres eller fortyndes.

Til rekonstitution:

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinjektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
5. Den rekonstituerede opløsning skal derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) (typisk mængde 50 ml).

Til fortynding:

1. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset med en ny steril kanyle, som er 21G eller mindre i diameter, ved at vende hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en injektionssprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespiden i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i injektionssprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i injektionssprøjten for at få den påkrævede mængde opløsning ud af hætteglasset.
2. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
3. Overfør den påkrævede rekonstituerede dosis til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).
4. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter som anført i pkt. 4.2.

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres eller fortyndes.

Til rekonstitution:

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinjektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset.

- Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
 3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
 4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
 5. Den rekonstituerede opløsning skal derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) (typisk mængde 50 ml).

Til fortynding:

1. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset med en ny steril kanyle, som er 21G eller mindre i diameter, ved at vende hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en injektionssprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespiden i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i injektionssprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i injektionssprøjten for at få den påkrævede mængde opløsning ud af hætteglasset.
2. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
3. Overfør den påkrævede rekonstituerede dosis til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).
4. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter som anført i pkt. 4.2.

Følgende virkestoffer har vist sig at være kompatible, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamycin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidocain.

Cubicin givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun voksne patienter)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Cubicin til intravenøs injektion. Cubicin må kun rekonstitueres med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin 350 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin 500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Det tager ca. 15 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres.

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.

5. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset ved anvendelse af en steril kanylen på 21G eller mindre i diameter.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespidsen i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i sprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset.
7. Erstat kanylen med en ny kanylen inden den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overflødig opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Den rekonstituerede opløsning skal injiceres intravenøst langsomt over 2 minutter som anført i pkt. 4.2.

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres.

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanylen på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanylen til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
5. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset ved anvendelse af en steril kanylen på 21G eller mindre i diameter.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespidsen i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i sprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset.
7. Erstat kanylen med en ny kanylen inden den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overflødig opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Den rekonstituerede opløsning skal injiceres intravenøst langsomt over 2 minutter som anført i pkt. 4.2.

Cubicin hætteglas er kun til engangsbrug.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme efter rekonstitution (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2006

Dato for seneste fornyelse: 29. november 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FOLDEBOKS TIL 1 HÆTTEGLAS****FOLDEBOKS TIL 5 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
daptomycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 350 mg daptomycin.
1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestof: Natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas

5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug for instruktion i rekonstitution.
Til administration som injektion må der udelukkende rekonstitueres med 0,9% natriumchlorid.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen angående opbevaringstid af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/328/001	1 hætteglas
EU/1/05/328/003	5 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Ved anvendelse til injektion må der kun rekonstitueres med 0,9% natriumchlorid.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

350 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FOLDEBOKS TIL 1 HÆTTEGLAS****FOLDEBOKS TIL 5 HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
daptomycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg daptomycin.
1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestof: Natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas

5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug for instruktion i rekonstitution.
Til administration som injektion må der udelukkende rekonstitueres med 0,9% natriumchlorid.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Læs indlægssedlen angående opbevaringstid af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/328/002	1 hætteglas
EU/1/05/328/004	5 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Ved anvendelse til injektion må der kun rekonstitueres med 0,9% natriumchlorid.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cubicin 350 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning daptomycin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Cubicin
3. Sådan får du Cubicin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Cubicin pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel, som kan stoppe væksten af visse bakterier. Cubicin bruges til behandling af infektioner i huden eller i vævene under huden hos voksne og hos børn og unge (i alderen 1 år til 17 år). Det bruges også til behandling af infektioner i blodet i forbindelse med infektion i huden.

Cubicin bruges også hos voksne til behandling af infektioner i vævene på indersiden af hjertet (herunder hjerteklapperne), som er forårsaget af en type bakterie kaldet *Staphylococcus aureus*. Det bruges også til behandling af infektioner i blodet, som er forårsaget af samme type bakterie i forbindelse med infektion i hjertet.

Afhængig af hvilken infektion eller hvilke infektioner du har, vil din læge muligvis også ordinere andre antibakterielle midler, mens du er i behandling med Cubicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Cubicin

Du må ikke få Cubicin

Hvis du er allergisk over for daptomycin eller natriumhydroxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cubicin (angivet i punkt 6).

