PANPHARMA

# Daptomycin PANPHARMA 350 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Daptomycin PANPHARMA 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 350 mg Daptomycin.
Nach Rekonstitution mit 7 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält 1 ml 50 mg Daptomycin.

Daptomycin PANPHARMA 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Daptomycin.
Nach Rekonstitution mit 10 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält 1 ml 50 mg Daptomycin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche von 350 mg enthält ca. 3,2 mg Natrium.
Eine Durchstechflasche von 500 mg enthält ca. 4,6 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Blassgelbes bis hellbraunes Lyophilisat (fest oder pulverförmig).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Daptomycin PANPHARMA wird für die Behandlung der folgenden Infektionen angewendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

*Erwachsene*

- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektion (cSSTI) ohne gleichzeitig vorliegende SAB: Daptomycin 4 mg/kg wird einmal alle 24 Stunden über einen Zeitraum von 7 – 14 Tagen bzw. bis zum Abklingen der Infektion (siehe Abschnitt 5.1) gegeben.
- cSSTI mit gleichzeitiger SAB: Daptomycin 6 mg/kg wird einmal alle 24 Stunden gegeben. Siehe unten zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Die Therapiedauer muss möglicherweise länger als 14 Tage sein, entsprechend dem Komplikationsrisiko des einzelnen Patienten.
- Bekannte oder vermutete RIE aufgrund von *Staphylococcus aureus*: Daptomycin 6 mg/kg wird einmal alle 24 Stunden gegeben. Siehe unten zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Die Therapiedauer sollte sich an den verfügbaren offiziellen Empfehlungen orientieren.

Daptomycin wird intravenös in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Daptomycin sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden.

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

*Nierenfunktionsstörung*
Daptomycin wird vorwiegend renal eliminiert.

Angesichts der begrenzten klinischen Erfahrung (siehe Tabelle und Anmerkungen unten) sollte Daptomycin bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) nur angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Bei allen Patienten mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung sollte ein sorgfältiges Monitoring des klinischen Ansprechens auf die Behandlung, der Nierenfunktion sowie des Kreatinphosphokinase-(CPK-)Spiegels stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Ein Dosisregime für Daptomycin für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde bisher nicht ermittelt.

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

Siehe Tabelle 1

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

*Ältere Patienten*
Bei älteren Patienten sollte die empfohlene Dosis angewendet werden, außer bei schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe oben und Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Abhängigkeit von Anwendungsgebiet und Kreatinin-Clearance

| Anwendungsgebiet | Kreatinin-Clearance | Dosisempfehlung | Kommentar |
|---|---|---|---|
| cSSTI ohne SAB | ≥ 30 ml/min | 4 mg/kg einmal täglich | Siehe Abschnitt 5.1 |
| | < 30 ml/min | 4 mg/kg alle 48 Stunden | (1, 2) |
| RIE oder cSSTI assoziiert mit SAB | ≥ 30 ml/min | 6 mg/kg einmal täglich | Siehe Abschnitt 5.1 |
| | < 30 ml/min | 6 mg/kg alle 48 Stunden | (1, 2) |

cSSTI = Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen; SAB = *S. aureus*-Bakteriämie
(1) Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Anpassung des Dosisintervalls wurden nicht in kontrollierten klinischen Prüfungen untersucht. Die Empfehlung basiert auf pharmakokinetischen (PK) Studien und Ergebnissen pharmakokinetischer Modellierung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
(2) Die gleiche Dosisanpassung, die auf pharmakokinetischen Daten an Probanden basiert, einschließlich der Ergebnisse einer PK-Modellierung, werden für Patienten unter Hämodialyse (HD) oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) empfohlen. Daptomycin sollte an Dialysetagen möglichst nach Abschluss der Dialyse gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 bis 17 Jahren)*
Die empfohlene Dosisanpassung für pädiatrische Patienten bezogen auf Alter und Indikation sind im Folgenden dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Daptomycin wird intravenös in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Daptomycin sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden.

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Anaphylaxie/Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Pneumonie

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

Tabelle 2 Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 bis 17 Jahren)
Die empfohlene Dosisanpassung für pädiatrische Patienten bezogen auf Alter und Indikation sind im Folgenden dargestellt

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

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

RIE aufgrund von *Staphylococcus aureus*

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

Tiefe Infektionen

Bei Patienten mit tiefen Infektionen sollten erforderliche chirurgische Eingriffe (z. B. Debridement, Entfernung von Prothesen, Eingriffe zum Klappenersatz) unverzüglich erfolgen.

