



DOSEERKAART BETREFFENDE DAPTOMYCINE VOOR VOORSCHRIJVERS

Daptomycine dosering bij pediatrische patiënten voor behandeling van *Staphylococcus aureus* bacteriëmie, wanneer deze geassocieerd is met cSSTI

Leeftijdsgroep	Dosering daptomycine	Infusietijd	Duur van therapie
12 tot en met 17 jaar	7 mg/kg eenmaal daags	30 minuten	Maximaal 42 dagen
7 tot en met 11 jaar	9 mg/kg eenmaal daags	30 minuten	
1 tot en met 6 jaar	12 mg/kg eenmaal daags	60 minuten	

Daptomycine mag niet worden gegeven aan pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar vanwege het risico op mogelijke effecten op het musculaire stelsel, het neuromusculaire stelsel en/of het zenuwstelsel (perifeer en/of centraal) die bij pasgeboren honden zijn waargenomen. Het doseringsschema voor daptomycine bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis is niet vastgesteld.

U kunt extra materiaal opvragen via 0800 9999000, medicalinfo.nl@merck.com. Aanvullende informatie betreffende daptomycine is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

De risicominimalisatiematerialen zijn beschikbaar op www.msd-armm.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis bij volwassenen

Indicatie voor gebruik	Creatinine-kларing	Aanbevolen dosis	Opmerkingen
RIE of cSSTI geassocieerd met <i>S. aureus</i> bacteriëmie	≥ 30 ml/min	6 mg/kg eenmaal daags	
	< 30 ml/min	6 mg/kg iedere 48 uur	(1, 2)

(1) De veiligheid en werkzaamheid van de aanpassing van het doseringsinterval zijn niet beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken en de aanbeveling is gebaseerd op farmacokinetische onderzoeken en modelresultaten.

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

Respons op de behandeling, nierfunctie en CPK in het plasma moeten bij alle patiënten met nierfunctiestoornis nauwgezet worden gecontroleerd.

Daptomycine dosering bij pediatrische patiënten voor behandeling van cSSTI, zonder *Staphylococcus aureus* bacteriëmie

Leeftijdsgroep	Dosering en daptomycine	Infusietijd	Duur van therapie
12 tot en met 17 jaar	5 mg/kg eenmaal daags	30 minuten	Maximaal 14 dagen
7 tot en met 11 jaar	7 mg/kg eenmaal daags	30 minuten	
2 tot en met 6 jaar	9 mg/kg eenmaal daags	60 minuten	
1 tot < 2 jaar	10 mg/kg eenmaal daags	60 minuten	

De risicominimalisatiematerialen voor daptomycine zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

SAMENVATTING

- Er is een risico op ernstige skeletspier toxiciteit en daarom is meting van CPK bij aanvang van de behandeling en met regelmatige tussenpozen daarna belangrijk. Bij patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van myopathie dient meting van CPK vaker plaats te vinden.
- Daptomycine kan interfereren met coagulatietesten (PT/INR) en dit kan leiden tot valse resultaten. Om het risico te minimaliseren wordt voor coagulatietesten aanbevolen om bloedmonsters te nemen dichtbij het moment van dal-plasmaconcentraties van daptomycine.

INDICATIE

Geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties:

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

Bacteriedodende werking tegen een breed scala aan Gram-positieve bacteriën.

Bij gemengde infecties waar het vermoeden bestaat van de aanwezigheid van Gram-negatieve en/of bepaalde types anaërobe bacteriën, dient daptomycine gelijktijdig te worden toegediend met geschikte antibacteriële middelen.

Wordt eenmaal per dag toegediend.

AANBEVELINGEN

Er zijn tijdens behandeling met daptomycine meldingen geweest van verhoogde concentraties creatinefosfokinase (CPK) in het plasma geassocieerd met ernstige musculoskeletale bijwerkingen.

- Gelijktijdige toediening van daptomycine en andere geneesmiddelen die gepaard gaan met myopathie (bv. statines, fibraten en ciclosporine) dient te worden vermeden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's.
- CPK dient tijdens therapie bij alle patiënten te worden gemeten bij aanvang en met regelmatige tussenpozen (ten minste eenmaal per week).
- CPK-spiegels dienen vaker te worden gemeten (bv. iedere 2-3 dagen gedurende ten minste de eerste twee weken van de behandeling) bij patiënten die een groter risico hebben op het ontwikkelen van myopathie:
- Degenen met een nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min)
- Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze geassocieerd zijn met myopathie

Er zijn gevallen gemeld van interferentie tussen daptomycine en bepaalde reagentia (recombinant tromboplastine), die worden gebruikt in sommige stollingstesten (Protrombinetijd [PT]; Internationale genormaliseerde ratio [INR]). De interferentie leidt tot valse resultaten met een opgeschijnde verlenging van de PT en verhoging van INR.

- De mogelijkheid van onjuiste resultaten kan tot een minimum worden beperkt door monsters te nemen dichtbij het moment van dal-plasmaconcentraties van daptomycine.

Gegevens uit de meest recente onderzoeken bij pediatrische populaties tonen aan dat vergeleken met volwassenen, kinderen progressief hogere daptomycineklaring en een hoger distributievolume laten zien bij jongere leeftijd.