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis dette gælder for dig. Spørg din læge eller sygeplejersken til råds, hvis du tror, du måske er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Cubicin:

- Hvis du har eller tidligere har haft problemer med nyrerne. Din læge vil muligvis have brug for at ændre dosis af Cubicin (se under punkt 3 i denne indlægsseddel).
- Patienter, som behandles med Cubicin, kan af og til få ømme, smertende eller svage muskler (se under punkt 4 i denne indlægsseddel for yderligere information). Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil sørge for, at du får taget en blodprøve og vil rådgive dig, om du

skal fortsætte med Cubicin eller ej. Symptomerne forsvinder som regel i løbet af et par dage, når behandlingen med Cubicin er ophørt.

- Hvis du nogensinde har haft et alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår, eller alvorlige nyreproblemer efter at have taget daptomycin.
- Hvis du er meget overvægtig. Det er muligt, at niveauerne af Cubicin i dit blod er højere end de niveauer, der findes hos personer med gennemsnitlig vægt, og det kan være nødvendigt at du overvåges nøje i tilfælde af bivirkninger.

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, før du får Cubicin, hvis noget af dette gælder for dig.

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken med det samme, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer:

- Alvorlige, akutte allergiske reaktioner er set hos patienter i behandling med stort set alle antibiotika inklusive Cubicin. Symptomerne kan omfatte hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelser i ansigt, hals og svælg, udslæt og nældefeber eller feber.
- Alvorlige hudlidelser ved brug af Cubicin er blevet indberettet. De symptomer, der forekommer med disse hudlidelser, kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem ved brugen af Cubicin er blevet indberettet. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.
- Enhver usædvanlig prikkende eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, følelsestab eller bevægelsesproblemer. Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil beslutte, hvorvidt du skal fortsætte behandlingen.
- Diarré, særligt hvis du bemærker blod eller slim, eller hvis diarréen bliver forværret eller er vedvarende.
- Feber eller højere feber, hoste eller vanskeligheder med at trække vejret. Dette kan være tegn på en sjælden, men alvorlig lungesygdom kaldet eosinofil pneumoni. Din læge vil kontrollere dine lunger og vurdere, om du skal fortsætte behandlingen med Cubicin.

Cubicin kan have indflydelse på resultaterne af visse laboratorieprøver, der måler, hvor godt dit blod størkner. Resultaterne kan vise, at dit blod størkner dårligt, også selv om der ikke er noget i vejen. Det er derfor vigtigt, at din læge tager i betragtning, at du behandles med Cubicin. Fortæl din læge, at du er i behandling med Cubicin.

Din læge vil tage blodprøver, før du starter behandlingen og jævnligt under behandlingen med Cubicin for at overvåge, om dine muskler tager skade af behandlingen.

Børn og unge

Cubicin må ikke bruges til børn under 1 år, da dyreforsøg har vist, at denne aldergruppe kan få alvorlige bivirkninger.

Brug til ældre

Patienter over 65 år kan få den samme dosis som andre voksne, forudsat deres nyrer fungerer normalt.

Brug af anden medicin sammen med Cubicin

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er særligt vigtigt, at du nævner følgende:

- lægemidler, der kaldes statiner eller fibrater (til at sænke kolesteroltallet) eller ciclosporin (et lægemiddel, der bruges ved transplantation til at undgå afstødning af organer, eller ved andre tilstande som fx reumatoid arthritis eller atopisk dermatitis). Det er muligt, at risikoen for bivirkninger, der har indvirkning på musklerne, er større, hvis du tager nogle af disse lægemidler (og nogle andre lægemidler, der kan have indvirkning på musklerne) samtidig med

behandlingen med Cubicin. Din læge kan beslutte ikke at ordinere Cubicin til dig eller, at du i et stykke tid skal holde op med at tage de andre lægemidler.

- smertestillende lægemidler, som kaldes non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller COX-2 hæmmere (fx celecoxib). Disse har muligvis en indvirkning på Cubicins virkning i nyrerne.
- orale blodfortyndende lægemidler (fx warfarin), som er medicin, der forhindrer blodet i at størkne. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods størkningshastighed.

Graviditet og amning

Cubicin gives normalt ikke til gravide kvinder. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Cubicin, da det kan udskilles i mælken og påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cubicin har ingen kendt indvirkning på evnen til at køre bil eller bruge maskiner.

Cubicin indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Cubicin

Det er normalt en læge eller en sygeplejerske, der giver dig Cubicin.