Infektionen durch Enterokokken

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

Nicht empfindliche Mikroorganismen

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

*Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö

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

Beeinflussung von Labortests durch das Arzneimittel

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

Kreatinphosphokinase und Myopathie

Während der Therapie mit Daptomycin wurde über Anstiege der Kreatinphosphokinase-Werte im Plasma (CPK; MM-Isoenzym) berichtet, die mit Muskelschmerzen bzw. Muskelschwäche sowie Fällen von Myositis, Myoglobinämie und Rhabdomyolyse assoziiert waren (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.3). Ausgeprägte Plasma-CPK-Erhöhungen auf über das Fünffache der oberen Normalgrenze (ULN) ohne Muskelsymptome waren innerhalb klinischer Studien bei Patienten unter Daptomycin gegenüber Patienten unter Vergleichspräparaten häufiger zu ver-

zeichnen (1,9 % vs. 0,5 %). Es wird daher Folgendes empfohlen:

- Während der Therapie sollten die Plasma-CPK-Werte bei allen Patienten zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal wöchentlich) gemessen werden.
- Bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Myopathie haben, sollte die CPK häufiger (z. B. alle 2 – 3 Tage zumindest während der ersten beiden Wochen der Behandlung) gemessen werden. Zum Beispiel bei Patienten mit jedweder Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min; siehe Abschnitt 4.2), einschließlich Patienten unter Hämodialyse oder CAPD, und Patienten unter Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich mit Myopathie assoziiert sind (z. B. HMG-CoA-Reduktasehemmer, Fibrate und Ciclosporin).
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit CPK-Ausgangswerten oberhalb des Fünffachen der oberen Normalgrenze ein erhöhtes Risiko weiterer CPK-Anstiege während der Daptomycin-Therapie besteht. Dies sollte beachtet werden, wenn bei solchen Patienten eine Daptomycin-Therapie eingeleitet wird. In diesem Fall sollte das Monitoring der Patienten häufiger als einmal pro Woche erfolgen.
- Daptomycin sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere mit Myopathie assoziierte Arzneimittel erhalten, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt voraussichtlich das entsprechende Risiko.
- Während der Therapie sollten die Patienten regelmäßig auf Zeichen und Symptome beobachtet werden, die auf eine Myopathie hindeuten könnten.
- Bei allen Patienten, bei denen es zu Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen unklarer Genese kommt, sollten die CPK-Werte alle 2 Tage überwacht werden. Treten unklare Muskelsymptome auf, so sollte Daptomycin PANPHARMA abgesetzt werden, wenn die CPK-Werte auf über das Fünffache der oberen Normalgrenze ansteigen.

Periphere Neuropathie

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

Kinder und Jugendliche

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

Eosinophile Pneumonie

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

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des vesikulobullösen Ausschlags mit oder ohne Befall der Schleimhaut (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] oder Toxischer Epidermaler Nekrolyse [TEN]), welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit Daptomycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen informiert und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Daptomycin sofort abgesetzt werden und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter Anwendung mit Daptomycin eine schwere Hautreaktion entwickelt hat, darf eine Behandlung mit Daptomycin bei diesem Patienten niemals wieder erfolgen.

Tubulo-interstitielle Nephritis

Tubulo-interstitielle Nephritis (TIN) wurde in Zusammenhang mit Daptomycin nach dessen Markteinführung berichtet. Patienten, die während der Behandlung mit Daptomycin Fieber, Hautausschlag, Eosinophilie und/oder eine neu auftretende oder sich verschlechternde Nierenfunktionsstörung entwickeln, sollten medizinisch untersucht werden. Wenn Verdacht auf TIN besteht, muss Daptomycin unverzüglich abgesetzt und eine geeignete Behandlung und/oder geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

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

Übergewicht

Bei übergewichtigen Probanden mit einem Körpermasseindex (Body-Mass-Index; BMI) > 40 kg/m$^2$, aber einer Kreatinin-Clearance > 70 ml/min, war die $AUC_{0-\infty}$ von Daptomycin gegenüber nicht übergewichtigen vergleichbaren Kontrollen signifikant erhöht (im Mittel 42 % höher). Die Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Daptomycin bei stark übergewichtigen Personen sind begrenzt; daher ist Vorsicht geboten. Gegenwärtig deutet jedoch nichts darauf hin, dass eine Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,2 mg Natrium pro 350-mg-Durchstechflasche.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 4,6 mg Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche.