- Hogere doses zullen dus bij kinderen nodig zijn en zullen per leeftijds-groep variëren om gelijke blootstelling als bij volwassenen te verkrijgen.
- Bij de pediatrische populatie heeft behandeling met daptomycine in een dosis van 5 mg/kg (12 tot en met 17 jaar), 7 mg/kg (7 tot en met 11 jaar), 9 mg/kg (2 tot en met 6 jaar) en 10 mg/kg (1 tot < 2 jaar) gedurende maximaal 14 dagen een gunstige afweging van baten en risico's tijdens de behandeling van cSSTI veroorzaakt door Gram-positieve pathogenen.
- Bij de pediatrische populatie heeft behandeling met daptomycine in een dosis van 7 mg/kg (12 tot en met 17 jaar), 9 mg/kg (7 tot en met 11 jaar) of 12 mg/kg (1 tot en met 6 jaar) gedurende maximaal 42 dagen een gunstige afweging van baten en risico's tijdens de behandeling van *Staphylococcus aureus* bacteriëmie wanneer deze geassocieerd is met cSSTI.

Omdat hogere klaring van daptomycine was waargenomen in voorgaande eenmalige dosis pediatrische PK-studies en in de meest recente pediatrische studies zoals hierboven beschreven.

- Werden daptomycine-doses, aangepast op basis van leeftijd, gedurende maximaal 14 dagen eenmaal per dag toegediend om gelijke blootstelling te verkrijgen zoals beschreven voor volwassenen in cSSTI-studies.
- Werden daptomycine-doses, aangepast op basis van leeftijd, gedurende maximaal 42 dagen eenmaal per dag toegediend om gelijke blootstelling te verkrijgen zoals beschreven voor volwassenen in de SAB-studie.
- Dosering is leeftijds- en gewichtsaafhankelijk.
- Zowel veiligheids- als werkzaamheidsresultaten zijn consistent met studies bij volwassenen en met gegevens uit de literatuur.

DAPTOMYCINE 4 mg/kg

INDICATIE

- cSSTI bij volwassen patiënten zonder *Staphylococcus aureus* bacteriëmie.

DOSERING

Daptomycine 4 mg/kg eenmaal daags toegediend als intraveneuze (IV) injectie van 2 minuten of IV infuus van 30 minuten.

Daptomycine moet worden gereconstitueerd tot een oplossing van 50 mg/ml door 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing toe te voegen aan een 500 mg flacon (injectie of infuus).

Benodigd volume daptomycine 50 mg/ml oplossing:

Volume in ml = lichaamsgewicht (kg) × 4/50

Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (ml)
46	3,68	86	6,88
48	3,84	88	7,04
50	4,00	90	7,20
52	4,16	92	7,36
54	4,32	94	7,52
56	4,48	96	7,68
58	4,64	98	7,84
60	4,80	100	8,00
62	4,96	102	8,16
64	5,12	104	8,32
66	5,28	106	8,48
68	5,44	108	8,64
70	5,60	110	8,80
72	5,76	112	8,96
74	5,92	114	9,12
76	6,08	116	9,28
78	6,24	118	9,44
80	6,40	120	9,60
82	6,56	122	9,76
84	6,72	124	9,92

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis bij volwassenen

Indicatie voor gebruik	Creatinine-klaring	Aanbevolen dosis	Opmerkingen
cSSTI zonder <i>S. aureus</i> bacteriëmie	≥ 30 ml/min	4 mg/kg eenmaal daags	
	< 30 ml/min	4 mg/kg iedere 48 uur	(1, 2)

(1) De veiligheid en werkzaamheid van de aanpassing van het doseringsinterval zijn niet beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken en de aanbeveling is gebaseerd op farmacokinetische onderzoeken en modelresultaten.

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

Respons op de behandeling, nierfunctie en CPK in het plasma moeten bij alle patiënten met nierfunctiestoornis nauwgezet worden gecontroleerd.

DAPTOMYCINE 6 mg/kg

INDICATIES

- RIE veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* bij volwassen patiënten.
- *Staphylococcus aureus* bacteriëmie wanneer deze geassocieerd is met RIE of met cSSTI bij volwassen patiënten.

DOSERING

Daptomycine 6 mg/kg eenmaal daags toegediend als intraveneuze (IV) injectie van 2 minuten of IV infuus van 30 minuten.

Daptomycine moet worden gereconstitueerd tot een oplossing van 50 mg/ml door 10 ml van een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing toe te voegen aan een 500 mg flacon (injectie of infuus).

Benodigd volume daptomycine 50 mg/ml oplossing:

Volume in ml = lichaamsgewicht (kg) × 6/50

Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (ml)
46	5,52	86	10,32
48	5,76	88	10,56
50	6,00	90	10,80
52	6,24	92	11,04
54	6,48	94	11,28
56	6,72	96	11,52
58	6,96	98	11,76
60	7,20	100	12,00
62	7,44	102	12,24
64	7,68	104	12,48
66	7,92	106	12,72
68	8,16	108	12,96
70	8,40	110	13,20
72	8,64	112	13,44
74	8,88	114	13,68
76	9,12	116	13,92
78	9,36	118	14,16
80	9,60	120	14,40
82	9,84	122	14,64
84	10,08	124	14,88