Voksne (18 år og derover)

Dosis er afhængig af, hvor meget du vejer, og hvilken type infektion du behandles for. Den normale dosis for voksne er 4 mg for hvert kilo (kg) kropsvægt en gang dagligt ved hudinfektioner eller 6 mg for hvert kg kropsvægt en gang dagligt ved infektion i hjertet eller infektion i blodet forbundet med hud- eller hjerteinfektion. Hos voksne patienter indgives dosis direkte i blodbanen (i en blodåre) enten som en infusion, der varer ca. 30 minutter, eller som en injektion, der varer ca. 2 minutter. Den samme dosis anbefales til patienter over 65 år, forudsat at deres nyrer fungerer tilfredsstillende.

Hvis dine nyrer ikke fungerer tilfredsstillende, kan du få Cubicin mindre hyppigt, fx hver anden dag.

Hvis du er i dialyse, og hvis din næste Cubicin-dosis skal indgives på en dag, hvor du får dialysebehandling, vil du normalt få Cubicin efter dialysebehandlingen.

Børn og unge (1 år til 17 år)

Dosis til børn og unge (i alderen 1 år til 17 år) vil afhænge af patientens alder og hvilken type infektion, der behandles. Denne dosis gives direkte ind i blodbanen (i en blodåre) som en infusion, der tager omkring 30-60 minutter.

En behandling varer normalt 1 til 2 uger for hudinfektioner. For infektioner i blodet eller hjertet og hudinfektioner vil din læge afgøre, hvor lang tid, du skal behandles.

Detaljeret instruktion i brug og håndtering findes i slutningen af denne indlægsseddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Alvorlige bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- Overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion, herunder anafylaksi og angioødem) er blevet indberettet, i nogle tilfælde under behandling med Cubicin. Denne alvorlige allergiske reaktion kræver omgående lægebehandling. Fortæl det straks til en læge eller sygeplejersken, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:
- Brystmerter eller brystet snører sig sammen,
- Udslæt eller nældefeber,
- Hævelse omkring halsen,
- Hurtig eller svag puls,
- Hiven efter vejret,
- Feber,
- Kulderystelser eller skælven,
- Hedeture,
- Svimmelhed,
- Besvimelsesanfald,
- Metalsmag i munden.

Du skal med det samme fortælle det til en læge, hvis du får uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed. Muskelproblemer kan være alvorlige, herunder muskelnedbrydning (rhabdomyolyse), som kan medføre nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger, der er blevet indberettet ved brug af Cubicin, er:

- En sjælden men eventuelt alvorlig lungesygdom, der kaldes eosinofil pneumoni, for det meste efter mere end 2 ugers behandling. Symptomerne kan omfatte vejrtrækningsbesvær, hoste/forværret hoste eller feber/højere feber.
- Alvorlige hudlidelser. Symptomerne kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.

Hvis du oplever disse symptomer, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejersken. Lægen vil foretage yderligere undersøgelser for at stille en diagnose.

De hyppigst indberettede bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Svampeinfektioner, som fx trøske (gråhvide belægninger på mundslimhinden),
- Urinvejsinfektion,
- Nedsat antal røde blodceller (anæmi),
- Svimmelhed, angst, søvnbesvær,
- Hovedpine,
- Feber, svaghed (asteni),
- Højt eller lavt blodtryk,
- Forstoppelse, mavesmerter,
- Diarré, kvalme eller opkastning,
- Luft i maven,
- Oppustet eller udspilet mave,
- Hududslæt eller kløe,
- Smerter, kløe eller rødme på infusionsstedet,

- Smerter i arme eller ben,
- Blodprøver, der viser forhøjede værdier af leverenzymmer eller kreatinkinase (CK).

Andre bivirkninger, som kan forekomme under behandling med Cubicin, er beskrevet nedenfor:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Blodsygdomme (fx forhøjet antal af små blodpartikler, kaldet blodplader, som kan øge tendensen til at blodet klumper sammen eller øgede niveauer af visse typer af hvide blodceller),
- Nedsat appetit,
- Prikkende eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, smagsforstyrrelser,
- Rysten,
- Forandringer i hjerterytmen, hvedture,
- Dårlig fordøjelse (dyspepsi), betændelse af tungen,
- Kløende hududslæt,
- Muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvaghed, betændelse i musklerne (myositis), ledsmerter,
- Nyreproblemer,
- Betændelse og irritation i skeden,
- Generelle smerter eller svaghedsfornemmelse, træthed,
- Blodprøver, der viser øgede niveauer af blodsukker, serum-kreatinin, myoglobin, eller laktatdehydrogenase (LDH), forlænget størkningstid af blodet eller salt-ubalance,
- Kløende øjne.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Gulfarvning af hud og øjne,
- Forlænget protrombintid (forlænget størkningstid af blodet).