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Daptomycin (Daptomycin in einer Dosierung von 2 mg/kg) und Tobramycin als intravenöse 30-minütige Infusion wurden geringfügige

Änderungen der Pharmakokinetik beobachtet, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Daptomycin und Tobramycin bei Gabe einer zugelassenen Daptomycin-Dosis ist unbekannt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Daptomycin und Tobramycin ist Vorsicht geboten.

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

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

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

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Daptomycin PANPHARMA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, d. h. nur wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

In einer Einzelfallstudie am Menschen erhielt eine stillende Mutter 28 Tage lang täglich Daptomycin als intravenöse Gabe in einer Dosis von 500 mg/Tag. Am Tag 27 wurden Proben der Muttermilch über einen Zeitraum von 24 Stunden entnommen. Die höchste in der Muttermilch gemessene Daptomycin-Konzentration betrug 0,045 µg/ml, wobei es sich um eine geringe Konzentration handelt. Solange keine weiteren Erfahrungen vorliegen, sollte daher während der Behandlung mit Daptomycin das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

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

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

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

Übersicht über das Sicherheitsprofil

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von „häufig“ (≥ 1/100, < 1/10)) sind: Pilzinfektionen, Harnwegsinfektion, Candidainfektion, Anämie, Angst, Insomnie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Hypotonie, gastrointestinale Schmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Völlegefühl und Distension (Blähbauch), abnormale Leberfunktionswerte (erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alkalische Phosphatase (ALP)), Ausschlag, Pruritus, Gliederschmerzen, erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK), Reaktionen an der Infusionsstelle, Pyrexie, Asthenie.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollte eine unterstützende Versorgung erfolgen. Daptomycin wird durch Hämodialyse (ungefähr 15 % der gegebenen Dosis werden über 4 Stunden ausgeschieden) oder Peritonealdialyse (ungefähr 11 % der gegebenen Dosis werden

**Tabelle 3. Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung**

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | *Häufig:* | Pilzinfektionen, Harnwegsinfektion, Candidainfektion |
| | *Gelegentlich:* | Fungämie |
| | *Nicht bekannt*:* | *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö** |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | *Häufig:* | Anämie |
| | *Gelegentlich:* | Thrombozythämie, Eosinophilie, INR-Erhöhung (INR: International Normalised Ratio), Leukozytose |
| | *Selten:* | Verlängerte Prothrombinzeit (PT) |
| | *Nicht bekannt*:* | Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | *Nicht bekannt*:* | Überempfindlichkeit**, manifestiert durch vereinzelte Spontanberichte u. a. über Angioödeme, pulmonale Eosinophilie, Gefühl einer oropharyngealen Schwellung, Anaphylaxie**, Reaktionen auf die Infusion, darunter folgende Symptome: Tachykardie, pfeifendes Atemgeräusch, Pyrexie, Rigor, Hitzewallungen, Vertigo, Synkope und metallischer Geschmack |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | *Gelegentlich:* | Verminderter Appetit, Hyperglykämie, Störung des Elektrolythaushalts |
| Psychiatrische Erkrankungen | *Häufig:* | Angst, Insomnie |
| Erkrankungen des Nervensystems | *Häufig:* | Schwindel, Kopfschmerzen |
| | *Gelegentlich:* | Parästhesie, Geschmacksstörung, Tremor, Augenreizung |
| | *Nicht bekannt*:* | Periphere Neuropathie** |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | *Gelegentlich:* | Vertigo |
| Herzerkrankungen | *Gelegentlich:* | Supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystole |
| Gefäßerkrankungen | *Häufig:* | Hypertonie, Hypotonie |
| | *Gelegentlich:* | Gesichtsrötungen (Flushes) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | *Nicht bekannt*:* | Eosinophile Pneumonie[1]**, Husten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | *Häufig:* | Magen- und Darmschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Völlegefühl und Distension (Blähbauch) |
| | *Gelegentlich:* | Dyspepsie, Glossitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | *Häufig:* | Abnormale Leberfunktionswerte[2] (erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alkalische Phosphatase (ALP)) |
| | *Selten:* | Ikterus |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | *Häufig:* | Ausschlag, Pruritus |
| | *Gelegentlich:* | Urtikaria |
| | *Nicht bekannt*:* | Akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP), DRESS-Syndrom (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)**, vesikulobullöser Ausschlag mit oder ohne Befall der Schleimhaut (SJS oder TEN)** |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | *Häufig:* | Gliederschmerzen, erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CPK)[2] |
| | *Gelegentlich:* | Myositis, erhöhtes Myoglobin, Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Arthralgie, erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Muskelkrämpfe |
| | *Nicht bekannt*:* | Rhabdomyolyse[3]** |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | *Gelegentlich:* | Nierenfunktionsstörung, einschließlich Nierenversagen und Niereninsuffizienz, erhöhtes Serum-Kreatinin |
| | *Nicht bekannt*:* | Tubulo-interstitielle Nephritis (TIN)** |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | *Gelegentlich:* | Vaginitis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | *Häufig:* | Reaktionen an der Infusionsstelle, Pyrexie, Asthenie |
| | *Gelegentlich:* | Erschöpfung, Schmerzen |