Hyppeghed ikke kendt (hyppegheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Colitis forårsaget af antibakterielle lægemidler, inkl. pseudomembranøs colitis (svær eller vedvarende diarré indeholdende blod og/eller slim og forbundet med mavesmerte eller feber), nemt ved at få blå mærker, blødning fra tandkødet eller næseblod.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cubicin indeholder:

- Aktivt stof: daptomycin. Et hætteglas med pulver indeholder 350 mg daptomycin.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Cubicin pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning, fås som et lysegult til let brunt masse eller pulver i et hætteglas. Før brug blandes det med et opløsningsmiddel, så der dannes en væske.

Cubicin fås i pakninger med 1 hætteglas eller 5 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Fremstiller

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom, 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9, Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 299 8700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204 201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}.>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: læs produktresuméet før ordinerings.

Instruktion i brug og håndtering

350 mg tilberedning:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter. Til forskel fra hos voksne må daptomycin ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år skal have administreret daptomycin som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter. Fremstilling af infusionsvæske kræver et ekstra trin til fortynding, som beskrevet herunder.

Cubicin givet som 30 eller 60 minutters intravenøs infusion

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin til infusion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Det tager ca. 15 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres eller fortyndes.

Til rekonstitution:

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinjektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyler på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyler til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
5. Den rekonstituerede opløsning skal derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) (typisk mængde 50 ml).

Til fortynding:

1. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset med en ny steril kanyler, som er 21G eller mindre i diameter, ved at vende hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en injektionssprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespiden i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i injektionssprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i injektionssprøjten for at få den påkrævede mængde opløsning ud af hætteglasset.
2. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
3. Overfør den påkrævede rekonstituerede dosis til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).
4. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter.

Cubicin er hverken fysisk eller kemisk kompatibel med opløsninger, der indeholder glucose. Følgende virkestoffer har vist sig at være kompatible, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamycin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidocain.

Den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionsbeholder) ved 25 °C må ikke overstige 12 timer (eller 24 timer ved opbevaring i køleskab).

Stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionsbeholdere er fastsat til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved opbevaring i køleskab ved 2 °C – 8 °C.

Cubicin givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun til voksne)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Cubicin til intravenøs injektion. Cubicin må kun rekonstitueres med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin til injektion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Det tager ca. 15 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres.

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
5. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespiden i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i sprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset.
7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Den rekonstituerede opløsning injiceres intravenøst over et tidsrum på 2 minutter.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset i 12 timer ved 25 °C og i op til 48 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet dog anvendes med det samme. Anvendes opløsningen ikke med det samme, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhed, som normalt kun er 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under anvendelse af kontrolleret og godkendt aseptisk teknik.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre end de ovenfor nævnte lægemidler.

Hætteglas med Cubicin er kun til engangsbrug. Enhver ubrugt rest i hætteglasset skal kasseres.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cubicin 500 mg pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning daptomycin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Cubicin
3. Sådan får du Cubicin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Cubicin pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel, som kan stoppe væksten af visse bakterier. Cubicin bruges til behandling af infektioner i huden eller i vævene under huden hos voksne og hos børn og unge (i alderen 1 år til 17 år). Det bruges også til behandling af infektioner i blodet i forbindelse med infektion i huden.

Cubicin bruges også hos voksne til behandling af infektioner i vævene på indersiden af hjertet (herunder hjerteklapperne), som er forårsaget af en type bakterie kaldet *Staphylococcus aureus*. Det bruges også til behandling af infektioner i blodet, som er forårsaget af samme type bakterie i forbindelse med infektion i hjertet.

Afhængig af hvilken infektion eller hvilke infektioner du har, vil din læge muligvis også ordinere andre antibakterielle midler, mens du er i behandling med Cubicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Cubicin

Du må ikke få Cubicin

Hvis du er allergisk over for daptomycin eller natriumhydroxid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cubicin (angivet i punkt 6).

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis dette gælder for dig. Spørg din læge eller sygeplejersken til råds, hvis du tror, du måske er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Cubicin:

- Hvis du har eller tidligere har haft problemer med nyrerne. Din læge vil muligvis have brug for at ændre dosis af Cubicin (se under punkt 3 i denne indlægsseddel).
- Patienter, som behandles med Cubicin, kan af og til få ømme, smertende eller svage muskler (se under punkt 4 i denne indlægsseddel for yderligere information). Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil sørge for, at du får taget en blodprøve og vil rådgive dig, om du

skal fortsætte med Cubicin eller ej. Symptomerne forsvinder som regel i løbet af et par dage, når behandlingen med Cubicin er ophørt.

- Hvis du nogensinde har haft et alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår, eller alvorlige nyreproblemer efter at have taget daptomycin.
- Hvis du er meget overvægtig. Det er muligt, at niveauerne af Cubicin i dit blod er højere end de niveauer, der findes hos personer med gennemsnitlig vægt, og det kan være nødvendigt at du overvåges nøje i tilfælde af bivirkninger.

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, før du får Cubicin, hvis noget af dette gælder for dig.

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken med det samme, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer:

- Alvorlige, akutte allergiske reaktioner er set hos patienter i behandling med stort set alle antibiotika inklusive Cubicin. Symptomerne kan omfatte hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelser i ansigt, hals og svælg, udslæt og nældefeber eller feber.
- Alvorlige hudlidelser ved brug af Cubicin er blevet indberettet. De symptomer, der forekommer med disse hudlidelser, kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem ved brugen af Cubicin er blevet indberettet. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.
- Enhver usædvanlig prikkende eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, følelsestab eller bevægelsesproblemer. Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil beslutte, hvorvidt du skal fortsætte behandlingen.
- Diarré, særligt hvis du bemærker blod eller slim, eller hvis diarréen bliver forværret eller er vedvarende.
- Feber eller højere feber, hoste eller vanskeligheder med at trække vejret. Dette kan være tegn på en sjælden, men alvorlig lungesygdom kaldet eosinofil pneumoni. Din læge vil kontrollere dine lunger og vurdere, om du skal fortsætte behandlingen med Cubicin.

Cubicin kan have indflydelse på resultaterne af visse laboratorieprøver, der måler, hvor godt dit blod størkner. Resultaterne kan vise, at dit blod størkner dårligt, også selv om der ikke er noget i vejen. Det er derfor vigtigt, at din læge tager i betragtning, at du behandles med Cubicin. Fortæl din læge, at du er i behandling med Cubicin.

Din læge vil tage blodprøver, før du starter behandlingen og jævnligt under behandlingen med Cubicin for at overvåge, om dine muskler tager skade af behandlingen.

Børn og unge

Cubicin må ikke bruges til børn under 1 år, da dyreforsøg har vist, at denne aldersgruppe kan få alvorlige bivirkninger.

Brug til ældre

Patienter over 65 år kan få den samme dosis som andre voksne, forudsat deres nyrer fungerer normalt.

Brug af anden medicin sammen med Cubicin

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er særligt vigtigt, at du nævner følgende:

- lægemidler, der kaldes statiner eller fibrater (til at sænke kolesteroltallet) eller ciclosporin (et lægemiddel, der bruges ved transplantation til at undgå afstødning af organer, eller ved andre tilstande som fx reumatoid arthritis eller atopisk dermatitis). Det er muligt, at risikoen for bivirkninger, der har indvirkning på musklerne, er større, hvis du tager nogle af disse lægemidler (og nogle andre lægemidler, der kan have indvirkning på musklerne) samtidig med

behandlingen med Cubicin. Din læge kan beslutte ikke at ordinere Cubicin til dig eller, at du i et stykke tid skal holde op med at tage de andre lægemidler.

- smertestillende lægemidler, som kaldes non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller COX-2 hæmmere (fx celecoxib). Disse har muligvis en indvirkning på Cubicins virkning i nyrerne.
- orale blodfortyndende lægemidler (fx warfarin), som er medicin, der forhindrer blodet i at størkne. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods størkningshastighed.

Graviditet og amning

Cubicin gives normalt ikke til gravide kvinder. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Cubicin, da det kan udskilles i mælken og påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cubicin har ingen kendt indvirkning på evnen til at køre bil eller bruge maskiner.

Cubicin indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Cubicin

Det er normalt en læge eller en sygeplejerske, der giver dig Cubicin.