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

** Siehe Abschnitt 4.4.

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

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

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

über 48 Stunden ausgeschieden) langsam aus dem Körper entfernt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

PK/PD-Verhältnis

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

Resistenzmechanismen

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

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

Grenzwerte (Breakpoints)

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für Staphylokokken und Streptokokken (mit Ausnahme von *S. pneumoniae*) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) entsprechen: empfindlich ≤ 1 mg/l und resistent > 1 mg/l.

*Empfindlichkeit*

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

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

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

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

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

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

Siehe Tabelle 4

Ein Therapieversagen aufgrund von andauernden oder wiederkehrenden *Staphylococcus-aureus*-Infektionen wurde bei 19 von 120 (15,8 %) der mit Daptomycin behandelten Patienten beobachtet, bei 9 von 53 (16,7 %) Patienten unter Vancomycin-Behandlung und bei 2 von 62 (3,2 %) der Patienten, die mit einem semisynthetischen, gegen Staphylokokken wirksamen Penicillin behandelt wurden. Unter diesen Therapieversagern waren sechs mit Daptomycin behandelte Patienten und ein mit Vancomycin behandelter Patient, die mit *Staphylococcus aureus* infiziert waren und während oder nach der Therapie eine erhöhte MHK entwickelten (siehe „Resistenzmechanismen“ oben). Die meisten Therapieversager mit einer andauernden oder wiederkehrenden *Staphylococcus-aureus*-Infektion litten an einer tiefen Infektion und erhielten nicht die erforderliche operative Behandlung.

Klinische Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen

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

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

Primäres Ziel der Studie DAP-PEDS-07-03 war es, die Sicherheit der Behandlung zu beurteilen. Als sekundäres Ziel wurde die Wirksamkeit einer altersabhängigen Dosierung von intravenös angewendetem Daptomycin im Vergleich zur Standardtherapie untersucht. Der wichtigste Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit war das gemäß Sponsordefinition festgelegte klinische Ergebnis bei „test-of-cure“ (TOC), das durch einen verblindeten Prüfarzt bestimmt wurde.

Insgesamt wurden in der Studie 389 Personen behandelt, von denen 256 Personen Daptomycin und 133 Personen die Standardtherapie erhielten. Die klinischen Erfolgsraten zwischen den Daptomycin- und SOC-Behandlungsarmen waren bei allen Behandlungsgruppen vergleichbar, was die primäre Wirksamkeitsanalyse der ITT-Patientengruppe bestätigte.

Zusammenfassung des gemäß Sponsordefinition festgelegten klinischen Ergebnisses bei TOC:

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Tabelle 4

| **Population** | **Daptomycin** | **Vergleichspräparat** | **Unterschiede der Erfolgsraten** |
|---|---|---|---|
| | n/N (%) | n/N (%) | (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) |

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

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

Siehe Tabelle 6

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

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

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

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

Zusammenfassung des vom verblindeten Beurteiler definierten klinischen Ergebnisses bei TOC.