Voksne (18 år og derover)

Dosis er afhængig af, hvor meget du vejer, og hvilken type infektion du behandles for. Den normale dosis for voksne er 4 mg for hvert kilo (kg) kropsvægt en gang dagligt ved hudinfektioner eller 6 mg for hvert kg kropsvægt en gang dagligt ved infektion i hjertet eller infektion i blodet forbundet med hud- eller hjerteinfektion. Hos voksne patienter indgives dosis direkte i blodbanen (i en blodåre) enten som en infusion, der varer ca. 30 minutter, eller som en injektion, der varer ca. 2 minutter. Den samme dosis anbefales til patienter over 65 år, forudsat at deres nyrer fungerer tilfredsstillende.

Hvis dine nyrer ikke fungerer tilfredsstillende, kan du få Cubicin mindre hyppigt, fx hver anden dag.

Hvis du er i dialyse, og hvis din næste Cubicin-dosis skal indgives på en dag, hvor du får dialysebehandling, vil du normalt få Cubicin efter dialysebehandlingen.

Børn og unge (1 år til 17 år)

Dosis til børn og unge (i alderen 1 år til 17 år) vil afhænge af patientens alder og hvilken type infektion, der behandles. Denne dosis gives direkte ind i blodbanen (i en blodåre) som en infusion, der tager omkring 30-60 minutter.

En behandling varer normalt 1 til 2 uger for hudinfektioner. For infektioner i blodet eller hjertet og hudinfektioner vil din læge afgøre, hvor lang tid, du skal behandles.

Detaljeret instruktion i brug og håndtering findes i slutningen af denne indlægsseddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Alvorlige bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- Overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion, herunder anafylaksi og angioødem) er blevet indberettet, i nogle tilfælde under behandling med Cubicin. Denne alvorlige allergiske reaktion kræver omgående lægebehandling. Fortæl det straks til en læge eller sygeplejersken, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:
- Brystmerter eller brystet snører sig sammen,
- Udslæt eller nældefeber,
- Hævelse omkring halsen,
- Hurtig eller svag puls,
- Hiven efter vejret,
- Feber,
- Kulderystelser eller skælven,
- Hedeture,
- Svimmelhed,
- Besvimelsesanfald,
- Metalsmag i munden.

Du skal med det samme fortælle det til en læge, hvis du får uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed. Muskelproblemer kan være alvorlige, herunder muskelnedbrydning (rhabdomyolyse), som kan medføre nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger, der er blevet indberettet ved brug af Cubicin, er:

- En sjælden men eventuelt alvorlig lungesygdom, der kaldes eosinofil pneumoni, for det meste efter mere end 2 ugers behandling. Symptomerne kan omfatte vejrtrækningsbesvær, hoste/forværret hoste eller feber/højere feber.
- Alvorlige hudlidelser. Symptomerne kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.

Hvis du oplever disse symptomer, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejersken. Lægen vil foretage yderligere undersøgelser for at stille en diagnose.

De hyppigst indberettede bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Svampeinfektioner, som fx trøske (gråhvide belægninger på mundslimhinden),
- Urinvejsinfektion,
- Nedsat antal røde blodceller (anæmi),
- Svimmelhed, angst, søvnbesvær,
- Hovedpine,
- Feber, svaghed (asteni),
- Højt eller lavt blodtryk,
- Forstoppelse, mavesmerter,
- Diarré, kvalme eller opkastning,
- Luft i maven,
- Oppustet eller udspilet mave,
- Hududslæt eller kløe,
- Smerter, kløe eller rødme på infusionsstedet,

- Smerter i arme eller ben,
- Blodprøver, der viser forhøjede værdier af leverenzymmer eller kreatinkinase (CK).

Andre bivirkninger, som kan forekomme under behandling med Cubicin, er beskrevet nedenfor:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Blodsygdomme (fx forhøjet antal af små blodpartikler, kaldet blodplader, som kan øge tendensen til at blodet klumper sammen eller øgede niveauer af visse typer af hvide blodceller),
- Nedsat appetit,
- Prikkende eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, smagsforstyrrelser,
- Rysten,
- Forandringer i hjerterytmen, hvedture,
- Dårlig fordøjelse (dyspepsi), betændelse af tungen,
- Kløende hududslæt,
- Muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvaghed, betændelse i musklerne (myositis), ledsmerter,
- Nyreproblemer,
- Betændelse og irritation i skeden,
- Generelle smerter eller svaghedsfornemmelse, træthed,
- Blodprøver, der viser øgede niveauer af blodsukker, serum-kreatinin, myoglobin, eller laktatdehydrogenase (LDH), forlænget størkningstid af blodet eller salt-ubalance,
- Kløende øjne.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Gulfarvning af hud og øjne,
- Forlænget protrombintid (forlænget størkningstid af blodet).