Siehe Tabelle 7

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

Siehe Tabelle 8

Tabelle 5

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

Tabelle 6

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

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

Tabelle 7

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

Tabelle 8

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Besondere Populationen

*Ältere Patienten*

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

Eine Dosisanpassung allein auf Grundlage des Alters ist nicht erforderlich. Die Nierenfunktion sollte jedoch beurteilt werden. Liegt eine schwere Nierenfunktionsstörung vor, so sollte die Dosis reduziert werden.

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

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

*Pädiatrische Patienten mit cSSTI*

Zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Daptomycin an pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren mit cSSTI verursacht durch Gram-positive Erreger wurde die Phase-IV-Studie DAP-PEDS-07-03 durchgeführt. Die Parameter zur Pharmakokinetik von Daptomycin bei den Patienten aus dieser Studie sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Nach Gabe mehrfacher Dosen war die Daptomycin-Exposition nach Dosisanpassung gemäß Körpergewicht und Alter über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ähnlich. Die mit diesen Dosen erzielten Plasma-Expositionen stimmten mit den in der cSSTI-Studie bei Erwachsenen erreichten Expositionen überein (nach Gabe von 4 mg/kg einmal täglich).

Siehe Tabelle 9

*Pädiatrische Patienten mit SAB*

Zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Daptomycin an pädiatrischen Patienten mit SAB (im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren) wurde eine Phase-IV-Studie DAP-PEDBAC-11-02 durchgeführt. Die Parameter zur Pharmakokinetik von Daptomycin bei den Patienten aus dieser Studie sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Nach Gabe mehrfacher Dosen war die Daptomycin-Exposition nach Dosisanpassung gemäß Körpergewicht und Alter über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ähnlich. Die mit diesen Dosen erzielten Plasma-Expositionen stimmten mit den in der SAB-Studie bei Erwachsenen erreichten Expositionen überein (nach Gabe von 6 mg/kg einmal täglich).

Siehe Tabelle 10 auf Seite 9

*Übergewicht*

Im Vergleich zu nicht übergewichtigen Probanden war die anhand der AUC gemessene systemische Exposition gegenüber Daptomycin bei moderat übergewichtigen Probanden (Body Mass Index von 25 – 40 kg/m$^2$) um 28 % und bei stark übergewichtigen Probanden (Body Mass Index von > 40 kg/m$^2$) um 42 % höher. Eine Dosisanpassung einzig auf Grundlage von Übergewicht wird jedoch nicht für erforderlich gehalten.

*Geschlecht*

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

Tabelle 9 **Mittelwerte (Standardabweichung) pharmakokinetischer Parameter von Daptomycin bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit cSSTI aus der Studie DAP-PEDS-07-03**

| Altersbereich | 12 – 17 Jahre (N = 6) | 7 – 11 Jahre (N = 2)[a] | 2 – 6 Jahre (N = 7) | 1 bis < 2 Jahre (N = 30)[b] |
|---|---|---|---|---|
| Dosis Infusionsdauer | 5 mg/kg 30 Minuten | 7 mg/kg 30 Minuten | 9 mg/kg 60 Minuten | 10 mg/kg 60 Minuten |
| $AUC_{0-24\,h}$ (µg × h/ml) | 387 (81) | 438 | 439 (102) | 466 |
| $C_{max}$ (µg/ml) | 62,4 (10,4) | 64,9; 74,4 | 81,9 (21,6) | 79,2 |
| Apparente $t_{1/2}$ (h) | 5,3 (1,6) | 4,6 | 3,8 (0,3) | 5,04 |
| CL/Gewicht (ml/h/kg) | 13,3 (2,9) | 16,0 | 21,4 (5,0) | 21,5 |

Pharmakokinetische Parameter geschätzt mittels Nicht-Kompartiment-Analyse

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

[b] Pharmakokinetische Analyse durchgeführt auf Basis gepoolter pharmakokinetischer Profile mit mittleren Konzentrationen über alle Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt

Tabelle 10 **Mittelwerte (Standardabweichung) pharmakokinetischer Parameter von Daptomycin bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit SAB aus der Studie DAP-PEDBAC-11-02**

| Altersbereich | 12 – 17 Jahre (N = 13) | 7 – 11 Jahre (N = 19) | 1 bis 6 Jahre (N = 19)* |
|---|---|---|---|
| Dosis Infusionsdauer | 7 mg/kg<br>30 Minuten | 9 mg/kg<br>30 Minuten | 12 mg/kg<br>60 Minuten |
| $AUC_{0-24\,h}$<br>(µg × h/ml) | 656 (334) | 579 (116) | 620 (109) |
| $C_{max}$ (µg/ml) | 104 (35.5) | 104 (14,5) | 106 (12,8) |
| Apparente $t_{1/2}$ (h) | 7,5 (2,3) | 6,0 (0,8) | 5,1 (0,6) |
| CL/Gewicht (ml/h/kg) | 12,4 (3,9) | 15,9 (2,8) | 19,9 (3,4) |

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

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

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

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

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

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Stickstoff als Schutzgas

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Für rekonstituierte Lösungen in der Durchstechflasche wurde eine chemische und physikalische Anwendungsstabilität über eine Dauer von 12 Stunden bei 25 °C bzw. bis zu 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt jedoch sofort verwendet werden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

Nach der Verdünnung (welche unmittelbar nach der Rekonstitution erfolgt):

Für verdünnte Lösungen in Infusionsbeuteln wurde eine chemische und physikalische Anwendungsstabilität über eine Dauer von 12 Stunden bei 25 °C bzw. bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung des Präparats schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Nach der Rekonstitution und Verdünnung:

Die chemische und physikalische Anwendungsstabilität ist über eine Dauer von 12 Stunden bei 25 °C bzw. 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C belegt und bezieht sich auf die kombinierte Aufbewahrungsdauer (rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche und verdünnte Lösung im Infusionsbeutel).
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung des Produkts schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Daptomycin PANPHARMA 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I zu 15 ml für den einmaligen Gebrauch mit Gummistopfen Typ I und Aluminiumverschlüssen mit gelben Schnappdeckeln aus Plastik.

Daptomycin PANPHARMA 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I zu 15 ml für den einmaligen Gebrauch mit Gummistopfen Typ I und Aluminiumverschlüssen mit dunkelblauen Schnappdeckeln aus Plastik.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Daptomycin PANPHARMA als 30- oder 60-minütige intravenöse Infusion
Eine Konzentration von 50 mg/ml Daptomycin PANPHARMA zur Infusion wird durch Rekonstitution des Lyophilisats mit Folgendem erreicht:
- 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 350 mg
- 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 500 mg

Es dauert ungefähr 15 Minuten, bis das Lyophilisat gelöst ist. Das vollständig rekonstituierte Produkt sieht klar aus und kann wenige kleine Bläschen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche aufweisen.

*Daptomycin PANPHARMA Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*
Bitte halten Sie sich bei der Zubereitung von Daptomycin PANPHARMA für eine intravenöse Infusion an folgende Anleitung:
Lyophilisiertes Daptomycin PANPHARMA sollte während der gesamten Zubereitung mittels aseptischer Technik rekonstituiert oder verdünnt werden.

Rekonstitution:

1. Den Schnappdeckel aus Polypropylen entfernen, um den zentralen Bereich des Gummistopfens freizulegen. Die Oberseite des Gummistopfens mit einem mit Alkohol getränktem Tupfer oder einer antiseptischen Lösung abwischen und trocknen lassen. Nach dem Reinigen den Gummistopfen nicht berühren oder mit irgendeiner anderen Oberfläche in Kontakt bringen. 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 350 mg oder 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 500 mg unter Verwendung einer sterilen Transferkanüle mit höchstens 21 Gauge Durchmesser oder eines nadelfreien Systems in eine Spritze aufziehen, dann langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren und dabei die Nadel gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
2. Die Durchstechflasche dabei nach dem Rotationsprinzip sanft drehen, um eine vollständige Benetzung des Produkts sicherzustellen. Anschließend 10 Minuten stehen lassen.
3. Zum Schluss die Durchstechflasche wenige Minuten mit kreisenden Bewegungen sanft schwenken/wirbeln, bis sich eine klare rekonstituierte Lösung ergibt. Starkes Schütteln/heftige Bewegungen vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen.
4. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung sorgfältig in Augenschein zu nehmen, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig in Lösung gegangen ist und keinerlei Partikel vorhanden sind. Die Farbe von rekonstituierten Daptomycin PANPHARMA-Lösungen kann von blassgelb bis hellbraun reichen.
5. Die rekonstituierte Lösung ist dann mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) weiter zu verdünnen (übliches Volumen 50 ml).