Hyppeghed ikke kendt (hyppegheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Colitis forårsaget af antibakterielle lægemidler, inkl. pseudomembranøs colitis (svær eller vedvarende diarré indeholdende blod og/eller slim og forbundet med mavesmerte eller feber), nemt ved at få blå mærker, blødning fra tandkødet eller næseblod.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cubicin indeholder:

- Aktivt stof: daptomycin. Et hætteglas med pulver indeholder 500 mg daptomycin.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Cubicin pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning, fås som et lysegult til let brunt masse eller pulver i et hætteglas. Før brug blandes det med et opløsningsmiddel, så der dannes en væske.

Cubicin fås i pakninger med 1 hætteglas eller 5 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Fremstiller

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom, 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9, Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 299 8700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204 201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: læs produktresuméet før ordinerings.

Instruktion i brug og håndtering

500 mg tilberedning:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter. Til forskel fra hos voksne må daptomycin ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år skal have administreret daptomycin som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter. Fremstilling af infusionsvæske kræver et ekstra trin til fortynding, som beskrevet herunder.

Cubicin givet som 30 eller 60 minutters intravenøs infusion

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin til infusion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Det tager ca. 15 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:
Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres eller fortyndes.

Til rekonstitution:

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinjektionsvæske op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyler på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyler til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
5. Den rekonstituerede opløsning skal derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) (typisk mængde 50 ml).

Til fortynding:

1. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset med en ny steril kanyler, som er 21G eller mindre i diameter, ved at vende hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en injektionssprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespiden i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i injektionssprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i injektionssprøjten for at få den påkrævede mængde opløsning ud af hætteglasset.
2. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
3. Overfør den påkrævede rekonstituerede dosis til 50 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).
4. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter.

Cubicin er hverken fysisk eller kemisk kompatibel med opløsninger, der indeholder glucose. Følgende virkestoffer har vist sig at være kompatible, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamycin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidocain.

Den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionsbeholder) ved 25 °C må ikke overstige 12 timer (eller 24 timer ved opbevaring i køleskab).

Stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionsbeholdere er fastsat til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved opbevaring i køleskab ved 2 °C – 8 °C.

Cubicin givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun til voksne)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Cubicin til intravenøs injektion. Cubicin må kun rekonstitueres med natriumchlorid 9 mg/ml(0,9%).

En 50 mg/ml koncentration af Cubicin til injektion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

Det tager ca. 15 minutter at opløse det lyofiliserede produkt. Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Cubicin til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Cubicin rekonstitueres.

1. Flip-off låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre. Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter eller anvend en anordning uden kanyle til overførslen og injicer derefter injektionsvæsken langsomt gennem gummiproppens centrum ind i hætteglasset. Kanylen skal have retning mod hætteglassets væg.
2. Hætteglasset skal roteres forsigtigt for at sikre komplet gennemfugtning af pulveret og derefter hvile i 10 minutter.
3. Til slut skal hætteglasset roteres forsigtigt i et par minutter, så der opnås en klar rekonstitueret opløsning. Det bør undgås at ryste kraftigt, så præparatet ikke skummer.
4. Den rekonstituerede opløsning skal undersøges nøje for at sikre, at præparatet er opløst og inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Cubicin har en lysegul til let brun farve.
5. Fjern den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) langsomt fra hætteglasset ved anvendelse af en steril kanyle på 21G eller mindre i diameter.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal du anbringe kanylespiden i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens du trækker opløsningen op i sprøjten. Før du fjerner kanylen fra hætteglasset, skal du trække stemplet helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset.
7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Den rekonstituerede opløsning injiceres intravenøst over et tidsrum på 2 minutter.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset i 12 timer ved 25 °C og i op til 48 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet dog anvendes med det samme. Anvendes opløsningen ikke med det samme, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhed, som normalt kun er 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under anvendelse af kontrolleret og godkendt aseptisk teknik.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre end de ovenfor nævnte lægemidler.

Hætteglas med Cubicin er kun til engangsbrug. Enhver ubrugt rest i hætteglasset skal kasseres.