Verdünnung:

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

Folgende Substanzen haben sich bei Zugabe zu Daptomycin-haltigen Infusionslösungen als kompatibel erwiesen: Aztreonam, Cefta-

zidim, Ceftriaxon, Gentamicin, Fluconazol, Levofloxacin, Dopamin, Heparin und Lidocain.

Daptomycin PANPHARMA als 2-minütige intravenöse Injektion (nur bei erwachsenen Patienten)
Für die Rekonstitution von Daptomycin PANPHARMA zur intravenösen Injektion darf kein Wasser verwendet werden. Daptomycin PANPHARMA darf nur mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert werden.

Eine Konzentration von 50 mg/ml Daptomycin PANPHARMA zur Injektion wird durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 350 mg und mit 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 500 mg erreicht.

Es dauert ungefähr 15 Minuten, bis das Lyophilisat gelöst ist. Das vollständig rekonstituierte Produkt sieht klar aus und kann wenige kleine Bläschen oder Schaum am Rand der Durchstechflasche aufweisen.

*Daptomycin PANPHARMA Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung*
Bitte halten Sie sich bei der Zubereitung von Daptomycin PANPHARMA für eine intravenöse Injektion an folgende Anleitung:
Lyophilisiertes Daptomycin PANPHARMA sollte während der gesamten Zubereitung mittels aseptischer Technik rekonstituiert werden.

1. Den Schnappdeckel aus Polypropylen entfernen, um den zentralen Bereich des Gummistopfens freizulegen. Die Oberseite des Gummistopfens mit einem mit Alkohol getränktem Tupfer oder einer antiseptischen Lösung abwischen und trocknen lassen. Nach dem Reinigen den Gummistopfen nicht berühren oder mit irgendeiner anderen Oberfläche in Kontakt bringen. 7 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 350 mg oder 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) für eine Stärke von 500 mg unter Verwendung einer sterilen Transferkanüle mit höchstens 21 Gauge Durchmesser oder eines nadelfreien Systems in eine Spritze aufziehen, dann langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren und dabei die Nadel gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
2. Die Durchstechflasche dabei nach dem Rotationsprinzip sanft drehen, um eine vollständige Benetzung des Produkts sicherzustellen. Anschließend 10 Minuten stehen lassen.
3. Zum Schluss die Durchstechflasche wenige Minuten mit kreisenden Bewegungen sanft schwenken/wirbeln, bis sich eine klare rekonstituierte Lösung ergibt. Starkes Schütteln/heftige Bewegungen vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen.
4. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung sorgfältig in Augenschein zu nehmen, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig in Lösung gegangen ist und keinerlei Partikel vorhanden sind. Die Farbe von rekonstituierten Daptomycin PANPHARMA-Lösungen kann von blassgelb bis hellbraun reichen.
5. Drehen Sie die Durchstechflasche um, sodass die Lösung zum Stopfen hin läuft. Verwenden Sie eine neue Spritze und stechen Sie die Nadel in die umgedrehte Durchstechflasche. Halten Sie die Durchstechflasche weiterhin umgedreht, und positionieren Sie die Spitze der Nadel ganz am Boden der Lösung in der Durchstechflasche, während Sie die Lösung in die Spritze aufziehen. Die rekonstituierte Flüssigkeit (50 mg Daptomycin/ml) unter Verwendung einer sterilen Nadel mit höchstens 21 Gauge Durchmesser langsam aus der Durchstechflasche entnehmen.
6. Ziehen Sie den Kolben ganz bis ans Ende der Spritze zurück, um die Lösung aus der umgedrehten Durchstechflasche vollständig zu entnehmen, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen.
7. Ersetzen Sie die Nadel durch eine neue Nadel zur intravenösen Injektion.
8. Entfernen Sie Luft, größere Blasen und überschüssige Lösung, um die erforderliche Dosis zu erhalten.
9. Die rekonstituierte Lösung soll dann langsam über einen Zeitraum von 2 Minuten intravenös injiziert werden, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Durchstechflaschen mit Daptomycin PANPHARMA sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
Copenhagen S
2300 Dänemark

**Mitvertrieb:**

PANPHARMA GmbH
Bunsenstr. 4
22946 Trittau
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Daptomycin PANPHARMA 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
97395.00.00
Daptomycin PANPHARMA 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
97396.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.Oktober.2017

## 10. STAND DER INFORMATION

11.2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt