

Date de la demande (envoi) 22/01/2018

**I - Identification du demandeur**

Demandeur\* Accord Healthcare France SAS  
Adresse 45 rue du Faubourg de Roubaix  
59000 Lille

Coordonnées de la personne en charge du dossier :  
Nom  
Tél. :  
Fax.

Fonction Pharmacien Qualité & Affaires réglementaires  
Courriel

\*Exploitant ou titulaire de l'AMM.  
Si autre personne habilitée à effectuer la demande de visa, cocher ici :  et joindre une attestation (*1ère demande*).

**II - Caractéristiques du projet de publicité (un support par demande de visa)**

Spécialité(s) concernée(s) (Ne renseigner qu'un seul dosage pour une même spécialité. Au-delà de 5, énumérer sur feuille libre jointe)	Code CIS	Commercialisation	Cocher si générique
Daptomycine Accord 350mg, poudre pour solution inj/perfusion	69082149	Non	<input checked="" type="checkbox"/>
		idem	<input type="checkbox"/>
		idem	<input type="checkbox"/>
		idem	<input type="checkbox"/>
		idem	<input type="checkbox"/>

Dans le cas des spécialités ayant plusieurs indications, préciser le(s) domaine(s) thérapeutique(s) promu(s) :  
Tous

**Numéro interne de référencement\*** 18 / 01 / 69082149 / PM / 001

\*constitué selon : Année (2 chiffres) / mois de dépôt (2 chiffres) / Code CIS (1 seul même si plusieurs spécialités concernées) / type de visa (GP ou PM) / 3 chiffres correspondant à une numérotation spécifique incrémentée de 1 en 1, à partir de 001, par code CIS et par mois de dépôt (numérotation établie par le demandeur lui-même)

**Numéro d'enregistrement (réservé ANSM)** S.S.A 571118

**Support brochure**

Si autre, préciser :

**Contexte de la demande :** Nouveau projet de publicité

Si renouvellement/modification, préciser le numéro interne de référencement initial et, le cas échéant, les éléments modifiés (si dessous ou sur feuille libre voire sur maquette avec corrections apparentes) :

Si nécessaire indiquer le contexte particulier : Lancement autre

Si autre, préciser : Lancement d'une spécialité générique

**Médicament soumis à des mesures additionnelles de réduction du risque**  Oui  Non

**Médicament sous surveillance renforcée (additional monitoring list)**  Oui  Non

**Destinataires**

- Pharmaciens d'officine  Pharmaciens hospitaliers  
 Médecins Généralistes  Médecins Spécialistes (préciser) :  
 Chirurgiens dentistes  Sages-femmes

Si autre, préciser :

**Modalités de diffusion** (par exemple : mode de remise, lieux de diffusion, fréquence d'envoi).

Si support internet préciser le nom de domaine envisagé et un code d'accès sécurisé

Brochure papier destinée à être remise aux pharmaciens hospitaliers lors des congrès pharmaceutiques et lors des visites par les attachés à la promotion du médicament

Si d'autres demandes de visa pour la même spécialité doivent être effectuées lors de la même période de dépôt, préciser le nombre et le type de publicité (support) :

**Commentaires :**

**III - Constitution du dossier**

Pièces à fournir : dossier sous pochette jaune accompagné d'un support électronique (CD-Rom ou clé USB), attaché à la pochette	Copie papier	Support électronique
1) <b>Quittance</b> , délivrée par la Direction des créances spéciales du Trésor de Châtelleraut, jointe pour chaque dossier, d'un montant correspondant au tarif en vigueur, accompagnée du <b>bordereau de transmission</b> de la quittance complété	1	1
2) <b>Formulaire de demande de visa PM</b>	1	1
3) <b>Maquette en couleurs du projet de publicité</b> <i>Pour les documents visuels ou audiovisuels, un texte dactylographié indiquant le script, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio doit être joint.</i> <b>Si besoin : feuille libre décrivant les éléments modifiés ou maquette avec corrections apparentes</b>	2	1
4) <b>Références bibliographiques</b> : les études venant étayer un résultat, une propriété ou une allégation liée au produit, quelle qu'en soit la méthodologie (étude clinique, préclinique, de pharmacocinétique, etc.) doivent être : o renseignées dans l' <b>annexe au formulaire de dépôt</b> o fournies avec surlignage en jaune des éléments mentionnés dans le projet de publicité.	1	1
5) <b>Autres références</b> (AMM, Avis de la transparence, rapports officiels, recommandations ou tout autre référence non couverte au point 4)	1	1

En cas de nécessité, l'ANSM pourra réclamer des copies supplémentaires de tout ou partie du dossier.

Si le projet de publicité présente plusieurs spécialités ou plusieurs indications de domaines thérapeutiques différents, le dossier doit comporter autant de copies de la maquette que de domaines concernés, accompagnées d'un support électronique présentant les références correspondantes.

**Visa**

Je m'engage à ce que les éléments soumis sous format électronique soient conformes à ceux soumis en format papier.

**Nom :**  Signature

**Fonction :** Pharmacien Affaires Réglementaires

**Information produit abrégée, pour une information produit complète se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.**

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg et 500 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion.**

**Résumé des caractéristiques du produit**  
**350 mg** : boîte de 10 ampoules (100 mg/ml) et 10 fioles (350 mg/10 ml).  
**500 mg** : boîte de 10 ampoules (100 mg/ml) et 10 fioles (500 mg/10 ml).  
 Daptomycine Accord est un antibiotique appartenant à la classe des lipopeptides cycliques naturels. Elle agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries Gram positif. Elle est active contre les bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine, y compris les souches résistantes à la vancomycine et à la rifampicine. Elle est utilisée pour le traitement des infections bactériennes graves causées par des bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine. Elle est indiquée pour le traitement des infections bactériennes graves causées par des bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine, y compris les souches résistantes à la vancomycine et à la rifampicine. Elle est utilisée pour le traitement des infections bactériennes graves causées par des bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine, y compris les souches résistantes à la vancomycine et à la rifampicine.

# DAPTOMYCINE ACCORD

Poudre pour solution injectable / pour perfusion



Cette spécialité est un générique de **GUBICIN® 350 mg et 500 mg poudre pour solution injectable** pour perfusion.

↳ à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

**INDICATIONS :**

Chef tubule et flacon (de 2 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la zone de la fosse nasale (ORL).  
 Chefs tubules présentés une efficacité démontrée (EE) de 100 % dans le traitement des infections bactériennes graves causées par des bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine.  
 Chefs tubules présentés une efficacité démontrée (EE) de 100 % dans le traitement des infections bactériennes graves causées par des bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine.  
 Chefs tubules présentés une efficacité démontrée (EE) de 100 % dans le traitement des infections bactériennes graves causées par des bactéries Gram positif sensibles à la daptomycine.

**■ DONNÉES DU PRODUIT**

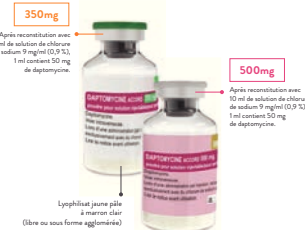
Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour utilisation générale, autres antibactériens. Cadr ATC : J01XX09.

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif. Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et à phase stationnaire, entraînant une dépoliarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lye cellulaire rigide.

350mg	500mg		
Positivité	CIP13	UCD 13	Inscription sur liste des spécialités gelées à l'usage des collectivités
DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion Boîte de 10 fioles	34009 550 408 7 3	34008 943 328 4	N° CDP du 14 décembre 2017

350mg	500mg		
Positivité	CIP13	UCD 13	Inscription sur liste des spécialités gelées à l'usage des collectivités
DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion Boîte de 10 fioles	34009 550 408 9 7	34008 943 329 0 5	N° CDP du 14 décembre 2017

**⊗ PRÉSENTATION**



Les fioles de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique.

**⚠ ATTENTION :**

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose. La solution doit être reconstituée et diluée avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) uniquement. La compatibilité des substances injectées avec le diluant est à vérifier avant l'usage.

**VOIE D'ADMINISTRATION :**

La daptomycine peut être administrée par voie IV en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes. La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution. Pour plus de détails, consultez la rubrique 6.6 du Résumé des Caractéristiques du Produit.

**Ⓢ MESURES MISES EN PLACE POUR LA MINIMISATION DES RISQUES**

1. Document destiné aux professionnels de santé : information sur les risques de toxicité musculaire et d'interaction avec les tests de coagulation associés à la daptomycine.
2. Document destiné au laboratoire de microbiologie : information sur les risques d'interférence avec les tests de coagulation et de sensibilité associés à la daptomycine échantillons de sens de sensibilité à la daptomycine.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit.

**Pharmacovigilance, qualité et information médicale**

La déclaration des effets indésirables soupçonnés après administration du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté ou le régime national de pharmacovigilance. Agence Nationale de Sécurité Médicale et des produits de santé (ANSM) et Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site Internet : [www.ansm.fr](http://www.ansm.fr)  
 03 20 40 17 70 Houchard  
 03 93 43 42 83  
[info@ansm.fr](mailto:info@ansm.fr) / [www.ansm.fr](http://www.ansm.fr)  
 Dans le cadre de notre activité de soins médicaux, nous sommes tenus de recueillir et à traiter l'information des données relatives à nos médicaments. Conformément aux articles 6 et 7 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique et à la liberté, et aux dispositions des articles 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.



Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la décision d'autorisation de mise sur le marché du médicament :

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

que vous avez sollicitée par lettre du 28 janvier 2016.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de la date de réception.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Valérie SALOMON

**Décision**

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles, L.5121-1, L.5121-8, L.5121-10, L.5121-20, R.5121-5 à R.5121-9, R.5121-21 et suivants ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**

le 28 janvier 2016 ;

**Décide**

**Article 1<sup>er</sup>**

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au médicament :

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

de

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

**Article 2**

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5121-25 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5124-52 du même code.

**Article 3**

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.

#### Article 4

La substance active daptomycine entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> est fabriquée par :

#### Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> doivent être conformes aux annexes III A et III B.

#### Article 6

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5121-45 du code de la santé publique.

#### Article 7

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence.

#### Article 8

**Cette spécialité est un générique de CUBICIN 350 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion.**

#### Article 9

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> doit être communiquée sans délai à l'Ansm par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit en outre respecter les obligations qui lui incombent en application de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique.

#### Article 10

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée par extrait au journal officiel de la République Française avec la mention des numéros suivants :

Code Identifiant de Spécialité :

CIS : 6 908 214 9

Code Identifiant de Présentation :

- 34009 550 408 7 3 : Boîte de 1 flacon.
- 34009 550 408 8 0 : Boîte de 5 flacons.

Fait, le

15 SEP. 2017

Valérie SALOMON

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 350 mg de daptomycine.

Après reconstitution avec 7 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Lyophilisat jaune pâle à marron clair (libre ou sous forme agglomérée).

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

DAPTOMYCINE ACCORD est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (icPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Chez l'adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une icPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, DAPTOMYCINE ACCORD doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Des études cliniques ont été menées chez des patients recevant de la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes. Il n'existe pas d'expérience clinique chez des patients recevant de la daptomycine en injection de 2 minutes, ce mode d'administration ayant été étudié uniquement chez le volontaire sain. Cependant, il n'a pas été constaté de différences cliniquement importantes de la pharmacocinétique et du profil de sécurité d'emploi de la daptomycine administrée en injection de 2 minutes comparativement à des doses identiques de daptomycine administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes (voir aussi rubriques 4.8 et 5.2).

##### Posologie

###### Adultes

- icPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus*: DAPTOMYCINE ACCORD 4 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (voir rubrique 5.1).
- icPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Une

durée de traitement supérieure à 14 jours peut être nécessaire, en fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.

- Endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

DAPTOMYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.

##### Affection de la fonction rénale

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), la daptomycine doit être utilisée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (ClCr < 80 mL/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

Ajustements de dose chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine.

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
icPTM sans bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 30 mL/min	4 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	
EI du cœur droit ou icPTM associée à une bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 30 mL/min	6 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés. La recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation (voir rubriques 4.4 et 5.2).

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, DAPTOMYCINE ACCORD doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (voir rubrique 5.2).

##### Affection de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2). On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C). La prudence est recommandée lors d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à ces patients.

##### Patients âgés

La dose recommandée est la même pour les patients âgés, excepté pour ceux présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

Population pédiatrique (enfants âgés de 1 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les posologies recommandées sont basées sur l'âge des enfants présentant une icPTM et sont détaillées ci-dessous.

Groupes d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg toutes les 24 heures	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg toutes les 24 heures	
2 à 6 ans	9 mg/kg toutes les 24 heures	
1 à < 2 ans	10 mg/kg toutes les 24 heures	

DAPТОMYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPТОMYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus fréquemment qu'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'état initial et à intervalles réguliers (au moins 1 fois par semaine) pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

DAPТОMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots venant de naître (voir rubrique 5.3).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* ou à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une lCPТM n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### **Mode d'administration**

Chez l'adulte, DAPТОMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 30 minutes ou en injection intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 2 minutes. Chez l'enfant âgé de 7 à 17 ans, DAPТОMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes (voir rubrique 6.6). Chez l'enfant âgé de 1 à 6 ans, DAPТОMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions de reconstitution/dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Information générale**

Si un foyer d'infection autre que lCPТM ou EI du cœur droit est identifié après un début de traitement par DAPТОMYCINE ACCORD, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien qui devra être efficace sur cette infection.

##### **Anaphylaxie/Hypersensibilité**

Des réactions anaphylactiques/hypersensibilité ont été rapportées avec la daptomycine. En cas d'apparition d'une réaction allergique à DAPТОMYCINE ACCORD, il faut arrêter son utilisation et instaurer un traitement adapté.

##### **Pneumonies**

Les études cliniques ont démontré que la daptomycine n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies. Par conséquent, DAPТОMYCINE ACCORD n'est pas indiqué dans le traitement des pneumonies.

##### **EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus***

Les données cliniques sur l'utilisation de la daptomycine pour le traitement des EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont limitées à 19 patients (voir « Informations sur les essais cliniques » dans la rubrique 5.1).

L'efficacité de la daptomycine chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

#### **Infections profondes**

Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

#### **Infections à entérocoques**

Les preuves pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de la daptomycine dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, la posologie de daptomycine qui pourrait être appropriée dans le traitement des infections à entérocoques, avec ou sans bactériémie, n'a pas été déterminée. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, accompagnés dans la plupart des cas de bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

#### **Micro-organismes résistants**

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. En cas de survenue de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

#### **Diarrhées associées à *Clostridium difficile***

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DADC) ont été rapportées avec la daptomycine (voir rubrique 4.8). Si une DADC est suspectée ou confirmée, il pourra être nécessaire d'arrêter DAPТОMYCINE ACCORD et d'instaurer un traitement adapté en fonction du tableau clinique.

#### **Interaction avec les réactifs de laboratoire**

Une valeur inexacte de prolongation du temps de prothrombine (TP) et une augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été observées lorsque certains réactifs de thromboplastine recombinante sont utilisés pour le test de laboratoire (voir également rubrique 4.5).

#### **Créatine phosphokinase et myopathie**

Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; MM isoenzyme) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobulinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par de la daptomycine (voir également rubriques 4.5, 4.8 et 5.3). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par de la daptomycine (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %). Ainsi :

- Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK au préalable, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 mL/min; voir aussi rubrique 4.2), y compris ceux sous hémodialyse ou DPAC et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une myopathie (par ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).
- On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite de la normale initialement, aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si DAPТОMYCINE ACCORD est prescrit, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être plus d'une fois par semaine.
- DAPТОMYCINE ACCORD ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur les risques.
- Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une éventuelle atteinte musculaire.

- Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexpliquées doit avoir un dosage des CPK tous les 2 jours. Le traitement par DAPTOXYCINE ACCORD doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexpliqués si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

#### **Neuropathie périphérique**

Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie périphérique pendant le traitement par DAPTOXYCINE ACCORD doivent être investigués ; et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (voir rubriques 4.8 et 5.3).

#### **Population pédiatrique**

La daptomycine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 1 an en raison du risque potentiel d'effets sur le système musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) observés chez des chiots venant de naître (voir rubrique 5.3).

#### **Pneumonies à éosinophiles**

Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez des patients traités par la daptomycine (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas rapportés, les patients présentaient une fièvre, une dyspnée avec une insuffisance respiratoire hypoxémique et des infiltrats pulmonaires diffus. La majorité des cas est apparue après plus de 2 semaines de traitement par la daptomycine et s'est améliorée à l'arrêt de la daptomycine et à l'initiation d'un traitement par des corticoïdes. Des cas de récurrences de pneumonie à éosinophiles après une réexposition à la daptomycine ont été rapportés. Les patients qui développent ces signes et ces symptômes au cours du traitement par DAPTOXYCINE ACCORD doivent bénéficier rapidement d'un examen médical incluant, si nécessaire, un lavage broncho-alvéolaire et afin d'éliminer toutes autres causes (par exemple infections bactériennes, infections fongiques, parasites, autres médicaments). Dans ce cas, DAPTOXYCINE ACCORD doit être immédiatement arrêté et une corticothérapie par voie générale devra être instaurée si nécessaire.

#### **Atteinte de la fonction rénale**

Des cas d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés sous traitement par la daptomycine. Une atteinte sévère de la fonction rénale peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, propice à accroître le risque de développer une atteinte musculaire (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster l'intervalle de dose de daptomycine chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'adaptation posologique n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation repose essentiellement sur des données de modélisation pharmacocinétique. DAPTOXYCINE ACCORD ne doit donc être utilisé que chez les patients pour qui l'on estime que le bénéfice clinique prévaut sur les risques potentiels.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de DAPTOXYCINE ACCORD à des patients présentant déjà une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) avant de commencer un traitement par DAPTOXYCINE ACCORD. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale (voir aussi rubrique 5.2).

Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement en cas d'administration concomitante de substances ayant un potentiel néphrotoxique, indépendamment de l'état préexistant de la fonction rénale du patient (voir également rubrique 4.5).

#### **Obésité**

Chez les sujets obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> mais avec une clairance de la créatinine > 70 mL/min, l'AUC<sub>0-24</sub> de daptomycine était significativement augmentée (en moyenne de 42 %) par rapport aux sujets contrôlés non-obèses. En raison de données limitées sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les patients fortement obèses, l'administration de DAPTOXYCINE ACCORD devra être faite avec précaution dans cette population. Toutefois, à ce jour, aucune donnée ne justifie une réduction de dose chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le cytochrome P450 (CYP450) n'intervient que peu ou pas du tout dans le métabolisme de la daptomycine. Il est peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

Des études d'interaction ont été réalisées entre la daptomycine et l'aztréonam, la tobramycine, la warfarine et le probénécide. La daptomycine n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou du probénécide ; de même ces médicaments n'altéraient pas la pharmacocinétique de la daptomycine. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas modifiée de façon significative par l'aztréonam.

Bien que des changements mineurs de la pharmacocinétique de la daptomycine et de la tobramycine aient été observés lors d'une co-administration de la daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 2 mg/kg, ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'interaction entre la daptomycine et la tobramycine à la dose recommandée de la daptomycine n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de DAPTOXYCINE ACCORD et de la tobramycine.

Les données sur l'administration concomitante de la daptomycine et de la warfarine sont limitées. Les études d'interaction de la daptomycine avec des anticoagulants autres que la warfarine n'ont pas été réalisées. L'activité anticoagulante des patients recevant DAPTOXYCINE ACCORD et la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance durant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par DAPTOXYCINE ACCORD.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités connues pour entraîner une atteinte musculaire (par ex. inhibiteurs de la HMGCoA réductase). Toutefois, chez des patients prenant une telle spécialité en même temps que la daptomycine, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration de ces médicaments, pendant le traitement par DAPTOXYCINE ACCORD, à moins que les avantages prévus sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés plus d'une fois par semaine ; et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une éventuelle myopathie (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

La daptomycine étant éliminée principalement par le rein, les taux plasmatiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec des spécialités réduisant la filtration rénale (par ex. AINS et inhibiteurs des COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe une possibilité d'interaction d'ordre pharmacodynamique en cas de co-administration. De ce fait, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de daptomycine et d'une autre spécialité réduisant la filtration rénale.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de la daptomycine, des cas d'interférence entre la daptomycine et des réactifs particuliers utilisés pour certaines évaluations du temps de prothrombine / rapport international normalisé (TP /INR) ont été rapportés. Cette interférence a donné lieu à une valeur inexacte de prolongation du TP et à une augmentation de l'INR. En cas d'anomalie inexpliquée du TP/INR chez des patients recevant de la daptomycine, une interaction in vitro avec le test de laboratoire devra être envisagée. Afin de limiter le nombre de résultats erronés, les prélèvements destinés à évaluer le TP ou l'INR seront effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine (voir rubrique 4.4).

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la daptomycine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

DAPTOXYCINE ACCORD ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue, par ex. si les bénéfices attendus prévalent sur les risques éventuels.

### Allaitement

Dans un cas rapporté, la daptomycine a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à la dose de 500 mg/jour pendant 28 jours à une femme qui allaitait, et des prélèvements de lait maternel de la patiente ont été effectués sur une période de plus de 24 heures au jour 27. La concentration de daptomycine la plus élevée mesurée dans le lait maternel était de 0,045 µg/mL, soit une concentration faible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, l'allaitement doit être interrompu lorsque DAPTOMYCINE ACCORD est administré à des femmes qui allaitent.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la daptomycine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Compte tenu des effets indésirables rapportés, la daptomycine n'a probablement aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### 4.8. Effets indésirables

#### Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, 2 011 sujets ont reçu la daptomycine. Au cours de ces essais, 1 221 sujets, dont 1 108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 4 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Des effets indésirables (considérés par l'investigateur comme éventuellement, probablement ou définitivement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour la daptomycine et les traitements comparateurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 1/100, < 1/10) sont : infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à *Candida*, anémie, inquiétude, insomnie, étourdissements, céphalées, hypertension, hypotension, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension, tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL)), éruption, prurit, douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves incluent des réactions d'hypersensibilité, une pneumonie à éosinophiles, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), un angioedème et une rhabdomyolyse.

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences suivantes correspondant à très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques et des notifications depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à <i>Candida</i>
	Peu fréquent	Septicémie torquique
	Fréquence	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i> **

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée* Fréquent Peu fréquent	Anémie Thrombocythémie, éosinophilie, augmentation du rapport international normalisé (INR) Prolongation du temps de prothrombine (TP)
Affections du système immunitaire	Rare Fréquence indéterminée*	Hypersensibilité** se manifestant, d'après les cas rapportés de façon isolée, notamment par : angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), éosinophilie pulmonaire, éruption vésiculo-bulleuse atteignant la membrane muqueuse et sensation de gonflement oropharyngé. Anaphylaxie**
	Fréquence indéterminée*	
	Fréquence indéterminée*	Réactions survenant lors de la perfusion incluant les symptômes suivants : tachycardie, sibilants, pyrexie, crises de frissons intenses, bouffées de chaleur, vertige, syncope et goût métallique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Perte d'appétit, hyperglycémie, déséquilibre électrolytique
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	Étourdissements, céphalées Paresthésie, troubles du goût, tremblement
	Fréquence indéterminée*	Neuropathie périphérique**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire, extrasystole
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension
	Peu fréquent	Bouffées vaso-motrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée*	Pneumonie à éosinophiles <sup>1 **</sup> , toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension
	Peu fréquent	Dyspepsie, glossite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Tests de la fonction hépatique anormaux <sup>2</sup> (augmentation des alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL))
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare Fréquent Peu fréquent	Ictère Éruption, prurit Urticaire



Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections musculosquelettiques et systémique	Fréquence indéterminée* Fréquent Peu fréquent	Exanthème pustuleux aigu généralisé Douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) <sup>2</sup> Myosite, augmentation de la myoglobine, faiblesse musculaire, douleur musculaire, arthralgie, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH) Rhabdomyolyse <sup>3, **</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée* Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale incluant une défaillance rénale et une insuffisance rénale, augmentation de la créatinine sérique
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	Réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie Fatigue, douleur

\* Sur la base de notifications recueillies depuis la mise sur le marché. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernant une population dont la taille n'est pas connue précisément, il est difficile d'estimer de manière fiable leur fréquence. Cette dernière a donc été catégorisée en fréquence indéterminée.

\*\* Voir rubrique 4.4.

<sup>1</sup> Même si l'incidence exacte des cas de pneumonie à éosinophiles associés à la daptomycine est considérée comme indéterminée, le nombre de notifications spontanées est très faible à ce jour (< 1/10 000).

<sup>2</sup> Dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés. Cette augmentation des transaminases était probablement liée à des effets sur le muscle squelettique. La majorité des cas d'augmentation des transaminases étaient des atteintes de grade 1 à 3 qui se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

<sup>3</sup> Environ 50 % des patients chez qui l'on disposait d'informations cliniques suffisantes, présentaient une atteinte préexistante de la fonction rénale ou recevaient en même temps des médicaments connus pour être à l'origine de rhabdomyolyse.

Les données de sécurité d'emploi concernant l'administration de daptomycine en injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique chez le volontaire sain. Sur la base des résultats de ces études, les deux modes d'administration de daptomycine, en injection intraveineuse de 2 minutes et en perfusion intraveineuse de 30 minutes, ont montré un profil similaire de sécurité d'emploi. Il n'a pas été montré de différence notable concernant la tolérance locale ou la nature et la fréquence des événements indésirables.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage, il est recommandé de prendre des mesures complémentaires. La daptomycine s'élimine lentement par hémodialyse (environ 15 % de la dose administrée sont éliminés en 4 heures) ou par dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose administrée sont éliminés en 48 heures).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique :** Antibactériens pour utilisation générale, Autres antibactériens, code ATC : J01XX09.

#### **Mécanisme d'action**

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif. Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépoliarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négigeable.

#### **Relation PK/PD**

La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis à vis des bactéries à Gram positif *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'homme répond à l'optimisation des critères pharmacodynamiques définis chez l'animal (AUC/CMI et C<sub>max</sub>/CMI).

#### **Mécanismes de résistance**

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de daptomycine. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine durant le traitement.

Le(s) mécanisme(s) de résistance à la daptomycine n'est (ne sont) pas totalement élucidé(s).

#### **Concentrations critiques**

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour *Staphylococcus* et *Streptococcus* (à l'exception de *S. pneumoniae*) sont : Sensibles ≤ 1 mg/l et Résistants > 1 mg/l.

#### **Sensibilité**

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

#### **Espèces habituellement sensibles**

<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus coagulase négative</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococcus du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Espèces naturellement résistantes</b>
Bactéries à Gram négatif

\* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

#### Efficacité et sécurité clinique

Au cours des deux essais cliniques dans les infections complicquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par la daptomycine répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (36 % des patients), 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser DAPATOMYCINE ACCORD.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec la daptomycine répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différences de taux de succès (95% IC)
Population ITT (en intention de traiter)			
IE du cœur droit	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6 ; 31,3)
Population PP (per protocole)			
IE du cœur droit	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7 ; 44,7)

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8%) patients traités par la daptomycine, 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine et 2/62 (3,2%) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique. Parmi ces échecs, 6 patients traités par la daptomycine et 1 patient traité par vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMIs à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement (voir « Mécanismes de résistance » ci-dessus). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (Etude DAP-PEDS-07-03) présentant une ICPM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans une démarche progressive par groupe d'âges bien défini et ont reçu des doses en fonction de l'âge une fois par jour jusqu'à 14 jours, comme suit :

- Groupe d'âges 1 (n=113): 12 à 17 ans, traité par la daptomycine à des doses de 5 mg/kg ou par le traitement de référence (TDR);
- Groupe d'âges 2 (n=113): 7 à 11 ans, traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 3 (n=125): 2 à 6 ans, traité par la daptomycine à des doses de 9 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 4 (n=45): 1 à < 2 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR.

L'objectif principal de l'étude DAP-PEDS-07-03 était d'évaluer la sécurité d'emploi du traitement. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité des doses de daptomycine administrées par voie intraveineuse en fonction de l'âge en comparaison au traitement de référence. Le critère principal en termes d'efficacité était la réponse clinique telle que définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » et selon une évaluation menée en aveugle.

Un total de 369 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 256 sujets ayant reçu la daptomycine et 133 sujets ayant reçu le traitement de référence (TDR). Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès cliniques étaient comparables entre les groupes de traitement daptomycine et TDR, en cohérence avec l'analyse principale d'efficacité sur la population en intention de traiter.

Résumé de la réponse clinique définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » :

	Succès clinique			Différence en %
	DAP n/N (%)	TDR n/N (%)	TDR n/N (%)	
Intention de traiter	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)		2,0
Intention de traiter modifiée	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)		0,9
Cliniquement évaluable	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)		-1,5
Microbiologiquement évaluable (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)		-1,8

Le taux de réponses thérapeutiques globales était également similaire pour les groupes de traitement daptomycine et TDR concernant les infections dues à SASM, SARW et *Streptococcus pyogenes* (voir tableau ci-dessous, population ME) : les taux de réponses étaient > 94% pour les deux bras de traitement pour ces pathogènes communs.

Résumé de la réponse thérapeutique globale par type de pathogène isolé à l'initiation du traitement (population ME) :

Pathogène	Taux de succès* n/N (%)	
	Daptomycine	Comparateur
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

\* Les sujets ayant présenté un succès clinique (réponse clinique « guérison » ou « amélioration ») et un succès microbiologique (réponse par rapport au pathogène « éradiqué » ou « présumé éradiqué ») sont classés comme réponse thérapeutique globale.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne.

La daptomycine, administrée en injection intraveineuse de 2 minutes, a également montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour des doses thérapeutiques approuvées de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et C<sub>max</sub>) a été montrée chez le volontaire sain après l'administration de daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou en injection intraveineuse de 2 minutes.

Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

#### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez les volontaires sains adultes est approximativement de 0,1 l/kg et est indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains et les patients traités par daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale.

### **Biotransformation**

Au cours d'études *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont montré que la daptomycine n'inhibe pas ou n'induit pas l'activité des isomères suivants du cytochrome CYP P450 humain : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP450.

Après une perfusion de daptomycine marquée au carbone 14 chez les volontaires sains adultes, la radioactivité plasmatique était comparable à la concentration déterminée par le test microbiologique. Des métabolites marqués ont été retrouvés dans les urines, comme l'a montré la différence entre les concentrations de radioactivité totale et celles de l'activité microbiologique. Au cours d'une autre étude, aucun métabolite n'a été observé dans le plasma, et des quantités faibles de 3 métabolites oxydés et d'un composé non identifié ont été retrouvés dans les urines. Le site du métabolisme n'a pas été identifié.

### **Élimination**

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale ou inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 mL/h/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 mL/h/kg.

Un bilan d'élimination utilisant le radiomarquage a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine, la clairance totale moyenne de la daptomycine était d'environ 35 % plus faible et la moyenne de l'ASC<sub>0-∞</sub> d'environ 58 % plus élevée chez les personnes âgées (≥ 75 ans) en comparaison aux valeurs observées chez des volontaires sains jeunes (âgés de 18 à 30 ans). Aucune différence de la C<sub>max</sub> n'a été observée. Les différences retrouvées s'expliquent vraisemblablement par la diminution de la fonction rénale communément retrouvée dans la population gériatrique.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose réduite en cas d'atteinte sévère de la fonction rénale.

#### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

La pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine a été évaluée dans trois groupes d'enfants présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée (2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans). La pharmacocinétique de la daptomycine après une dose unique de 4 mg/kg chez les adolescents âgés de 12-17 ans était généralement semblable à celle des sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale, avec cependant tendance à une diminution de l'ASC et de la C<sub>max</sub> chez les adolescents. Dans les cas des adolescents, incluant une diminution du niveau d'exposition (AUC et C<sub>max</sub>) et de la demi-vie d'élimination, l'efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse unique de 8 mg/kg ou 10 mg/kg de daptomycine par perfusion intraveineuse de 1 ou 2 heures chez des enfants âgés de 2 à 6 ans inclus présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée et recevant une antibiothérapie standard.

L'exposition moyenne (ASC<sub>0-∞</sub>) était environ de 429 et 550 µg\*hr/mL après administration intraveineuse d'une dose unique de 8 mg/kg et de 10 mg/kg respectivement, soit une exposition moyenne similaire à celle observée chez les adultes à une dose de 4 mg/kg à l'état d'équilibre (495 µg\*hr/mL). La pharmacocinétique de la daptomycine semble être linéaire aux échelles de doses

étudiées. La demi-vie, la clairance et le volume de distribution étaient similaires pour les deux niveaux de doses.

Une étude de phase 4 a été conduite pour évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant une IcPTM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans 4 groupes (voir rubrique 5.1). Des doses de daptomycine de 5 à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse et 286 enfants ont reçu de la daptomycine à partir desquels des prélèvements pharmacocinétiques ont été effectués chez 45 enfants issus des différents groupes d'âges. Suite à l'administration de doses multiples, l'ASC<sub>0-∞</sub> de la daptomycine était de 387, 438, 439 et 466 µg\*hr/mL respectivement pour les groupes d'âges 12-17 ans, 7-11 ans, 2-6 ans et 1- < 2 ans, indiquant que l'exposition à la daptomycine était similaire en fonction des différents groupes d'âges après un ajustement de la dose en fonction du poids et de l'âge.

La C<sub>max</sub> moyenne se situait entre 62,4 µg/mL et 81,9 µg/mL. La t<sub>1/2</sub> terminale se situait entre 3,8 et 5,3 heures en fonction des différents groupes d'âges alors que la clairance moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 13,3 et 21,5 mL/h/kg. La clairance correspondante chez les patients issus du groupe d'enfants les plus jeunes était également plus importante, ce qui est cohérent avec les observations précédentes. Les taux d'exposition atteints avec ces doses étaient cohérents avec ceux atteints dans l'étude adulte IcPTM.

#### **Obésité**

Par rapport aux sujets non-obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'AUC était d'environ 28 % plus élevée chez les sujets modérément obèses (indice de masse corporelle de 25-40 kg/m<sup>2</sup>) et de 42 % supérieure chez les sujets extrêmement obèses (indice de masse corporelle de > 40 kg/m<sup>2</sup>). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.

#### **Sexe**

Aucune différence entre les sexes cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

#### **Atteinte de la fonction rénale**

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets présentant différents degrés d'atteinte de la fonction rénale, la clairance totale de la daptomycine (CL) diminuait et l'exposition systémique (AUC) augmentait alors que la fonction rénale (clairance de la créatinine) diminuait.

Basés sur ces données de pharmacocinétique et de modélisation, l'ASC de la daptomycine durant le premier jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC était 2 fois plus élevée que celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale qui recevaient la même dose. Au deuxième jour, après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC, l'ASC de la daptomycine était d'environ 1,3 fois plus élevée que celle observée après une deuxième dose de 6 mg/kg chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur cette base, il est recommandé que les patients sous HD ou DPAC reçoivent de la daptomycine une fois toutes les 48 h à la dose recommandée en fonction du type d'infection traitée (voir rubrique 4.2).

#### **Atteinte de la fonction hépatique**

La pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas différente chez les sujets présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B de l'atteinte de la fonction hépatique) de celle des volontaires sains présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids après administration d'une dose unique de 4 mg/kg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration de daptomycine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de la daptomycine n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études d'une durée clinique significative (14 à 28 jours), l'administration de daptomycine était associée à des modifications dégénératives/régénératives minimales à légères des muscles squelettiques chez le rat et le chien. Les modifications microscopiques du muscle squelettique étaient minimales (approximativement 0,05% de myofibrilles atteintes) et s'accompagnaient d'élévations des

CPK aux doses plus élevées. Aucune fibrose ni rhabdomyolyse n'a été observée. Selon la durée de l'étude, tous les effets musculaires, y compris les modifications microscopiques, étaient réversibles en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification fonctionnelle ou pathologique n'a été observée sur les muscles lisses ou cardiaques.

Concernant la myopathie, la dose minimale induisant des effets toxiques chez les rats et les chiens correspond à des niveaux d'exposition de 0,8 à 2,3 fois supérieurs aux concentrations thérapeutiques humaines atteintes après une dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) chez les patients ayant une fonction rénale normale. Etant donné que la pharmacocinétique est comparable (voir rubrique 5.2), les marges de sécurité sont très similaires pour les 2 modes d'administration.

Une étude chez les chiens a montré que la myopathie était réduite par une administration journalière unique en comparaison à une posologie fractionnée comportant une même dose journalière totale, suggérant que les effets myopathiques chez les animaux étaient essentiellement liés à l'intervalle entre les doses.

Des effets sur les nerfs périphériques ont été observés à des doses plus élevées que celles associées aux effets sur les muscles squelettiques chez le rat et le chien adulte, et étaient principalement liés à la  $C_{max}$  plasmatique. Les modifications touchant les nerfs périphériques se caractérisaient par une dégénération axonale minimale à légère et s'accompagnaient fréquemment de modifications fonctionnelles. Les effets microscopiques et fonctionnels se normalisaient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les marges de sécurité pour les effets sur les nerfs périphériques chez les rats et les chiens sont respectivement 8 et 6 fois supérieures, d'après la comparaison des valeurs de  $C_{max}$  à la dose sans effet toxique, avec la  $C_{max}$  atteinte pour une dose unique de 6 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Les données des études *In vitro* et de quelques études *In vivo* mises en place dans le but d'étudier le mécanisme de myotoxicité de la daptomycine ont montré que la membrane plasmique des cellules musculaires squelettiques différenciées spontanément contractiles était la cible de la toxicité. La cible spécifique au niveau de la surface cellulaire n'a pas été identifiée. Une altération/perde de la fonction mitochondriale avait également été observée, cependant le rôle et la portée de ces données sur la pathologie elle-même ne sont pas connus. Ces données n'étaient pas associées à un effet sur la contraction musculaire.

Contrairement aux chiens adultes, les jeunes chiens se sont révélés plus sensibles aux lésions des nerfs périphériques qu'à la myopathie squelettique. Les jeunes chiens ont développé des lésions des nerfs périphériques et spinaux à des doses inférieures à celles associées à des effets toxiques sur les muscles squelettiques.

Chez des chiots venant de naître, la daptomycine à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour a induit des signes cliniques importants de fasciulations musculaires, de rigidité musculaire des membres, et des difficultés d'utilisation de leurs membres, ayant entraîné une diminution du poids corporel et une dégradation de l'état général ce qui a nécessité l'interruption précoce du traitement dans ces groupes de dose. A des doses plus faibles (25 mg/kg/jour), des signes cliniques légers et réversibles de contractions musculaires et un cas de rigidité musculaire ont été observés sans aucun effet sur le poids corporel. Il n'y a pas eu de corrélation histopathologique au niveau du tissu nerveux central et périphérique, ou au niveau du muscle squelettique, quelle que soit la dose. Le mécanisme et la pertinence clinique de ces signes cliniques indésirables restent par conséquent inconnus.

Les tests de toxicité sur la reproduction n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Toutefois, la daptomycine passe le placenta chez la rate gravide (voir rubrique 5.2). L'excrétion de la daptomycine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez les rongeurs. La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène, ni clastogène dans une batterie de tests de géotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium

### 6.2. Incompatibilités

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre incolore (type I) avec un bouchon en caoutchouc, une bague de sertissage en aluminium et une capsule flip off en plastique vert.

Boîte de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes (voir rubriques 4.2 et 5.2). La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse de 30 ou 60 minutes

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon

en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.

9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : actréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.

8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2.

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
46 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 408 7 3 : Boîte de 1 flacon.
- 34009 550 408 8 0 : Boîte de 5 flacons.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

## ANNEXE II

### A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

#### A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

#### A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**MEDICHEM, S.A**  
MOSSEN JACINT VERDAGUER 67A  
SANT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

OU

**HIKMA ITALIA SPA**  
10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

### B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

### C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

#### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

### D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

#### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La fiche posologique

La fiche posologique doit contenir les messages clés suivants :

- Il existe un risque de toxicité musculosquelettique sévère ; ainsi il est important de doser les CPK à l'initiation du traitement et à intervalles réguliers. Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie.
- DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les tests de coagulation (TPI/INR), ce qui peut conduire à des résultats inexacts. Afin de minimiser ce risque, les médecins doivent être informés qu'il est recommandé d'effectuer les prélèvements sanguins nécessaires aux tests de la coagulation au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de DAPTOMYCINE ACCORD.

- La fiche posologique doit contenir les algorithmes appropriés pour le calcul de la dose de DAPTOMYCINE ACCORD nécessaire à la réconstitution, afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses (osmolarité élevée, surdosage).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les laboratoires souhaitant tester la sensibilité *in vitro* de DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine

Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine doit contenir les messages clés suivants :

- Tester la sensibilité minimise le risque d'échec du traitement en identifiant les souches présentant un risque de résistance à la daptomycine.

- Tester la sensibilité à la daptomycine nécessite la présence de calcium dans le milieu de culture ; ainsi l'utilisation de milieux contenant des concentrations appropriées de calcium, est recommandée.

### E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

### F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Hydroxyde de sodium

Pour un flacon

**ANNEXE IIIA**  
**ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage extérieur

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**  
Daptomycine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon contient 350 mg de daptomycine.  
1 mL contient 50 mg de daptomycine après reconstitution avec 7 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

1 flacon  
5 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution/dilution.

Lire la notice avant utilisation pour les modalités de reconstitution.

Lorsque l'administration est réalisée en injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

CIS : 6 908 214 9\_CITES sortant

Format T10 - Q11ADOC034 v.04

21

Lire la notice concernant la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Titulaire

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

Exploitant

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: (numéro) [code CiP]

SN: (numéro) [numéro de série]

CIS : 6 908 214 9\_OTES sortant

Format T10 - Q11ADOC034 v.04

22

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Flacon.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Daptomycine.

Voie intraveineuse.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lors d'une administration par injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

350 mg.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Daptomycine

Encadré

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
3. Comment utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

**1. QU'EST-CE QUE DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

**Classe pharmacothérapeutique - code ATC : J01XX09**

La substance active de DAPTOMYCINE ACCORD poudre pour solution injectable/pour perfusion est la daptomycine. La daptomycine est un antibiotique capable d'arrêter la croissance de certaines bactéries. DAPTOMYCINE ACCORD s'utilise chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 1 à 17 ans) dans le traitement des infections de la peau et des tissus sous-cutanés. Il s'utilise également chez l'adulte pour traiter des infections du cœur (y compris celles des valves cardiaques) causées par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*. Il s'utilise aussi pour traiter des infections du sang causées par cette même bactérie lorsqu'elles sont associées à une infection de la peau ou du cœur.

Selon le type d'infection(s) que vous avez, votre médecin pourra vous prescrire également d'autres antibiotiques en même temps que le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

**Vous ne devez pas recevoir DAPTOMYCINE ACCORD**

Si vous êtes allergique à la daptomycine ou à l'hydroxyde de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous êtes dans cette situation, informez-en votre médecin ou votre infirmière. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD :

- Si vous avez des problèmes de rein ou si vous en avez déjà eu. Votre médecin peut avoir à modifier la dose de DAPTOMYCINE ACCORD (voir rubrique 3 de cette notice).

- des médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs des COX-2 (comme le célécoxib). Ceux-ci pourraient interférer avec les effets de DAPTOMYCINE ACCORD sur le rein.
- des anticoagulants oraux (par ex. la warfarine), qui sont des médicaments qui empêchent la coagulation du sang. Il peut être nécessaire que votre médecin suive votre temps de coagulation.

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion avec des aliments et, boissons et de l'alcool**

Sans objet.

#### Grossesse et allaitement

DAPTOMYCINE ACCORD n'est généralement pas utilisé chez la femme enceinte. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

N'allaitiez pas si vous recevez DAPTOMYCINE ACCORD ; car il peut passer dans votre lait maternel et avoir des effets néfastes pour le bébé.

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

DAPTOMYCINE ACCORD n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion contient**

Sans objet.

### 3. COMMENT UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?

DAPTOMYCINE ACCORD vous sera généralement administré par un médecin ou une infirmière.

La dose dépend de votre poids et du type d'infection à traiter. La dose habituelle chez l'adulte est de 4 mg par kilo (kg) de poids corporel, une fois par jour pour les infections de la peau, ou de 6 mg par kilo de poids corporel, une fois par jour pour une infection cardiaque ou pour une infection sanguine associée à une infection de la peau ou du cœur. Chez l'adulte, cette dose est administrée directement dans votre sang (dans une veine), soit en perfusion d'une durée d'environ 30 minutes, soit en injection d'une durée d'environ 2 minutes. La même dose est recommandée chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

#### Enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans)

La dose chez les enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans) traités pour une infection de la peau dépend de l'âge du patient. Les doses recommandées sont basées sur l'âge et sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Groupe d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 60 minutes	
1 à < 2 an	10 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 60 minutes	

- Il arrive que des patients recevant de la daptomycine développent une sensibilité, des douleurs ou une faiblesse musculaires (voir rubrique 4 de cette notice pour informations complémentaires). Si cela se produit, parlez-en à votre médecin. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins et vous dira s'il faut poursuivre le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD ou non. Les symptômes disparaissent généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement.
- Si vous présentez une surcharge pondérale importante. Il est possible que vos taux sanguins de DAPTOMYCINE ACCORD soient plus élevés que chez des personnes ayant un poids moyen ; il pourra être nécessaire de vous surveiller attentivement afin de détecter des effets indésirables.

Si vous êtes dans une de ces situations, informez-en votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD.

#### Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :

- Des réactions allergiques aiguës, graves, ont été observées chez des patients traités avec la plupart des agents antibactériens, y compris la daptomycine. Informez immédiatement un médecin ou une infirmière si vous avez des symptômes évoquant une réaction allergique, c'est-à-dire des sifflements, des difficultés à respirer, un gonflement du visage, du cou et de la gorge, des éruptions cutanées et de l'urticaire, de la fièvre (voir rubrique 4 de cette notice pour plus d'information).
- Tout fourmillement ou engourdissement inhabituel des mains ou des pieds, perte de sensation ou difficultés de mouvement. Dans ce cas, parlez-en à votre médecin qui décidera si vous devez ou non poursuivre le traitement.
- Diarrhée, en particulier si vous remarquez du sang ou du mucus dans les selles ou si la diarrhée devient sévère ou persistante.
- Apparition ou aggravation d'une fièvre, d'une toux ou de difficultés à respirer. Elles peuvent être les signes d'une atteinte pulmonaire rare mais grave appelée pneumonie à éosinophiles. Votre médecin vérifiera l'état de vos poumons et décidera si vous devez continuer ou non le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine. Les résultats peuvent suggérer une coagulation faible alors qu'en réalité il n'y a aucun problème. C'est pourquoi il est important que votre médecin prenne en compte le fait que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD. Veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD.

Votre médecin effectuera des tests sanguins afin de surveiller l'état de vos muscles, avant et régulièrement pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

#### Enfants et adolescents

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de un an en raison d'études chez l'animal ayant indiqué que ce groupe d'âge pouvait présenter des effets indésirables sévères.

#### Utilisation chez les personnes âgées

Les personnes âgées de plus de 65 ans peuvent recevoir la même dose que les autres adultes dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

#### Autres médicaments et DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important de mentionner :

- des médicaments appelés statines ou fibrates (pour faire baisser le cholestérol) ou ciclosporine (médicament utilisé en transplantation pour éviter le rejet d'organe ou pour d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique). Il est possible que le risque de maladies secondaires musculaires soit augmenté en cas de prise d'un médicament de ce type (et en cas de prise d'autres médicaments ayant des effets sur les muscles) pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Le médecin pourra décider de ne pas vous prescrire DAPTOMYCINE ACCORD ou d'interrompre le traitement de ces autres médicaments pendant un certain temps.

Si vos reins ne fonctionnent pas correctement, il se peut que DAPTOMYCINE ACCORD vous soit administré moins fréquemment, par exemple une fois tous les deux jours. Si vous êtes sous dialyse et que votre prochaine dose de DAPTOMYCINE ACCORD doit être administrée le jour d'une séance de dialyse, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD aura généralement lieu après la séance.

La durée du traitement est habituellement de 1 à 2 semaines pour les infections de la peau. Pour les infections sanguines ou cardiaques et les infections de la peau, votre médecin décidera du nombre de jours de traitement dont vous avez besoin.

Des instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation sont données à la fin de cette notice.

**Si vous avez utilisé plus de DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion que vous n'auriez dû :**

Sans objet.

**Si vous oubliez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :**

Sans objet.

**Si vous arrêtez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :**

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables très rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 000)

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave, y compris une anaphylaxie, angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)) a été rapportée dans certains cas pendant l'administration de daptomycine. Cette réaction allergique grave nécessite une prise en charge médicale immédiate. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Douleurs à la poitrine ou oppression,
- Eruption cutanée avec cloques, atteignant parfois la bouche et les organes génitaux,
- Gonflement de la gorge,
- Pouls rapide ou faible,
- Sifflement respiratoire,
- Fièvre,
- Frissons ou tremblements,
- Bouffées de chaleur,
- Etourdissement,
- Evanouissement,
- Goût métallique.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicquée. Dans de très rares cas (rapportés chez moins de 1 patient sur 10 000), les problèmes musculaires peuvent être graves, pouvant même entraîner une destruction musculaire (rhabdomyolyse) susceptible d'entraîner des lésions rénales.

**Effets indésirables graves avec une fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Une atteinte pulmonaire rare mais potentiellement grave appelée pneumonie à éosinophiles a été rapportée chez des patients traités par daptomycine, le plus souvent après plus de 2 semaines de traitement.

Les symptômes peuvent être des difficultés à respirer, l'apparition ou l'aggravation d'une toux ou d'une fièvre. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Si vous présentez des boutons cutanés surélevés ou des vésicules sur une grande surface de votre corps, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Infections mycosiques telles que le muguet,
- Infection des voies urinaires,
- Diminution du taux de globules rouges dans le sang (anémie),
- Etourdissements, anxiété, troubles du sommeil,
- Maux de tête,
- Fièvre, sensation de faiblesse (asthénie),
- Hypertension ou hypotension,
- Constipation, douleurs abdominales,
- Diarrhée, mal au cœur (nausées) ou vomissements,
- Flatulence,
- Gonflement ou ballonnement abdominal,
- Eruption cutanée ou démangeaisons,
- Douleurs, démangeaisons ou rougeurs au site de perfusion,
- Douleurs dans les bras ou dans les jambes,
- Examen sanguin montrant une augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase (CPK).

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 100)

- Troubles sanguins (par exemple augmentation des plaquettes, éléments du sang susceptibles d'augmenter la coagulation du sang, ou augmentation de certains types de globules blancs),
- Diminution de l'appétit,
- Fourmillements ou engourdissement au niveau des mains ou des pieds, troubles du goût,
- Tremblements,
- Modifications du rythme cardiaque, bouffées de chaleur,
- Indigestion (dyspepsie), inflammation de la langue,
- Eruption cutanée avec démangeaisons,
- Douleur ou faiblesse musculaire, inflammation des muscles (myosite), douleurs articulaires, Troubles rénaux
- Inflammation et irritation vaginales,
- Douleurs ou faiblesse générales, fatigue,
- Examen sanguin montrant des taux élevés de sucre dans le sang, de créatinine, de myoglobine ou de lactate déshydrogénase (LDH), augmentation du temps de coagulation sanguine ou un déséquilibre de la quantité de sels.

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 1 000)

- Coloration jaune de la peau et des yeux,
- Augmentation du temps de prothrombine.

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les colites associées aux antibiotiques, y compris les colites pseudo-membraneuses (diarrhée sévère ou persistante contenant du sang et/ou du mucus, associée à des douleurs abdominales ou à de la fièvre).

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans

cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).  
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. COMMENT CONSERVER DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

N'utilisez pas DAPTOMYCINE ACCORD si vous remarquez une modification de l'aspect du produit (signes d'humidité ou présence de particules avec une couleur différente dans la poudre ou présence de particules, turbidité ou précipité dans la solution reconstituée).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### 6. CONTENU DE L' EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

**Ce que contient DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

- La substance active est la daptomycine.  
Un flacon de poudre contient 350 mg de daptomycine. Après reconstitution avec 7 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine
- L'autre composant est l'hydroxyde de sodium.

**Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de poudre jaune pâle à brun clair (libre ou sous forme agglomérée). Il est mélangé avec un solvant pour constituer un liquide avant d'être administré.

Il est disponible en boîtes de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Fabricant**

**MEDICHEM, S.A.**  
MOSSÈN JACINT VERDAGUER 67A  
SANT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

**OU**

**HIKMA ITALIA SPA**  
10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

**Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

**Autres**

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

Important : prière de consulter le résumé des caractéristiques du produit avant prescription.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Présentation 350 mg :

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes. La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

**Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse pendant 30 ou 60 minutes**

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.
3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.
5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.
6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).
7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.
8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.
9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
10. Perfusionner ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes.

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion) ne doit pas dépasser 12 heures à 25°C (24 heures au réfrigérateur).

La stabilité de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

#### **Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes**

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
  2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.
  3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
  4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.
  5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.
  6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.
  7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.
  8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
  9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2.
- La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les délais mentionnés ci-dessus pour la stabilité chimique et physique.
- DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.
- Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique. Tout reste inutilisé dans le flacon doit être éliminé.

Saint-Denis, le 21 SEP 2017

Direction : Direction des médicaments génériques,  
non-stéroïdiens, à base de plantes et des  
opérations  
Généralistes

Rôle : Dossier suivi par  
Titre :  
Cantiel  
CIS : 6 908 744 9

Procédure N° : DEHARS/SDC  
N° sortant : 26/17/00208

Référence ANSM à rappeler dans toutes les  
correspondances :  
N° Dossier : V4BOWS-2017-10-0062

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 30 octobre 2017 et reçue le 31 octobre 2017, vous m'avez adressé, conformément  
aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des  
lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- I/AN
- IA
- IB
- II
- groupe de modifications

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

concernant :

C.1.2 : Suppression d'une indication brevetée

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir  
trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre  
spécialité.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative  
compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien  
rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le chef de l'équipe produit coordination  
scientifique de l'évaluation des médicaments  
généralistes et des Asmf

Références : CIS  
NL : 6 908 744 9

**Décision**

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES  
PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des  
modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de  
médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et  
suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 15 septembre 2017, modifiée ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

**ACCORD HEALTHCARE France SAS**

en date du 30 octobre 2017

et concernant

les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :

- 1. Dénomination du médicament
- 2. Composition qualitative et quantitative
- 3. Forme pharmaceutique
- 4.1. Indications thérapeutiques
- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3. Données de sécurité préclinique
- 6.1. Liste des excipients
- 6.2. Incompatibilités
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- Conditions de prescription et de délivrance

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Étiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion** de **ACCORD HEALTHCARE France SAS** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait le 21 Mars 2017

Le chef de l'équipe produit coordination  
scientifique de l'évaluation des  
médicaments et des Asmf

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 350 mg de daptomycine.

Après reconstitution avec 7 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Lyophilisat jaune pâle à marron clair (libre ou sous forme agglomérée).

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

DAPTOMYCINE ACCORD est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 2 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (icPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Chez l'adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une icPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, DAPTOMYCINE ACCORD doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Des études cliniques ont été menées chez des patients recevant de la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes. Il n'existe pas d'expérience clinique chez des patients recevant de la daptomycine en injection de 2 minutes, ce mode d'administration ayant été étudié uniquement chez le volontaire sain. Cependant, il n'a pas été constaté de différences cliniquement importantes de la pharmacocinétique et du profil de sécurité d'emploi de la daptomycine administrée en injection de 2 minutes comparativement à des doses identiques de daptomycine administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes (voir aussi rubriques 4.8 et 5.2).

##### Posologie

###### Adultes

- icPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus*: DAPTOMYCINE ACCORD 4 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (voir rubrique 5.1).
- icPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Une

durée de traitement supérieure à 14 jours peut être nécessaire, en fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.

- Endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

DAPTOMYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.

#### Atteinte de la fonction rénale

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), la daptomycine doit être utilisée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (ClCr < 80 mL/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

Ajustements de dose chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine.

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
ICPTM sans bactériémie à S. aureus	≥ 30 mL/min	4 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)
EI du cœur droit ou ICPTM associée à une bactériémie à S. aureus	≥ 30 mL/min	6 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés. La recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation (voir rubriques 4.4 et 5.2).

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, DAPTOMYCINE ACCORD doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (voir rubrique 5.2)

#### Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2). On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C). La prudence est recommandée lors d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à ces patients.

#### Patients âgés

La dose recommandée est la même pour les patients âgés, excepté pour ceux présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique (enfants âgés de 2 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les posologies recommandées sont basées sur l'âge des enfants présentant une ICPTM et sont détaillées ci-dessous.

Groupe d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg toutes les 24 heures	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg toutes les 24 heures	
2 à 6 ans	9 mg/kg toutes les 24 heures	

DAPTOMYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus fréquemment qu'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'état initial et à intervalles réguliers (au moins 1 fois par semaine) pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots venant de mère (voir rubrique 5.3).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* ou une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une ICPTM n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### Morte d'administration

Chez l'adulte, DAPTOMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 30 minutes ou en injection intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 2 minutes. Chez l'enfant âgé de 7 à 17 ans, DAPTOMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes (voir rubrique 6.6). Chez l'enfant âgé de 2 à 6 ans, DAPTOMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions de reconstitution/dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Information générale

Si un foyer d'infection autre que ICPTM ou EI du cœur droit est identifié après un début de traitement par DAPTOMYCINE ACCORD, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien qui devra être efficace sur cette infection.

##### Anaphylaxie/Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques/hypersensibilité ont été rapportées avec la daptomycine. En cas d'apparition d'une réaction allergique à DAPTOMYCINE ACCORD, il faut arrêter son utilisation et instaurer un traitement adapté.

##### Pneumonies

Les études cliniques ont démontré que la daptomycine n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies. Par conséquent, DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas indiqué dans le traitement des pneumonies.

##### EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus*

Les données cliniques sur l'utilisation de la daptomycine pour le traitement des EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont limitées à 19 patients (voir « Informations sur les essais cliniques » dans la rubrique 5.1).

L'efficacité de la daptomycine chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.



### **Infections profondes**

Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

### **Infections à entérocoques**

Les preuves pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de la daptomycine dans les infections à entérocoques incluent *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, la posologie de daptomycine qui pourrait être appropriée dans le traitement des infections à entérocoques, avec ou sans bactériémie, n'a pas été déterminée. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, accompagnés dans la plupart des cas de bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

### **Micro-organismes résistants**

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. En cas de survenue de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

### **Diarrhées associées à Clostridium difficile**

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DADC) ont été rapportées avec la daptomycine (voir rubrique 4.8). Si une DADC est suspectée ou confirmée, il pourra être nécessaire d'arrêter DAPTOMYCINE ACCORD et d'instaurer un traitement adapté en fonction du tableau clinique.

### **Interaction avec les réactifs de laboratoire**

Une valeur inexacte de prolongation du temps de prothrombine (TP) et une augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été observées lorsque certains réactifs de thromboplastine recombinante sont utilisés pour le test de laboratoire (voir également rubrique 4.5).

### **Créatine phosphokinase et myopathie**

Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; MM isoenzyme) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par de la daptomycine (voir également rubriques 4.5, 4.8 et 5.3). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par de la daptomycine (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %). Ainsi :

- Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK au préalable, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 mL/min; voir aussi rubrique 4.2), y compris ceux sous hémodialyse ou DPAC et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une myopathie (par ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).
- On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite de la normale initialement, aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si DAPTOMYCINE ACCORD est prescrit, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être plus d'une fois par semaine.
- DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur les risques.
- Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une éventuelle atteinte musculaire.
- Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexplicables doit avoir un dosage des CPK tous les 2 jours. Le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexplicables si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

### **Neuropathie périphérique**

Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie périphérique pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doivent être investigués ; et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (voir rubriques 4.8 et 5.3).

### **Population pédiatrique**

La daptomycine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 1 an en raison du risque potentiel d'effets sur le système musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) observés chez des chiots venant de mère (voir rubrique 5.3).

### **Pneumonies à éosinophiles**

Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez des patients traités par la daptomycine (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas rapportés, les patients présentaient une fièvre, une dyspnée avec une insuffisance respiratoire hypoxémique et des infiltrats pulmonaires diffus. La majorité des cas est apparue après plus de 2 semaines de traitement par la daptomycine et s'est améliorée à l'arrêt de la daptomycine et à l'initiation d'un traitement par des corticoïdes. Des cas de pneumonie à éosinophiles après une réexposition à la daptomycine ont été rapportés. Les patients qui développent ces signes et ces symptômes au cours du traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doivent bénéficier rapidement d'un examen médical incluant, si nécessaire, un lavage broncho-alvéolaire et afin d'éliminer toutes autres causes (par exemple infections bactériennes, infections fongiques, parasites, autres médicaments). Dans ce cas, DAPTOMYCINE ACCORD doit être immédiatement arrêté et une corticothérapie par voie générale devra être instaurée si nécessaire.

### **Atteinte de la fonction rénale**

Des cas d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés sous traitement par la daptomycine. Une atteinte sévère de la fonction rénale peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, propice à accroître le risque de développer une atteinte musculaire (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster l'intervalle de dose de daptomycine chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'adaptation posologique n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation repose essentiellement sur des données de modélisation pharmacocinétique. DAPTOMYCINE ACCORD ne doit donc être utilisé que chez les patients pour qui l'on estime que le bénéfice clinique prévaut sur les risques potentiels.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à des patients présentant déjà une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) avant de commencer un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale (voir aussi rubrique 5.2).

Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement en cas d'administration concomitante de substances ayant un potentiel néphrotoxique, indépendamment de l'état préexistant de la fonction rénale du patient (voir également rubrique 4.5).

### **Obésité**

Chez les sujets obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> mais avec une clairance de la créatinine > 70 mL/min, l'AUC<sub>0-24</sub> de daptomycine était significativement augmentée (en moyenne de 42 %) par rapport aux sujets contrôlés non-obèses. En raison de données limitées sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les patients fortement obèses, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD devra être faite avec précaution dans cette population. Toutefois, à ce jour, aucune donnée ne justifie une réduction de dose chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le cytochrome P450 (CYP450) n'intervient que peu ou pas du tout dans le métabolisme de la daptomycine. Il est peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

Des études d'interaction ont été réalisées entre la daptomycine et l'aztréonam, la tobramycine, la warfarine et le probénécide. La daptomycine n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou du probénécide ; de même ces médicaments n'altèrent pas la pharmacocinétique de la daptomycine. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas modifiée de façon significative par l'aztréonam.

Bien que des changements mineurs de la pharmacocinétique de la daptomycine et de la tobramycine aient été observés lors d'une co-administration de la daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 2 mg/kg, ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'interaction entre la daptomycine et la tobramycine à la dose recommandée de la daptomycine n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de DAPTOMYCINE ACCORD et de la tobramycine.

Les données sur l'administration concomitante de la daptomycine et de la warfarine sont limitées. Les études d'interaction de la daptomycine avec des anticoagulants autres que la warfarine n'ont pas été réalisées. L'activité anticoagulante des patients recevant DAPTOMYCINE ACCORD et la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance durant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités connues pour entraîner une atteinte musculaire (par ex. inhibiteurs de la HMGCoA réductase). Toutefois, chez des patients prenant une telle spécialité en même temps que la daptomycine, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration de ces médicaments, pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD, à moins que les avantages prévalent sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés plus d'une fois par semaine ; et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une éventuelle myopathie (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

La daptomycine étant éliminée principalement par le rein, les taux plasmatiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec des spécialités réduisant la filtration rénale (par ex. AINS et inhibiteurs des COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe une possibilité d'interaction d'ordre pharmacodynamique en cas de co-administration. De ce fait, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de daptomycine et d'une autre spécialité réduisant la filtration rénale.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de la daptomycine, des cas d'interférence entre la daptomycine et des réactifs particuliers utilisés pour certaines évaluations du temps de prothrombine / rapport international normalisé (TP /INR) ont été rapportés. Cette interférence a donné lieu à une valeur exacte de prolongation du TP et à une augmentation de l'INR. En cas d'anomalie inexplicquée du TP/INR chez des patients recevant de la daptomycine, une interaction *in vitro* avec le test de laboratoire devra être envisagée. Afin de limiter le nombre de résultats erronés, les prélèvements destinés à évaluer le TP ou l'INR seront effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine (voir rubrique 4.4).

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la daptomycine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue, par ex. si les bénéfices attendus prévalent sur les risques éventuels.

##### Allaitement

Dans un cas rapporté la daptomycine a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à la dose de 500 mg/jour pendant 28 jours à une femme qui allaitait, et des prélèvements de lait maternel de la patiente ont été effectués sur une période de plus de 24 heures au jour 27. La concentration de daptomycine la plus élevée mesurée dans le lait maternel était de 0,045 µg/mL, soit une concentration faible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, l'allaitement doit être interrompu lorsque DAPTOMYCINE ACCORD est administré à des femmes qui allaitent.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la daptomycine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Compte tenu des effets indésirables rapportés, la daptomycine n'a probablement aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, 2 011 sujets ont reçu la daptomycine. Au cours de ces essais, 1 221 sujets, dont 1 108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 4 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Des effets indésirables (considérés par l'investigateur comme éventuellement probablement ou définitivement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour la daptomycine et les traitements comparateurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )) sont : infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à *Candida*, anémie, anxiété, insomnie, étourdissements, céphalées, hypertension, hypotension, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension, tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL)), éruption, prurit, douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves incluent des réactions d'hypersensibilité, une pneumonie à éosinophiles, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), un angioedème et une rhabdomyolyse.

##### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences suivantes correspondant à très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ) ; très rare ( $< 1/10 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques et des notifications depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à <i>Candida</i>
	Peu fréquent	Septicémie fongique
	Fréquence indéterminée*	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i> **
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombocythémie, éosinophilie, augmentation du rapport international normalisé (INR)
	Rare	Prolongation du temps de prothrombine (TP)
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée*	Hypersensibilité** se manifestant, d'après les cas rapportés de façon isolée, notamment par : angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), éosinophilie pulmonaire, éruption vésiculo-bulleuse atteignant la membrane muqueuse et sensation de gonflement oropharyngé.
	Fréquence	Anaphylaxie**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	indéterminée*	
	Fréquence indéterminée*	Réactions survenant lors de la perfusion incluant les symptômes suivants : tachycardie, sibilants, pyrexie, crises de frissons intenses, bouffées de chaleur, vertige, syncope et goût métallique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Perte d'appétit, hyperglycémie, déséquilibre électrolytique
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements, céphalées
	Peu fréquent	Paresthésie, troubles du goût, tremblement
	Fréquence indéterminée*	Neuropathie périphérique**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire, extrasystole
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension
	Peu fréquent	Bouffées vaso-motrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée*	Pneumonie à éosinophiles***, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension
	Peu fréquent	Dyspepsie, glossite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Tests de la fonction hépatique anormaux <sup>2</sup> (augmentation des alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL))
	Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption, prurit
	Peu fréquent	Urticaire
	Fréquence indéterminée*	Exanthème pustuleux aigu généralisé
Affections musculo-squelettiques et systémique	Fréquent	Douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) <sup>2</sup>
	Peu fréquent	Myosite, augmentation de la myoglobine, faiblesse musculaire, douleur musculaire, arthralgie, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH)
	Fréquence indéterminée*	Rhabdomyolyse <sup>3</sup> **
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale incluant une défaillance rénale et une insuffisance rénale, augmentation de la créatinine sérique
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Vaginite
Troubles généraux et	Fréquent	Réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, douleur

\* Sur la base de notifications recueillies depuis la mise sur le marché. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernant une population dont la taille n'est pas connue précisément, il est difficile d'estimer de manière fiable leur fréquence. Cette dernière a donc été catégorisée en fréquence indéterminée.

\*\* Voir rubrique 4.4.

<sup>1</sup> Même si l'incidence exacte des cas de pneumonie à éosinophiles associés à la daptomycine est considérée comme indéterminée, le nombre de notifications spontanées est très faible à ce jour (< 1/10 000).

<sup>2</sup> Dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés. Cette augmentation des transaminases était probablement liée à des effets sur le muscle squelettique. La majorité des cas d'augmentation des transaminases étaient des atteintes de grade 1 à 3 qui se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

<sup>3</sup> Environ 50 % des patients chez qui l'on disposait d'informations cliniques suffisantes, présentaient une atteinte préexistante de la fonction rénale ou recevaient en même temps des médicaments connus pour être à l'origine de rhabdomyolyse.

Les données de sécurité d'emploi concernant l'administration de daptomycine en injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique chez le volontaire sain. Sur la base des résultats de ces études, les deux modes d'administration de daptomycine, en injection intraveineuse de 2 minutes et en perfusion intraveineuse de 30 minutes, ont montré un profil similaire de sécurité d'emploi. Il n'a pas été montré de différence notable concernant la tolérance locale ou la nature et la fréquence des événements indésirables.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de prendre des mesures complémentaires. La daptomycine s'élimine lentement par hémodialyse (environ 15 % de la dose administrée sont éliminés en 4 heures) ou par dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose administrée sont éliminés en 48 heures).

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **Antibactériens pour utilisation générale, Autres antibactériens, code ATC : J01XX09.**

#### Mécanisme d'action

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif. Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

## Relation PK/PD

La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis à vis des bactéries à Gram positif *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'homme répond à l'optimisation des critères pharmacodynamiques définis chez l'animal (AUC/CMI et C<sub>max</sub>/CMI).

## Mécanismes de résistance

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de daptomycine. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine durant le traitement.

Le(s) mécanisme(s) de résistance à la daptomycine n'est (ne sont) pas totalement élucidé(s).

## Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour *Staphylococcus* et *Streptococcus* (à l'exception de *S. pneumoniae*) sont : Sensibles ≤ 1 mg/l et Résistants > 1 mg/l.

## Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

## Espèces habituellement sensibles

<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus coagulans</i> négative
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus</i> du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>

## Espèces naturellement résistantes

Bactéries à Gram négatif

\* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

## Efficacité et sécurité clinique

Au cours des deux essais cliniques dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par la daptomycine répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec la daptomycine répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différences de taux de succès (95% CI)
Population ITT (en intention de traiter)			
IE du cœur droit	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6 ; 31,3)
Population PP (per protocole)			
IE du cœur droit	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7 ; 44,7)

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8%) patients traités par la daptomycine, 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine et 2/62 (3,2%) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique. Parmi ces échecs, 6 patients traités par la daptomycine et 1 patient traité par vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMIs à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement (voir « Mécanismes de résistance » ci-dessus). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (Etude DAP-PEDS-07-03) présentant une icPTM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans une démarche progressive par groupe d'âges bien défini et ont reçu des doses en fonction de l'âge une fois par jour jusqu'à 14 jours, comme suit :

- Groupe d'âges 1 (n=113): 12 à 17 ans, traité par la daptomycine à des doses de 5 mg/kg ou par le traitement de référence (TDR);
- Groupe d'âges 2 (n=113): 7 à 11 ans, traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 3 (n=125): 2 à 6 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 4 (n=45): 1 à < 2 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR.

L'objectif principal de l'étude DAP-PEDS-07-03 était d'évaluer la sécurité d'emploi du traitement. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité des doses de daptomycine administrées par voie intraveineuse en fonction de l'âge en comparaison au traitement de référence. Le critère principal en termes d'efficacité était la réponse clinique telle que définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » et selon une évaluation menée en aveugle.

Un total de 389 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 256 sujets ayant reçu la daptomycine et 133 sujets ayant reçu le traitement de référence (TDR). Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès cliniques étaient comparables entre les groupes de traitement daptomycine et TDR, en cohérence avec l'analyse principale d'efficacité sur la population en intention de traiter.

Résumé de la réponse clinique définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC »:

	Succès clinique			Différence en %
	DAP n/N (%)	TDR n/N (%)		
Intention de traiter	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)		2,0
Intention de traiter modifiée	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)		0,9
Cliniquement évaluable	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)		-1,5
Microbiologiquement évaluable (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)		-1,8

Le taux de réponses thérapeutiques globales était également similaire pour les groupes de traitement daptomycine et TDR concernant les infections dues à SASM, SARM et *Streptococcus pyogenes* (voir tableau ci-dessous, population ME) ; les taux de réponses étaient > 94% pour les deux bras de traitement pour ces pathogènes communs.

Résumé de la réponse thérapeutique globale par type de pathogène isolé à l'initiation du traitement (population ME) :

Pathogène	Taux de succès <sup>a</sup> n/N (%)	
	Daptomycine	Comparateur
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

<sup>a</sup> Les sujets ayant présenté un succès clinique (réponse clinique « guérison » ou « amélioration ») et un succès microbiologique (réponse par rapport au pathogène « éradiqué » ou « présumé éradiqué ») sont classés comme réponse thérapeutique globale.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne.

La daptomycine, administrée en injection intraveineuse de 2 minutes, a également montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour des doses thérapeutiques approuvées de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et C<sub>max</sub>) a été montrée chez le volontaire sain après l'administration de daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou en injection intraveineuse de 2 minutes.

Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez les volontaires sains adultes est approximativement de 0,1 l/kg et est indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains et les patients traités par daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale.

## Biotransformation

Au cours d'études *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont montré que la daptomycine n'inhibe pas ou n'induit pas l'activité des isomères suivants du cytochrome CYP P450 humain : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP450.

Après une perfusion de daptomycine marquée au carbone 14 chez les volontaires sains adultes, la radioactivité plasmatique était comparable à la concentration déterminée par le test microbiologique. Des métabolites inactifs ont été retrouvés dans les urines, comme l'a montré la différence entre les concentrations de radioactivité totale et celles de l'activité microbiologique. Au cours d'une autre étude, aucun métabolite n'a été observé dans le plasma, et des quantités faibles de 3 métabolites oxydés et d'un composé non identifié ont été retrouvés dans les urines. Le site du métabolisme n'a pas été identifié.

## Élimination

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale ou inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 mL/h/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 mL/h/kg.

Un bilan d'élimination utilisant le radiomarquage a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

## Populations particulières

### Personnes âgées

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine, la clairance totale moyenne de la daptomycine était d'environ 35 % plus faible et la moyenne de l'ASC<sub>0-∞</sub> d'environ 58 % plus élevée chez les personnes âgées (≥ 75 ans) en comparaison aux valeurs observées chez des volontaires sains jeunes (âgés de 18 à 30 ans). Aucune différence de la C<sub>max</sub> n'a été observée. Les différences retrouvées s'expliquent vraisemblablement par la diminution de la fonction rénale communément retrouvée dans la population gériatrique.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose réduite en cas d'atteinte sévère de la fonction rénale.

### Enfants et adolescents (< 18 ans)

La pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine a été évaluée dans trois groupes d'enfants présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée (2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans). La pharmacocinétique de la daptomycine après une dose unique de 4 mg/kg chez les adolescents âgés de 12-17 ans était généralement semblable à celle des sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale, avec cependant tendance à une diminution de l'ASC et de la C<sub>max</sub> chez les adolescents. Dans les groupes les plus jeunes (2-6 ans et 7-11 ans), la clairance totale était supérieure comparativement à celle des adolescents, indiquant une diminution du niveau d'exposition (AUC et C<sub>max</sub>) et de la demi-vie d'élimination. L'efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse unique de 8 mg/kg ou 10 mg/kg de daptomycine par perfusion intraveineuse de 1 ou 2 heures chez des enfants âgés de 2 à 6 ans inclus présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée et recevant une antibiothérapie standard.

L'exposition moyenne (ASC<sub>0-∞</sub>) était environ de 429 et 550 µg\*hr/mL après administration intraveineuse d'une dose unique de 8 mg/kg et de 10 mg/kg respectivement, soit une exposition moyenne similaire à celle observée chez les adultes à une dose de 4 mg/kg à l'état d'équilibre (495 µg\*hr/mL). La pharmacocinétique de la daptomycine semble être linéaire aux échelles de doses étudiées. La demi-vie, la clairance et le volume de distribution étaient similaires pour les deux niveaux de doses.

Une étude de phase 4 a été conduite pour évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'enfant (âge de 1 à 17 ans) présentant une ICPPTM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans 4 groupes (voir rubrique 5.1). Des doses de daptomycine de 5 à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse et 256 enfants ont reçu de la daptomycine à partir desquels des prélèvements pharmacocinétiques ont été effectués chez 45 enfants issus de différents groupes d'âges. Suite à l'administration de doses multiples, l'ASC<sub>0-10h</sub> de la daptomycine était de 367, 438, 439 et 466 µg×h/mL respectivement pour les groupes d'âges 12-17 ans, 7-11 ans, 2-6 ans et 1-2 ans, indiquant que l'exposition à la daptomycine était similaire en fonction des différents groupes d'âges après un ajustement de la dose en fonction du poids et de l'âge.

La C<sub>max</sub> moyenne se situait entre 62,4 µg/mL et 81,9 µg/mL. La t<sub>1/2</sub> terminale se situait entre 3,8 et 5,3 heures en fonction des différents groupes d'âges alors que la clairance moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 13,3 et 21,5 mL/m<sup>2</sup>/kg. La clairance correspondante chez les patients issus du groupe d'enfants les plus jeunes était également plus importante, ce qui est cohérent avec les observations précédentes. Les taux d'exposition atteints avec ces doses étaient cohérents avec ceux atteints dans l'étude adulte ICPPTM.

#### Obésité

Par rapport aux sujets non-obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'AUC était d'environ 28 % plus élevée chez les sujets modérément obèses (indice de masse corporelle de 25-40 kg/m<sup>2</sup>) et de 42 % supérieure chez les sujets extrêmement obèses (indice de masse corporelle de > 40 kg/m<sup>2</sup>). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.

#### Sexe

Aucune différence entre les sexes cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

#### Atteinte de la fonction rénale

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets présentant différents degrés d'atteinte de la fonction rénale, la clairance totale de la daptomycine (CL) diminuait et l'exposition systémique (AUC) augmentait alors que la fonction rénale (clairance de la créatinine) diminuait.

Basés sur ces données de pharmacocinétique et de modélisation, l'ASC de la daptomycine durant le premier jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC était 2 fois plus élevée que celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale qui recevaient la même dose. Au deuxième jour, après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC, l'ASC de la daptomycine était d'environ 1,3 fois plus élevée que celle observée après une deuxième dose de 6 mg/kg chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur cette base, il est recommandé que les patients sous HD ou DPAC reçoivent de la daptomycine une fois toutes les 48 h à la dose recommandée en fonction du type d'infection traitée (voir rubrique 4.2).

#### Atteinte de la fonction hépatique

La pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas différente chez les sujets présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B de l'atteinte de la fonction hépatique) de celle des volontaires sains présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids après administration d'une dose unique de 4 mg/kg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration de daptomycine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de la daptomycine n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études d'une durée clinique significative (14 à 28 jours), l'administration de daptomycine était associée à des modifications dégénératives/régénératives minimales à légères des muscles squelettiques chez le rat et le chien. Les modifications microscopiques du muscle squelettique étaient minimales (approximativement 0,05% de myofibrilles atteintes) et s'accompagnaient d'élévations des CPK aux doses plus élevées. Aucune fibrose ni rhabdomyolyse n'a été observée. Selon la durée de l'étude, tous les effets musculaires, y compris les modifications microscopiques, étaient réversibles en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification fonctionnelle ou pathologique n'a été observée sur les muscles lisses ou cardiaques.

Concernant la myopathie, la dose minimale induisant des effets toxiques chez les rats et les chiens correspond à des niveaux d'exposition de 0,8 à 2,3 fois supérieurs aux concentrations thérapeutiques humaines atteintes après une dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) chez les patients ayant une fonction rénale normale. Etant donné que la pharmacocinétique est comparable (voir rubrique 5.2), les marges de sécurité sont très similaires pour les 2 modes d'administration.

Une étude chez les chiens a montré que la myopathie était réduite par une administration journalière unique en comparaison à une posologie fractionnée comportant une même dose journalière totale, suggérant que les effets myopathiques chez les animaux étaient essentiellement liés à l'intervalle entre les doses.

Des effets sur les nerfs périphériques ont été observés à des doses plus élevées que celles associées aux effets sur les muscles squelettiques chez le rat et le chien adulte, et étaient principalement liés à la C<sub>max</sub> plasmatique. Les modifications touchant les nerfs périphériques se caractérisaient par une dénémylation axonale minimale à légère et s'accompagnaient fréquemment de modifications fonctionnelles. Les effets microscopiques et fonctionnels se normalisaient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les marges de sécurité pour les effets sur les nerfs périphériques chez les rats et les chiens sont respectivement 8 et 6 fois supérieures, d'après la comparaison des valeurs de C<sub>max</sub> à la dose sans effet toxique, avec la C<sub>max</sub> atteinte pour une dose unique de 6 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Les données des études *in vitro* et de quelques études *in vivo* mises en place dans le but d'étudier le mécanisme de myotoxicité de la daptomycine ont montré que la membrane plasmique des cellules musculaires squelettiques différenciées spontanément contractiles était la cible de la toxicité. La cible spécifique au niveau de la surface cellulaire n'a pas été identifiée. Une altération/perte de la fonction mitochondriale avait également été observée; cependant le rôle et la portée de ces domées sur la pathologie elle-même ne sont pas connus. Ces données n'étaient pas associées à un effet sur la contraction musculaire.

Contrairement aux chiens adultes, les jeunes chiens se sont révélés plus sensibles aux lésions des nerfs périphériques qu'à la myopathie squelettique. Les jeunes chiens ont développé des lésions des nerfs périphériques et spinaux à des doses inférieures à celles associées à des effets toxiques sur les muscles squelettiques.

Chez des chiots venant de naître, la daptomycine à des doses 250 mg/kg/jour a induit des signes cliniques importants de fasciulations musculaires, de rigidité musculaire des membres, et des difficultés d'utilisation de leurs membres, ayant entraîné une diminution du poids corporel et une dégradation de l'état général ce qui a nécessité l'interruption précoce du traitement dans ces groupes de dose. A des doses plus faibles (25 mg/kg/jour), des signes cliniques légers et réversibles de contractions musculaires et un cas de rigidité musculaire ont été observés sans aucun effet sur le poids corporel. Il n'y a pas eu de corrélation histopathologique au niveau du tissu nerveux central et périphérique, ou au niveau du muscle squelettique, quelle que soit la dose. Le mécanisme et la pertinence clinique de ces signes cliniques indésirables restent par conséquent inconnus.

Les tests de toxicité sur la reproduction n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Toutefois, la daptomycine passe le placenta chez la rate gravide (voir rubrique 5.2). L'excrétion de la daptomycine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez les rongeurs. La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène, ni clastogène dans une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium

### **6.2. Incompatibilités**

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

**Après reconstitution** : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

**Après dilution** : La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion : voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C). Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

#### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre incolore (type I) avec un bouchon en caoutchouc, une bague de sertissage en aluminium et une capsule flip off en plastique vert.

Boîte de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes (voir rubriques 4.2 et 5.2). La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

**Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse de 30 ou 60 minutes**

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.

9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

**Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes**

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout

de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.
8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

#### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 408 7 3 : Boîte de 1 flacon.
- 34009 550 408 8 0 : Boîte de 5 flacons.

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

#### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

## ANNEXE II

### A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

#### A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

#### A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

#### MEDICHEM, S.A

MOSSÉN JACINT VERDAGUER 67A  
SANT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

OU

#### HIKMA ITALIA SPA

10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

### B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

### C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

#### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD), prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

### D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

#### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit



La fiche posologique

- Il existe un risque de toxicité musculo-squelettique sévère ; ainsi il est important de doser les CPK à l'initiation du traitement et à intervalles réguliers. Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie.
- DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les tests de coagulation (TPINR), ce qui peut conduire à des résultats inexacts. Afin de minimiser ce risque, les médecins doivent être informés qu'il est recommandé d'effectuer les prélèvements sanguins nécessaires aux tests de la coagulation au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de DAPTOMYCINE ACCORD.
- La fiche posologique doit contenir les algorithmes appropriés pour le calcul de la dose de DAPTOMYCINE ACCORD nécessaire à la reconstitution, afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses (osmolarité élevée, surdosage).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les laboratoires souhaitant tester la sensibilité *in vitro* de DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
  - Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine
- Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine doit contenir les messages clés suivants :
- Tester la sensibilité minimise le risque d'échec du traitement en identifiant les souches présentant un risque de résistance à la daptomycine.
  - Tester la sensibilité à la daptomycine nécessite la présence de calcium dans le milieu de culture ; ainsi l'utilisation de milieux contenant des concentrations appropriées de calcium, est recommandée.

**E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

Sans objet.

**F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS**

Hydroxyde de sodium .....  
Pour un flacon.

**ANNEXE IIIA  
ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Flacon/boîte extérieurement

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**  
Daptomycine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon contient 350 mg de daptomycine.  
1 mL contient 50 mg de daptomycine après reconstitution avec 7 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.  
1 flacon  
5 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution/dilution.  
Lire la notice avant utilisation pour les modalités de reconstitution.  
Lorsque l'administration est réalisée en injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

Lire la notice concernant la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Exploitant**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSEUDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Daptomycine.

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lors d'une administration par injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP (MM/AAAA)

4. NUMERO DU LOT

Lot (numéro)

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

350 mg.

6. AUTRES

Sans objet.

## ANNEXE IIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Daptomycine

Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
3. Comment utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

**1. QU'EST-CE QUE DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

**Classe pharmacothérapeutique - code ATC : J01XX09**

La substance active de DAPTOMYCINE ACCORD poudre pour solution injectable/pour perfusion est la daptomycine. La daptomycine est un antibiotique capable d'arrêter la croissance de certaines bactéries. DAPTOMYCINE ACCORD s'utilise chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 2 à 17 ans) dans le traitement des infections de la peau et des tissus sous-cutanés. Il s'utilise également chez l'adulte pour traiter des infections du cœur (y compris celles des valves cardiaques) causées par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*. Il s'utilise aussi pour traiter des infections du sang causées par cette même bactérie lorsqu'elles sont associées à une infection de la peau ou du cœur.

Selon le type d'infection(s) que vous avez, votre médecin pourra vous prescrire également d'autres antibiotiques en même temps que le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

**Vous ne devez pas recevoir DAPTOMYCINE ACCORD**

Si vous êtes allergique à la daptomycine ou à l'hydroxyde de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous êtes dans cette situation, informez-en votre médecin ou votre infirmière. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD:

- Si vous avez des problèmes de rein ou si vous en avez déjà eu. Votre médecin peut avoir à modifier la dose de DAPTOMYCINE ACCORD (voir rubrique 3 de cette notice).
- Il arrive que des patients recevant de la daptomycine développent une sensibilité, des douleurs ou une faiblesse musculaires (voir rubrique 4 de cette notice pour informations complémentaires). Si

cela se produit, parlez-en à votre médecin. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins et vous dira s'il faut poursuivre le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD ou non. Les symptômes disparaissent généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement.

- Si vous présentez une surcharge pondérale importante, il est possible que vos taux sanguins de DAPTOMYCINE ACCORD soient plus élevés que chez des personnes ayant un poids moyen ; il pourra être nécessaire de vous surveiller attentivement afin de détecter des effets indésirables.

Si vous êtes dans une de ces situations, informez-en votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD.

**Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :**

- Des réactions allergiques aiguës, graves, ont été observées chez des patients traités avec la plupart des agents antibactériens, y compris la daptomycine. Informez immédiatement un médecin ou une infirmière si vous avez des symptômes évoquant une réaction allergique, c'est-à-dire des sifflements, des difficultés à respirer, un gonflement du visage, du cou et de la gorge, des éruptions cutanées et de l'urticaire, de la fièvre (voir rubrique 4 de cette notice pour plus d'information).
- Tout fourmillement ou engourdissement inhabituel des mains ou des pieds, perte de sensation ou difficultés de mouvement. Dans ce cas, parlez-en à votre médecin qui décidera si vous devez ou non poursuivre le traitement.
- Diarrhée, en particulier si vous remarquez du sang ou du mucus dans les selles ou si la diarrhée devient sévère ou persistante.
- Apparition ou aggravation d'une fièvre, d'une toux ou de difficultés à respirer. Elles peuvent être les signes d'une atteinte pulmonaire rare mais grave appelée pneumonie à éosinophiles. Votre médecin vérifiera l'état de vos poumons et décidera si vous devez continuer ou non le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine. Les résultats peuvent suggérer une coagulation faible alors qu'en réalité il n'y a aucun problème. C'est pourquoi il est important que votre médecin prenne en compte le fait que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD. Veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD.

Votre médecin effectuera des tests sanguins afin de surveiller l'état de vos muscles, avant et régulièrement pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**Enfants et adolescents**

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de un an en raison d'études chez l'animal ayant indiqué que ce groupe d'âge pouvait présenter des effets indésirables sévères.

**Utilisation chez les personnes âgées**

Les personnes âgées de plus de 65 ans peuvent recevoir la même dose que les autres adultes dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

**Autres médicaments et DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Informez votre médecin ou votre infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important de mentionner :

- des médicaments appelés statines ou fibrates (pour faire baisser le cholestérol) ou ciclosporine (médicament utilisé en transplantation pour éviter le rejet d'organe ou pour d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique). Il est possible que le risque d'effets secondaires musculaires soit augmenté en cas de prise d'un médicament de ce type (et en cas de prise d'autres médicaments ayant des effets sur les muscles) pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Le médecin pourra décider de ne pas vous prescrire DAPTOMYCINE ACCORD ou d'interrompre le traitement de ces autres médicaments pendant un certain temps.
- des médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs des COX-2 (comme le célécoxib). Ceux-ci pourraient interférer avec les effets de DAPTOMYCINE ACCORD sur le rein.
- des anticoagulants oraux (par ex. la warfarine), qui sont des médicaments qui empêchent la coagulation du sang. Il peut être nécessaire que votre médecin suive votre temps de coagulation.

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion avec des aliments et, boissons et de l'alcool**

Sans objet.

**Grossesse et allaitement**

DAPTOMYCINE ACCORD n'est généralement pas utilisé chez la femme enceinte. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

N'allaitiez pas si vous recevez DAPTOMYCINE ACCORD ; car il peut passer dans votre lait maternel et avoir des effets néfastes pour le bébé.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

DAPTOMYCINE ACCORD n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

**DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion contient**

Sans objet.

**3. COMMENT UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

DAPTOMYCINE ACCORD vous sera généralement administré par un médecin ou une infirmière.

La dose dépend de votre poids et du type d'infection à traiter. La dose habituelle chez l'adulte est de 4 mg par kilo (kg) de poids corporel, une fois par jour pour les infections de la peau, ou de 6 mg par kilo de poids corporel, une fois par jour pour une infection cardiaque ou pour une infection sanguine associée à une infection de la peau ou du cœur. Chez l'adulte, cette dose est administrée directement dans votre sang (dans une veine), soit en perfusion d'une durée d'environ 30 minutes, soit en injection d'une durée d'environ 2 minutes. La même dose est recommandée chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

**Enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans)**

La dose chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités pour une infection de la peau dépend de l'âge du patient. Les doses recommandées sont basées sur l'âge et sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Groupe d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	Jusqu'à 14 jours
	7 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	
7 à 11 ans	9 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 60 minutes	
2 à 6 ans		

Si vos reins ne fonctionnent pas correctement, il se peut que DAPTOMYCINE ACCORD vous soit administré moins fréquemment, par exemple une fois tous les deux jours. Si vous êtes sous dialyse et que votre prochaine dose de DAPTOMYCINE ACCORD doit être administrée le jour d'une séance de dialyse, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD aura généralement lieu après la séance.

La durée du traitement est habituellement de 1 à 2 semaines pour les infections de la peau. Pour les infections sanguines ou cardiaques et les infections de la peau, votre médecin décidera du nombre de jours de traitement dont vous avez besoin.

Des instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation sont données à la fin de cette notice.

**Si vous avez utilisé plus de DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion que vous n'auriez dû :**

Sans objet.

**Si vous oubliez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :**

Sans objet.

**Si vous arrêtez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :**

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables très rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 000)

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave, y compris une anaphylaxie, angioœdème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)) a été rapportée dans certains cas pendant l'administration de daptomycine. Cette réaction allergique grave nécessite une prise en charge médicale immédiate. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Douleurs à la poitrine ou oppression,
- Eruption cutanée avec cloques, atteignant parfois la bouche et les organes génitaux,
- Gonflement de la gorge,
- Pouls rapide ou faible,
- Sifflement respiratoire,
- Fièvre,
- Frissons ou tremblements,
- Bouffées de chaleur,
- Etourdissement,
- Évanouissement,
- Goût métallique.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables. Dans de très rares cas (rapportés chez moins de 1 patient sur 10 000), les problèmes musculaires peuvent être graves, pouvant même entraîner une destruction musculaire (rhabdomyolyse) susceptible d'entraîner des lésions rénales.

**Effets indésirables graves avec une fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Une atteinte pulmonaire rare mais potentiellement grave appelée pneumonie à éosinophiles a été rapportée chez des patients traités par daptomycine, le plus souvent après plus de 2 semaines de traitement.

Les symptômes peuvent être des difficultés à respirer, l'apparition ou l'aggravation d'une toux ou d'une fièvre. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Si vous présentez des boutons cutanés surélevés ou des vésicules sur une grande surface de votre corps, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- infections mycosiques telles que le muguet,
- infection des voies urinaires,
- Diminution du taux de globules rouges dans le sang (anémie),
- Etourdissements, anxiété, troubles du sommeil,
- Maux de tête,

- Fièvre, sensation de faiblesse (asthénie),
- Hypertension ou hypotension,
- Constipation, douleurs abdominales,
- Diarrhée, mal au cœur (nausées) ou vomissements,
- Fatigue,
- Gonflement ou ballonnement abdominal,
- Eruption cutanée ou démangeaisons,
- Douleurs, démangeaisons ou rougeurs au site de perfusion,
- Douleurs dans les bras ou dans les jambes,
- Examen sanguin montrant une augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase (CPK).

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 100)

- Troubles sanguins (par exemple augmentation des plaquettes, éléments du sang susceptibles d'augmenter la coagulation ou sang, ou augmentation de certains types de globules blancs),
- Diminution de l'appétit
- Fourmillements ou engourdissement au niveau des mains ou des pieds, troubles du goût,
- Tremblements,
- Modifications du rythme cardiaque, bouffées de chaleur,
- Indigestion (dyspepsie), inflammation de la langue,
- Eruption cutanée avec démangeaisons,
- Douleur ou faiblesse musculaire, inflammation des muscles (myosite), douleurs articulaires,
- Troubles rénaux,
- Inflammation et irritation vaginales,
- Douleurs ou faiblesse générales, fatigue,
- Examen sanguin montrant des taux élevés de sucre dans le sang, de créatine, de myoglobine ou de lactate déshydrogénase (LDH), augmentation du temps de coagulation sanguine ou un déséquilibre de la quantité de sels,

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 1 000)

- Coloration jaune de la peau et des yeux,
- Augmentation du temps de prothrombine.

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les colites associées aux antibiotiques, y compris les colites pseudo-membraneuses (diarrhée sévère ou persistante contenant du sang et/ou du mucus, associée à des douleurs abdominales ou à de la fièvre).

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. COMMENT CONSERVER DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

N'utilisez pas DAPTOMYCINE ACCORD si vous remarquez une modification de l'aspect du produit (signes d'humidité ou présence de particules avec une couleur différente dans la poudre ou présence de particules, turbidité ou précipité dans la solution reconstituée).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

**Ce que contient DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

- La substance active est la daptomycine.  
Un flacon de poudre contient 350 mg de daptomycine. Après reconstitution avec 7 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%), 1 mL contient 50 mg de daptomycine
- L'autre composant est l'hydroxyde de sodium.

**Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de poudre jaune pâle à brun clair (libre ou sous forme agglomérée). Il est mélangé avec un solvant pour constituer un liquide avant d'être administré.

Il est disponible en boîtes de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Fabricant**

**MEDICHEM, S.A**

MOSSÈN JACINT VERDAGUER 67A  
SAINT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

OU

**HIKMA ITALIA SPA**  
10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

**Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**  
**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

**Autres**

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

Important : prière de consulter le résumé des caractéristiques du produit avant prescription.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Présentation 350 mg :

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes. La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

**Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse pendant 30 ou 60 minutes**

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.

9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

10. Perfusionner ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes.

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, céftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion) ne doit pas dépasser 12 heures à 25°C (24 heures au réfrigérateur).

La stabilité de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

#### **Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes**

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout

de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.

8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les délais mentionnés ci-dessus pour la stabilité chimique et physique.

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique. Tout reste inutilisé dans le flacon doit être éliminé.

Madame, Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la décision d'autorisation de mise sur le marché du médicament :

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

que vous avez sollicitée par lettre du 23 janvier 2016.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de la date de réception.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Valérie SALOMON

**Décision**

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles. L.5121-1, L.5121-8, L.5121-10, L.5121-20, R.5121-5 à R.5121-9, R.5121-21 et suivants ;

Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par :

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**

le 28 janvier 2016 ;

**Décide**

**Article 1<sup>er</sup>**

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au médicament :

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

de

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

**Article 2**

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5121-25 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5124-52 du même code.

**Article 3**

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.



#### Article 4

La substance active daptomycine entrant dans la composition du médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> est fabriquée par :

#### Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> doivent être conformes aux annexes III A et III B.

#### Article 6

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5121-45 du code de la santé publique.

#### Article 7

Cette autorisation est dérivée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Toutefois, la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence.

#### Article 8

**Cette spécialité est un générique de CUBICIN 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion.**

#### Article 9

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1<sup>er</sup> doit être communiquée sans délai à l'Ansm par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit en outre respecter les obligations qui lui incombent en application de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique.

#### Article 10

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée par extrait au journal officiel de la République Française avec la mention des numéros suivants:

Code Identifiant de Spécialité :

CIS : 6 118 394 7

Code Identifiant de Présentation :

- 34009 550 408 9 7 : Boite de 1 flacon.
- 34009 550 409 0 3 : Boite de 5 flacons.

Fait le

15 SEP. 2017

Matière SALOMON

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de daptomycine.

Après reconstitution avec 10 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Lyophilisat jaune pâle à marron clair (libre ou sous forme agglomérée).

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

DAPTOMYCINE ACCORD est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (icPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Chez l'adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une icPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, DAPTOMYCINE ACCORD doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Des études cliniques ont été menées chez des patients recevant de la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes. Il n'existe pas d'expérience clinique chez des patients recevant de la daptomycine en injection de 2 minutes, ce mode d'administration ayant été étudié uniquement chez le volontaire sain. Cependant, il n'a pas été constaté de différences cliniquement importantes de la pharmacocinétique et du profil de sécurité d'emploi de la daptomycine administrée en injection de 2 minutes comparativement à des doses identiques de daptomycine administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes (voir aussi rubriques 4.8 et 5.2).

##### Posologie

###### Adultes

- icPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus*: DAPTOMYCINE ACCORD 4 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (voir rubrique 5.1).
- icPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Une

durée de traitement supérieure à 14 jours peut être nécessaire, en fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.

- Endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

DAPTOMYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.

##### Atteinte de la fonction rénale

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), la daptomycine doit être utilisée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (ClCr < 80 mL/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

Ajustements de dose chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine.

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
icPTM sans bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 30 mL/min	4 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)
EI du cœur droit ou icPTM associée à une bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥ 30 mL/min	6 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés. La recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation (voir rubriques 4.4 et 5.2).

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, DAPTOMYCINE ACCORD doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (voir rubrique 5.2)

##### Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2). On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C). La prudence est recommandée lors d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à ces patients.

##### Patients âgés

La dose recommandée est la même pour les patients âgés, excepté pour ceux présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

Population pédiatrique (enfants âgés de 1 à 17 ans), présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les posologies recommandées sont basées sur l'âge des enfants présentant une icPTM et sont détaillées ci-dessous.

Groupes d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg toutes les 24 heures	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg toutes les 24 heures	
2 à 6 ans	9 mg/kg toutes les 24 heures	
1 à < 2 ans	10 mg/kg toutes les 24 heures	

DAPTOMYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus fréquemment qu'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'état initial et à intervalles réguliers (au moins 1 fois par semaine) pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots venant de naître (voir rubrique 5.3).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* ou une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une icPTM n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### **Mode d'administration**

Chez l'adulte, DAPTOMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 30 minutes ou en injection intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 2 minutes. Chez l'enfant âgé de 7 à 17 ans, DAPTOMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes (voir rubrique 6.6). Chez l'enfant âgé de 1 à 6 ans, DAPTOMYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions de reconstitution/dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Information générale**

Si un foyer d'infection autre que icPTM ou EI du cœur droit est identifié après un début de traitement par DAPTOMYCINE ACCORD, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien qui devra être efficace sur cette infection.

##### **Anaphylaxie /hypersensibilité**

Des réactions anaphylactiques/hypersensibilité ont été rapportées avec la daptomycine. En cas d'apparition d'une réaction allergique à DAPTOMYCINE ACCORD, il faut arrêter son utilisation et instaurer un traitement adapté.

##### **Pneumonies**

Les études cliniques ont démontré que la daptomycine n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies. Par conséquent, DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas indiqué dans le traitement des pneumonies.

##### **EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus***

Les données cliniques sur l'utilisation de la daptomycine pour le traitement des EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont limitées à 19 patients (voir « Informations sur les essais cliniques » dans la rubrique 5.1).

L'efficacité de la daptomycine chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

#### **Infections profondes**

Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

#### **Infections à entérocoques**

Les preuves pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de la daptomycine dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, la posologie de daptomycine qui pourrait être appropriée dans le traitement des infections à entérocoques, avec ou sans bactériémie, n'a pas été déterminée. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, accompagnés dans la plupart des cas de bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franchie à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

#### **Micro-organismes résistants**

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. En cas de survenue de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

#### **Diarrhées associées à *Clostridium difficile***

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DADC) ont été rapportées avec la daptomycine (voir rubrique 4.8). Si une DADC est suspectée ou confirmée, il pourra être nécessaire d'arrêter DAPTOMYCINE ACCORD et d'instaurer un traitement adapté en fonction du tableau clinique.

#### **Interaction avec les réactifs de laboratoire**

Une valeur inexacte de prolongation du temps de prothrombine (TP) et une augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été observées lorsque certains réactifs de thromboplastine recombinante sont utilisés pour le test de laboratoire (voir également rubrique 4.5).

#### **Créatine phosphokinase et myopathie**

Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; MM isoenzyme) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobulinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par de la daptomycine (voir également rubriques 4.5, 4.8 et 5.3). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par de la daptomycine (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %). Ainsi :

- Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK au préalable, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 mL/min, voir aussi rubrique 4.2), y compris ceux sous hémodialyse ou DPAC et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une myopathie (par ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).
- On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite de la normale initialement, aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si DAPTOMYCINE ACCORD est prescrit, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être plus d'une fois par semaine.
- DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur les risques.
- Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une éventuelle atteinte musculaire.

- Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexpliquées doit avoir un dosage des CPK tous les 2 jours. Le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexpliqués si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

#### **Neuropathie périphérique**

Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie périphérique pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doivent être investigués ; et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (voir rubriques 4.8 et 5.3).

#### **Population pédiatrique**

La daptomycine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 1 an en raison du risque potentiel d'effets sur le système musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) observés chez des chiots venant de naître (voir rubrique 5.3).

#### **Pneumonies à éosinophiles**

Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez des patients traités par la daptomycine (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas rapportés, les patients présentaient une fièvre, une dyspnée avec une insuffisance respiratoire hypoxémique et des infiltrats pulmonaires diffus. La majorité des cas est apparue après plus de 2 semaines de traitement par la daptomycine et s'est améliorée à l'arrêt de la daptomycine et à l'initiation d'un traitement par des corticoïdes. Des cas de récurrences de pneumonie à éosinophiles après une réexposition à la daptomycine ont été rapportés. Les patients qui développent ces signes et ces symptômes au cours du traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doivent bénéficier rapidement d'un examen médical incluant, si nécessaire, un lavage broncho-alvéolaire et afin d'éliminer toutes autres causes (par exemple infections bactériennes, infections fongiques, parasites, autres médicaments). Dans ce cas, DAPTOMYCINE ACCORD doit être immédiatement arrêté et une corticothérapie par voie générale devra être instaurée si nécessaire.

#### **Atteinte de la fonction rénale**

Des cas d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés sous traitement par la daptomycine. Une atteinte sévère de la fonction rénale peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, propice à accroître le risque de développer une atteinte musculaire (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster l'intervalle de dose de daptomycine chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'adaptation posologique n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation repose essentiellement sur des données de modélisation pharmacocinétique. DAPTOMYCINE ACCORD ne doit donc être utilisé que chez les patients pour qui l'on estime que le bénéfice clinique prévaut sur les risques potentiels.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à des patients présentant déjà une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) avant de commencer un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale (voir aussi rubrique 5.2).

Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement en cas d'administration concomitante de substances ayant un potentiel néphrotoxique, indépendamment de l'état préexistant de la fonction rénale du patient (voir également rubrique 4.5).

#### **Obésité**

Chez les sujets obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> mais avec une clairance de la créatinine > 70 mL/min, l'AUC<sub>0-24</sub> de daptomycine était significativement augmentée (en moyenne de 42 %) par rapport aux sujets contrôles non-obèses. En raison de données limitées sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les patients fortement obèses, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD devra être faite avec précaution dans cette population. Toutefois, à ce jour, aucune donnée ne justifie une réduction de dose chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le cytochrome P450 (CYP450) n'intervient que peu ou pas du tout dans le métabolisme de la daptomycine. Il est peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

Des études d'interaction ont été réalisées entre la daptomycine et l'aztréonam, la tobramycine, la warfarine et le probénécide. La daptomycine n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou du probénécide ; de même ces médicaments n'altéraient pas la pharmacocinétique de la daptomycine. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas modifiée de façon significative par l'aztréonam.

Bien que des changements mineurs de la pharmacocinétique de la daptomycine et de la tobramycine aient été observés lors d'une co-administration de la daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 2 mg/kg, ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'interaction entre la daptomycine et la tobramycine à la dose recommandée de la daptomycine n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de DAPTOMYCINE ACCORD et de la tobramycine.

Les données sur l'administration concomitante de la daptomycine et de la warfarine sont limitées. Les études d'interaction de la daptomycine avec des anticoagulants autres que la warfarine n'ont pas été réalisées. L'activité anticoagulante des patients recevant DAPTOMYCINE ACCORD et la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance durant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités connues pour entraîner une atteinte musculaire (par ex. inhibiteurs de la HMGCoA réductase). Toutefois, chez des patients prenant une telle spécialité en même temps que la daptomycine, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration de ces médicaments, pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD, à moins que les avantages prévautent sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés d'une fois par semaine ; et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une éventuelle myopathie (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

La daptomycine étant éliminée principalement par le rein, les taux plasmatiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec des spécialités réduisant la filtration rénale (par ex. AINS et inhibiteurs des COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe une possibilité d'interaction d'ordre pharmacodynamique en cas de co-administration. De ce fait, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de daptomycine et d'une autre spécialité réduisant la filtration rénale.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de la daptomycine, des cas d'interférence entre la daptomycine et des réactifs particuliers utilisés pour certaines évaluations du temps de prothrombine / rapport international normalisé (TP /INR) ont été rapportés. Cette interférence a donné lieu à une valeur inexacte de prolongation du TP et à une augmentation de l'INR. En cas d'anomalie inexpliquée du TP/INR chez des patients recevant de la daptomycine, une interaction in vitro avec le test de laboratoire devra être envisagée. Afin de limiter le nombre de résultats erronés, les prélèvements destinés à évaluer le TP ou l'INR seront effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine (voir rubrique 4.4).

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la daptomycine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue, par ex. si les bénéfices attendus prévalent sur les risques éventuels.

#### Allaitement

Dans un cas rapporté, la daptomycine a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à la dose de 500 mg/jour pendant 28 jours à une femme qui allaitait, et des prélèvements de lait maternel de la patiente ont été effectués sur une période de plus de 24 heures au jour 27. La concentration de daptomycine la plus élevée mesurée dans le lait maternel était de 0,045 µg/mL, soit une concentration faible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, l'allaitement doit être interrompu lorsque DAPTOMYCINE ACCORD est administré à des femmes qui allaitent.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la daptomycine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Compte tenu des effets indésirables rapportés, la daptomycine n'a probablement aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, 2 011 sujets ont reçu la daptomycine. Au cours de ces essais, 1 221 sujets, dont 1 108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 4 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Des effets indésirables (considérés par l'investigateur comme éventuellement, probablement ou définitivement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour la daptomycine et les traitements comparateurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )) sont : infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à Candida, anémie, insomnie, étourdissements, céphalées, hypertension, hypotension, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension, tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL)), éruption, prurit, douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves incluent des réactions d'hypersensibilité, une pneumonie à éosinophiles, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), un angioedème et une rhabdomyolyse.

##### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences suivantes correspondant à très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ) ; très rare ( $< 1/10 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques et des notifications depuis la commercialisation**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à Candida
	Peu fréquent	Septicémie fongique
	Fréquence	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i> **

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée*	Anémie
	Fréquent	Thrombocythémie, éosinophilie, augmentation du rapport international normalisé (INR)
	Peu fréquent	Prolongation du temps de prothrombine (TP)
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité** se manifestant, d'après les cas rapportés de façon isolée, notamment par : angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), éosinophilie pulmonaire, éruption vésiculo-bulleuse atteignant la membrane muqueuse et sensation de gonflement oropharyngé.
	Fréquence indéterminée*	Anaphylaxie**
	Fréquence indéterminée*	Réactions survenant lors de la perfusion incluant les symptômes suivants : tachycardie, sibilants, pyrexie, crises de frissons intenses, bouffées de chaleur, vertige, syncope et goût métallique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Perte d'appétit, hyperglycémie, déséquilibre électrolytique
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements, céphalées
	Peu fréquent	Paresthésie, troubles du goût, tremblement
	Fréquence indéterminée*	Neuropathie périphérique**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire, extrasystole
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension
	Peu fréquent	Bouffées vaso-motrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée*	Pneumonie à éosinophiles <sup>1 **</sup> , toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension
	Peu fréquent	Dyspepsie, glossite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Tests de la fonction hépatique anormaux <sup>2</sup> (augmentation des alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL))
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Éruption, prurit
	Fréquent	Urticaire
	Peu fréquent	

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections musculosquelettiques et systémique	Fréquence indéterminée* Fréquent Peu fréquent	Exanthème pustuleux aigu généralisé Douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) <sup>2</sup> Myosite, augmentation de la myoglobine, faiblesse musculaire, douleur musculaire, arthralgie, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH) Rhabdomyolyse <sup>3</sup> **
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée* Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale incluant une défaillance rénale et une insuffisance rénale, augmentation de la créatinine sérique
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	Réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie Fatigue, douleur

\* Sur la base de notifications recueillies depuis la mise sur le marché. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernant une population dont la taille n'est pas connue précisément, il est difficile d'estimer de manière fiable leur fréquence. Cette dernière a donc été catégorisée en fréquence indéterminée.

\*\* Voir rubrique 4.4.

1 Même si l'incidence exacte des cas de pneumonie à éosinophiles associés à la daptomycine est considérée comme indéterminée, le nombre de notifications spontanées est très faible à ce jour (< 1/10 000).

2 Dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés. Cette augmentation des transaminases était probablement liée à des effets sur le muscle squelettique. La majorité des cas d'augmentation des transaminases étaient des atteintes de grade 1 à 3 qui se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

3 Environ 50 % des patients chez qui l'on disposait d'informations cliniques suffisantes, présentaient une atteinte préexistante de la fonction rénale ou recevaient en même temps des médicaments connus pour être à l'origine de rhabdomyolyse.

Les données de sécurité d'emploi concernant l'administration de daptomycine en injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique chez le volontaire sain. Sur la base des résultats de ces études, les deux modes d'administration de daptomycine, en injection intraveineuse de 2 minutes et en perfusion intraveineuse de 30 minutes, ont montré un profil similaire de sécurité d'emploi. Il n'a pas été montré de différence notable concernant la tolérance locale ou la nature et la fréquence des événements indésirables.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.santé.fr](http://www.ansm.santé.fr).

#### 4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de prendre des mesures complémentaires. La daptomycine s'élimine lentement par hémodialyse (environ 15 % de la dose administrée sont éliminés en 4 heures) ou par dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose administrée sont éliminés en 48 heures).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour utilisation générale, Autres antibactériens, code ATC : J01XX09.**

#### Mécanisme d'action

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif. Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

#### Relation PK/PD

La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis à vis des bactéries à Gram positif *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'homme répond à l'optimisation des critères pharmacodynamiques définis chez l'animal (AUC/CMI et C<sub>max</sub>/CMI).

#### Mécanismes de résistance

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de daptomycine. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine durant le traitement.

Le(s) mécanisme(s) de résistance à la daptomycine n'est (ne sont) pas totalement élucidé(s).

#### Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour *Staphylococcus* et *Streptococcus* (à l'exception de *S. pneumoniae*) sont : Sensibles ≤ 1 mg/l et Résistants > 1 mg/l.

#### Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

#### Espèces habituellement sensibles

<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Staphylocoques coagulase négative
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptocoques du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp
<b>Espèces naturellement résistantes</b>
Bactéries à Gram négatif

\* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

#### Efficacité et sécurité clinique

Au cours de deux essais cliniques dans les infections complicquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par la daptomycine répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec la daptomycine répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différences de taux de succès (95% IC)
Population ITT (en intention de traiter)			
IE du cœur droit	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6 ; 31,3)
Population PP (per protocole)			
IE du cœur droit	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7 ; 44,7)

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8%) patients traités par la daptomycine, 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine et 2/62 (3,2%) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique. Parmi ces échecs, 6 patients traités par la daptomycine et 1 patient traité par vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMIs à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement (voir « Mécanismes de résistance » ci-dessus). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (Etude DAP-PEDS-07-03) présentant une ICP/PM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans une démarche progressive par groupe d'âges bien défini et ont reçu des doses en fonction de l'âge une fois par jour jusqu'à 14 jours, comme suit :

- Groupe d'âges 1 (n=113): 12 à 17 ans, traité par la daptomycine à des doses de 5 mg/kg ou par le traitement de référence (TDR);
- Groupe d'âges 2 (n=113): 7 à 11 ans, traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 3 (n=125): 2 à 6 ans, traité par la daptomycine à des doses de 9 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 4 (n=45): 1 à < 2 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR.

L'objectif principal de l'étude DAP-PEDS-07-03 était d'évaluer la sécurité d'emploi du traitement. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité des doses de daptomycine administrées par voie intraveineuse en fonction de l'âge en comparaison au traitement de référence. Le critère principal en termes d'efficacité était la réponse clinique telle que définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » et selon une évaluation menée en aveugle.

Un total de 389 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 256 sujets ayant reçu la daptomycine et 133 sujets ayant reçu le traitement de référence (TDR). Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès cliniques étaient comparables entre les groupes de traitement daptomycine et TDR, en cohérence avec l'analyse principale d'efficacité sur la population en intention de traiter.

Résumé de la réponse clinique définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » :

	Succès clinique		
	DAP n/N (%)	TDR n/N (%)	Différence en %
Intention de traiter	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Intention de traiter modifiée	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Cliniquement évaluable	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Microbiologiquement évaluable (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Le taux de réponses thérapeutiques globales était également similaire pour les groupes de traitement daptomycine et TDR concernant les infections dues à SASM, SAR/M et *Streptococcus pyogenes* (voir tableau ci-dessous, population ME) ; les taux de réponses étaient > 94% pour les deux bras de traitement pour ces pathogènes communs.

Résumé de la réponse thérapeutique globale par type de pathogène isolé à l'initiation du traitement (population ME) :

Pathogène	Taux de succès <sup>a</sup> n/N (%)	
	Daptomycine	Comparateur
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SAR/M)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

<sup>a</sup> Les sujets ayant présenté un succès clinique (réponse clinique « guérison » ou « amélioration ») et un succès microbiologique (réponse par rapport au pathogène « éradiqué » ou « présumé éradiqué ») sont classés comme réponse thérapeutique globale.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne.

La daptomycine, administrée en injection intraveineuse de 2 minutes, a également montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour des doses thérapeutiques approuvées de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et C<sub>max</sub>) a été montrée chez le volontaire sain après l'administration de daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou en injection intraveineuse de 2 minutes.

Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

#### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez les volontaires sains adultes est approximativement de 0,1 l/kg et est indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains et les patients traités par daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale.

### **Biotransformation**

Au cours d'études *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont montré que la daptomycine n'inhibe pas ou n'induit pas l'activité des isomères suivants du cytochrome CYP P450 humain : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP450.

Après une perfusion de daptomycine marquée au carbone 14 chez les volontaires sains adultes, la radioactivité plasmatique était comparable à la concentration déterminée par le test microbiologique. Des métabolites inactifs ont été retrouvés dans les urines, comme l'a montré la différence entre les concentrations de radioactivité totale et celles de l'activité microbiologique. Au cours d'une autre étude, aucun métabolite n'a été observé dans le plasma, et des quantités faibles de 3 métabolites oxydés et d'un composé non identifié ont été retrouvés dans les urines. Le site du métabolisme n'a pas été identifié.

### **Élimination**

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale ou inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 mL/h/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 mL/h/kg.

Un bilan d'élimination utilisant le radiomarquage a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine, la clairance totale moyenne de la daptomycine était d'environ 35 % plus faible et la moyenne de l'ASC<sub>0-∞</sub> d'environ 58 % plus élevée chez les personnes âgées (≥ 75 ans) en comparaison aux valeurs observées chez des volontaires sains jeunes (âgés de 18 à 30 ans). Aucune différence de la C<sub>max</sub> n'a été observée. Les différences retrouvées s'expliquent vraisemblablement par la diminution de la fonction rénale communément retrouvée dans la population gériatrique.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose réduite en cas d'atteinte sévère de la fonction rénale.

#### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

La pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine a été évaluée dans trois groupes d'enfants présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée (2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans). La pharmacocinétique de la daptomycine après une dose unique de 4 mg/kg chez les adolescents âgés de 12-17 ans était généralement semblable à celle des sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale, avec cependant tendance à une diminution de l'ASC et de la C<sub>max</sub> chez les adolescents. Dans les groupes les plus jeunes (2-6 ans et 7-11 ans), la clairance totale était supérieure comparativement à celle des adolescents, indiquant une diminution du niveau d'exposition (AUC et C<sub>max</sub>) et de la demi-vie d'élimination. L'efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse unique de 8 mg/kg ou 10 mg/kg de daptomycine par perfusion intraveineuse de 1 ou 2 heures chez des enfants âgés de 2 à 6 ans inclus présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée et recevant une antibiothérapie standard.

L'exposition moyenne (ASC<sub>0-∞</sub>) était environ de 429 et 550 µg\*hr/mL après administration intraveineuse d'une dose unique de 8 mg/kg et de 10 mg/kg respectivement, soit une exposition moyenne similaire à celle observée chez les adultes à une dose de 4 mg/kg à l'état d'équilibre (495 µg\*hr/mL). La pharmacocinétique de la daptomycine semble être linéaire aux échelles de doses

études. La demi-vie, la clairance et le volume de distribution étaient similaires pour les deux niveaux de doses.

Une étude de phase 4 a été conduite pour évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant une ICP<sub>TM</sub> due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans 4 groupes (voir rubrique 5.1). Des doses de daptomycine de 5 à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse et 286 enfants ont reçu de la daptomycine à partir desquels des prélèvements pharmacocinétiques ont été effectués chez 45 enfants issus des différents groupes d'âges. Suite à l'administration de doses multiples, l'ASC<sub>0-∞</sub> de la daptomycine était de 387, 438, 439 et 466 µg\*hr/mL respectivement pour les groupes d'âges 12-17 ans, 7-11 ans, 2-6 ans et 1- < 2 ans, indiquant que l'exposition à la daptomycine était similaire en fonction des différents groupes d'âges après un ajustement de la dose en fonction du poids et de l'âge.

La C<sub>max</sub> moyenne se situait entre 62,4 µg/mL et 81,9 µg/mL. La t<sub>1/2</sub> terminale se situait entre 3,8 et 5,3 heures en fonction des différents groupes d'âges alors que la clairance moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 13,3 et 21,5 mL/h/kg. La clairance correspondante chez les patients issus du groupe d'enfants les plus jeunes était également plus importante, ce qui est cohérent avec les observations précédentes. Les taux d'exposition atteints avec ces doses étaient cohérents avec ceux atteints dans l'étude adulte ICP<sub>TM</sub>.

### **Obésité**

Par rapport aux sujets non-obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'AUC était d'environ 28 % plus élevée chez les sujets modérément obèses (indice de masse corporelle de 25-40 kg/m<sup>2</sup>) et de 42 % supérieure chez les sujets extrêmement obèses (indice de masse corporelle de > 40 kg/m<sup>2</sup>). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.

### **Sexe**

Aucune différence entre les sexes cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

### **Atteinte de la fonction rénale**

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets présentant différents degrés d'atteinte de la fonction rénale, la clairance totale de la daptomycine (CL) diminuait et l'exposition systémique (AUC) augmentait alors que la fonction rénale (clairance de la créatinine) diminuait.

Basés sur ces données de pharmacocinétique et de modélisation, l'ASC de la daptomycine durant le premier jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC était 2 fois plus élevée que celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale qui recevaient la même dose. Au deuxième jour, après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC, l'ASC de la daptomycine était d'environ 1,3 fois plus élevée que celle observée après une deuxième dose de 6 mg/kg chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur cette base, il est recommandé que les patients sous HD ou DPAC reçoivent de la daptomycine une fois toutes les 48 h à la dose recommandée en fonction du type d'infection traitée (voir rubrique 4.2).

### **Atteinte de la fonction hépatique**

La pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas différente chez les sujets présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B de l'atteinte de la fonction hépatique) de celle des volontaires sains présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids après administration d'une dose unique de 4 mg/kg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration de daptomycine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de la daptomycine n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études d'une durée clinique significative (14 à 28 jours), l'administration de daptomycine était associée à des modifications dégénératives/régénératives minimales à légères des muscles squelettiques chez le rat et le chien. Les modifications microscopiques du muscle squelettique étaient minimales (approximativement 0,05% de myofibrilles atteintes) et s'accompagnaient d'élévations des



CPK aux doses plus élevées. Aucune fibrose ni myoblastose n'a été observée. Selon la durée de l'étude, tous les effets musculaires, y compris les modifications microscopiques, étaient réversibles en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification fonctionnelle ou pathologique n'a été observée sur les muscles lissés ou cardiaques.

Concernant la myopathie, la dose minimale induisant des effets toxiques chez les rats et les chiens correspond à des niveaux d'exposition de 0,8 à 2,3 fois supérieurs aux concentrations thérapeutiques humaines atteintes après une dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) chez les patients ayant une fonction rénale normale. Etant donné que la pharmacocinétique est comparable (voir rubrique 5.2), les marges de sécurité sont très similaires pour les 2 modes d'administration.

Une étude chez les chiens a montré que la myopathie était réduite par une administration journalière unique en comparaison à une posologie fractionnée comportant une même dose journalière totale, suggérant que les effets myopathiques chez les animaux étaient essentiellement liés à l'intervalle entre les doses.

Des effets sur les nerfs périphériques ont été observés à des doses plus élevées que celles associées aux effets sur les muscles squelettiques chez le rat et le chien adulte, et étaient principalement liés à la  $C_{max}$  plasmatique. Les modifications touchant les nerfs périphériques se caractérisaient par une dénégration axonale minimale à légère et s'accompagnaient fréquemment de modifications fonctionnelles. Les effets microscopiques et fonctionnels se normalisaient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les marges de sécurité pour les effets sur les nerfs périphériques chez les rats et les chiens sont respectivement 8 et 6 fois supérieures, d'après la comparaison des valeurs de  $C_{max}$  à la dose sans effet toxique, avec la  $C_{max}$  atteinte pour une dose unique de 6 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Les données des études *in vitro* et de quelques études *in vivo* mises en place dans le but d'étudier le mécanisme de myotoxicité de la daptomycine ont montré que la membrane plasmique des cellules musculaires squelettiques différenciées spontanément contractiles était la cible de la toxicité. La cible spécifique au niveau de la surface cellulaire n'a pas été identifiée. Une altération/perde de la fonction mitochondriale avait également été observée; cependant, le rôle et la portée de ces données sur la pathologie elle-même ne sont pas connus. Ces données n'étaient pas associées à un effet sur la contraction musculaire.

Contrairement aux chiens adultes, les jeunes chiens se sont révélés plus sensibles aux lésions des nerfs périphériques qu'à la myopathie squelettique. Les jeunes chiens ont développé des lésions des nerfs périphériques et spinaux à des doses inférieures à celles associées à des effets toxiques sur les muscles squelettiques.

Chez des chiots venant de naître, la daptomycine à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour a induit des signes cliniques importants de fasciculations musculaires, de rigidité musculaire des membres, et des difficultés d'utilisation de leurs membres, ayant entraîné une diminution du poids corporel et une dégradation de l'état général ce qui a nécessité l'interruption précoce du traitement dans ces groupes de dose. A des doses plus faibles (25 mg/kg/jour), des signes cliniques légers et réversibles de contractions musculaires et un cas de rigidité musculaire ont été observés sans aucun effet sur le poids corporel. Il n'y a pas eu de corrélation histopathologique au niveau du tissu nerveux central et périphérique, ou au niveau du muscle squelettique, quelle que soit la dose. Le mécanisme et la pertinence clinique de ces signes cliniques indésirables restent par conséquent inconnus.

Les tests de toxicité sur la reproduction n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Toutefois, la daptomycine passe le placenta chez la rate gravide (voir rubrique 5.2). L'excrétion de la daptomycine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez les rongeurs. La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène, ni clastogène dans une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium.

### 6.2. Incompatibilités

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre incolore de type I avec un bouchon en caoutchouc, une bague de serrissage en aluminium et une capsule flip off en plastique gris.

Boîtes de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes (voir rubriques 4.2 et 5.2). La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse de 30 ou 60 minutes

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon

en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.

9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftriaxolème, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.

8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 408 9 7 : Boîte de 1 flacon.
- 34009 550 409 0 3 : Boîte de 5 flacons.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

{à compléter ultérieurement par le titulaire}

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{à compléter ultérieurement par le titulaire}

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

## ANNEXE II

### A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

#### A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

#### A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**MEDICHEM, S.A**

MOSSÈN JACINT VERDAGUER 67A

SANT JOAN DESPI (BARCELONE)

08970

ESPAGNE

OU

**HIKMA ITALIA SPA**

10 VIALE CERTOSA

27100 PAVIA

ITALIE

### B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste 1. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

### C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

#### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

### D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

#### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit

- La fiche posologique

La fiche posologique doit contenir les messages clés suivants :

- Il existe un risque de toxicité musculosquelettique sévère ; ainsi il est important de doser les CPK à l'initiation du traitement et à intervalles réguliers. Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie.

- DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les tests de coagulation (TP/INR), ce qui peut conduire à des résultats inexacts. Afin de minimiser ce risque, les médecins doivent être informés qu'il est recommandé d'effectuer les prélèvements sanguins nécessaires aux tests de la coagulation au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de DAPTOMYCINE ACCORD.

- La fiche posologique doit contenir les algorithmes appropriés pour le calcul de la dose de DAPTOMYCINE ACCORD nécessaire à la reconstitution, afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses (osmolarité élevée, surdosage).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les laboratoires souhaitant tester la sensibilité *in vitro* de DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit

- Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine

Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine doit contenir les messages clés suivants :  
- Tester la sensibilité minimise le risque d'échec du traitement en identifiant les souches présentant un risque de résistance à la daptomycine.

- Tester la sensibilité à la daptomycine nécessite la présence de calcium dans le milieu de culture ; ainsi l'utilisation de milieux contenant des concentrations appropriées de calcium, est recommandée.

### E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

### F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Hydroxyde de sodium

Pour un flacon.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage extérieur

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**  
Daptomycine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon contient 500 mg de daptomycine.  
1 mL contient 50 mg de daptomycine après reconstitution avec 10 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

1 flacon

5 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution/dilution.

Lire la notice avant utilisation pour les modalités de reconstitution.

Lorsque l'administration est réalisée en injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

CIS : 6 118 394 7\_0TES sortant

Format T10 - Q11ADOC034 v.04

21

Lire la notice concernant la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

Exploitant

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

CIS : 6 118 394 7\_0TES sortant

Format T10 - Q11ADOC034 v.04

22

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUCDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Flacon.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Daptomycine.

Voie intraveineuse.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lors d'une administration par injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

500 mg.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Daptomycine

Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
3. Comment utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

**1. QU'EST-CE QUE DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

**Classe pharmacothérapeutique - code ATC : J01XX09**

La substance active de DAPTOMYCINE ACCORD poudre pour solution injectable/pour perfusion est la daptomycine. La daptomycine est un antibiotique capable d'arrêter la croissance de certaines bactéries. DAPTOMYCINE ACCORD s'utilise chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 1 à 17 ans) dans le traitement des infections de la peau et des tissus sous-cutanés. Il s'utilise également chez l'adulte pour traiter des infections du cœur (y compris celles des valves cardiaques) causées par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*. Il s'utilise aussi pour traiter des infections du sang causées par cette même bactérie lorsqu'elles sont associées à une infection de la peau ou du cœur.

Selon le type d'infection(s) que vous avez, votre médecin pourra vous prescrire également d'autres antibiotiques en même temps que le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

**Vous ne devez pas recevoir DAPTOMYCINE ACCORD**

Si vous êtes allergique à la daptomycine ou à l'hydroxyde de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous êtes dans cette situation, informez-en votre médecin ou votre infirmière. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD.

- Si vous avez des problèmes de rein ou si vous en avez déjà eu. Votre médecin peut avoir à modifier la dose de DAPTOMYCINE ACCORD (voir rubrique 3 de cette notice).

- Il arrive que des patients recevant de la daptomycine développent une sensibilité, des douleurs ou une faiblesse musculaires (voir rubrique 4 de cette notice pour informations complémentaires). Si cela se produit, parlez-en à votre médecin. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins et vous dira s'il faut poursuivre le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD ou non. Les symptômes disparaissent généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement.
- Si vous présentez une surcharge pondérale importante, il est possible que vos taux sanguins de DAPTOMYCINE ACCORD soient plus élevés que chez des personnes ayant un poids moyen ; il pourra être nécessaire de vous surveiller attentivement afin de détecter des effets indésirables. Si vous êtes dans une de ces situations, informez-en votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD.

**Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :**

- Des réactions allergiques aiguës, graves, ont été observées chez des patients traités avec la plupart des agents antibactériens, y compris la daptomycine. Informez immédiatement un médecin ou une infirmière si vous avez des symptômes évoquant une réaction allergique, c'est-à-dire des sifflements, des difficultés à respirer, un gonflement du visage, du cou et de la gorge, des éruptions cutanées et de l'urticaire, de la fièvre (voir rubrique 4 de cette notice pour plus d'information).
- Tout fourmillement ou engourdissement inhabituel des mains ou des pieds, perte de sensation ou difficultés de mouvement. Dans ce cas, parlez-en à votre médecin qui décidera si vous devez ou non poursuivre le traitement.
- Diarrhée, en particulier si vous remarquez du sang ou du mucus dans les selles ou si la diarrhée devient sévère ou persistante.
- Apparition ou aggravation d'une fièvre, d'une toux ou de difficultés à respirer. Elles peuvent être les signes d'une atteinte pulmonaire rare mais grave appelée pneumonie à éosinophiles. Votre médecin vérifiera l'état de vos poumons et décidera si vous devez continuer ou non le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine. Les résultats peuvent suggérer une coagulation faible alors qu'en réalité il n'y a aucun problème. C'est pourquoi il est important que votre médecin prenne en compte le fait que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD. Veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD.

Votre médecin effectuera des tests sanguins afin de surveiller l'état de vos muscles, avant et régulièrement pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**Enfants et adolescents**

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de un an en raison d'études chez l'animal ayant indiqué que ce groupe d'âge pouvait présenter des effets indésirables sévères.

**Utilisation chez les personnes âgées**

Les personnes âgées de plus de 65 ans peuvent recevoir la même dose que les autres adultes dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

**Autres médicaments et DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important de mentionner :

- des médicaments appelés statines ou fibrates (pour faire baisser le cholestérol) ou ciclosporine (médicament utilisé en transplantation pour éviter le rejet d'organe ou pour d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique). Il est possible que le risque d'effets secondaires musculaires soit augmenté en cas de prise d'un médicament de ce type (et en cas de prise d'autres médicaments ayant des effets sur les muscles) pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Le médecin pourra décider de ne pas vous prescrire DAPTOMYCINE ACCORD ou d'interrompre le traitement de ces autres médicaments pendant un certain temps.

- des médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs des COX-2 (comme le celecoxib). Ceux-ci pourraient interférer avec les effets de DAPTOMYCINE ACCORD sur le rein.
- des anticoagulants oraux (par ex. la warfarine), qui sont des médicaments qui empêchent la coagulation du sang. Il peut être nécessaire que votre médecin suive votre temps de coagulation.

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion avec des aliments et boissons et de l'alcool**

Sans objet.

**Grossesse et allaitement**

DAPTOMYCINE ACCORD n'est généralement pas utilisé chez la femme enceinte. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

N'allaitiez pas si vous recevez DAPTOMYCINE ACCORD ; car il peut passer dans votre lait maternel et avoir des effets néfastes pour le bébé.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

DAPTOMYCINE ACCORD n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion contient**

Sans objet.

**3. COMMENT UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

DAPTOMYCINE ACCORD vous sera généralement administré par un médecin ou une infirmière.

La dose dépend de votre poids et du type d'infection à traiter. La dose habituelle chez l'adulte est de 4 mg par kilo (kg) de poids corporel, une fois par jour pour les infections de la peau, ou de 6 mg par kilo de poids corporel, une fois par jour pour une infection cardiaque ou pour une infection sanguine associée à une infection de la peau ou du cœur. Chez l'adulte, cette dose est administrée directement dans votre sang (dans une veine), soit en perfusion d'une durée d'environ 30 minutes, soit en injection d'une durée d'environ 2 minutes. La même dose est recommandée chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

**Enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans)**

La dose chez les enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans) traités pour une infection de la peau dépend de l'âge du patient. Les doses recommandées sont basées sur l'âge et sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Groupes d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	
7 à 11 ans	7 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 60 minutes	Jusqu'à 14 jours
1 à < 2 an	10 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 60 minutes	

Si vos reins ne fonctionnent pas correctement, il se peut que DAPTOMYCINE ACCORD vous soit administré moins fréquemment, par exemple une fois tous les deux jours. Si vous êtes sous dialyse et que votre prochaine dose de DAPTOMYCINE ACCORD doit être administrée le jour d'une séance de dialyse, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD aura généralement lieu après la séance.

La durée du traitement est habituellement de 1 à 2 semaines pour les infections de la peau. Pour les infections sanguines ou cardiaques et les infections de la peau, votre médecin décidera du nombre de jours de traitement dont vous avez besoin.

Des instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation sont données à la fin de cette notice.

**Si vous avez utilisé plus de DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion que vous n'auriez dû :**

Sans objet.

**Si vous oubliez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :**

Sans objet.

**Si vous arrêtez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :**

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables très rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 000)

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave, y compris une anaphylaxie, angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)) a été rapportée dans certains cas pendant l'administration de daptomycine. Cette réaction allergique grave nécessite une prise en charge médicale immédiate. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Douleurs à la poitrine ou oppression,
- Eruption cutanée avec cloques, atteignant parfois la bouche et les organes génitaux,
- Gonflement de la gorge,
- Pouls rapide ou faible,
- Sifflement respiratoire,
- Fièvre,
- Frissons ou tremblements,
- Bourées de chaleur,
- Etourdissement,
- Evancouissement,
- Goût métallique.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexplicables. Dans de très rares cas (rapportés chez moins de 1 patient sur 10 000), les problèmes musculaires peuvent être graves, pouvant même entraîner une destruction musculaire (rhabdomyolyse) susceptible d'entraîner des lésions rénales.

**Effets indésirables graves avec une fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Une atteinte pulmonaire rare mais potentiellement grave appelée pneumonie à éosinophiles a été rapportée chez des patients traités par daptomycine, le plus souvent après plus de 2 semaines de traitement.

Les symptômes peuvent être des difficultés à respirer, l'apparition ou l'aggravation d'une toux ou d'une fièvre. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Si vous présentez des boutons cutanés surélevés ou des vésicules sur une grande surface de votre corps, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Infections mycosiques telles que le muguet, infection des voies urinaires,
- Diminution du taux de globules rouges dans le sang (anémie),
- Etourdissements, anxiété, troubles du sommeil,
- Maux de tête,
- Fièvre, sensation de faiblesse (asthénie),
- Hypertension ou hypotension,
- Constipation, douleurs abdominales,
- Diarrhée, mal au cœur (nausées) ou vomissements,
- Flatulence,
- Gonflement ou ballonnement abdominal,
- Eruption cutanée ou démangeaisons,
- Douleurs, démangeaisons ou rougeurs au site de perfusion,
- Douleurs dans les bras ou dans les jambes,
- Examen sanguin montrant une augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase (CPK).

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 100)

- Troubles sanguins (par exemple augmentation des plaquettes, éléments du sang susceptibles d'augmenter la coagulation du sang, ou augmentation de certains types de globules blancs),
- Diminution de l'appétit,
- Fourmillements ou engourdissement au niveau des mains ou des pieds, troubles du goût,
- Tremblements,
- Modifications du rythme cardiaque, bouffées de chaleur,
- Indigestion (dyspepsie), inflammation de la langue,
- Eruption cutanée avec démangeaisons,
- Douleur ou faiblesse musculaire, inflammation des muscles (myosite), douleurs articulaires,
- Troubles rénaux,
- Inflammation et irritation vaginales,
- Douleurs ou faiblesse générales, fatigue,
- Examen sanguin montrant des taux élevés de sucre dans le sang, de créatinine, de myoglobine ou de lactate déshydrogénase (LDH), augmentation du temps de coagulation sanguine ou un déséquilibre de la quantité de sels.

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 1 000)

- Coloration jaune de la peau et des yeux,
- Augmentation du temps de prothrombine.

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les colites associées aux antibiotiques, y compris les colites pseudo-membraneuses (diarrhée sévère et persistante contenant du sang et/ou du mucus, associée à des douleurs abdominales ou à de la fièvre).

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans



cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. COMMENT CONSERVER DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion établie a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

N'utilisez pas DAPTOMYCINE ACCORD si vous remarquez une modification de l'aspect du produit (signes d'humidité ou présence de particules avec une couleur différente dans la poudre ou présence de particules, turbidité ou précipité dans la solution reconstituée).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

**Ce que contient DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

- La substance active est la daptomycine.  
Un flacon de poudre contient 500 mg de daptomycine. Après reconstitution avec 10 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine
- L'autre composant est l'hydroxyde de sodium.

**Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de poudre jaune pâle à brun clair (libre ou sous forme agglomérée). Il est mélangé avec un solvant pour constituer un liquide avant d'être administré.

Il est disponible en boîtes de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Fabricant**

**MEDICHEM, S.A**  
MOSSÈN JACINT VERDAGUER 67A  
SANT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

**OU**

**HIKMA ITALIA SPA**  
10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

**Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

{À compléter ultérieurement par le titulaire}

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

{à compléter ultérieurement par le titulaire}

**Autres**

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

Important : prière de consulter le résumé des caractéristiques du produit avant prescription.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Présentation 500 mg :

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes. La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

**Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse pendant 30 ou 60 minutes**

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.

9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes.

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion) ne doit pas dépasser 12 heures à 25°C (24 heures au réfrigérateur).

La stabilité de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

#### **Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes**

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.

8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les délais mentionnés ci-dessus pour la stabilité chimique et physique.

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique. Tout reste inutilisé dans le flacon doit être éliminé.

Saint Denis, le 31 OCT 2017

Directeur

Direction des médicaments génériques,  
homéopatiques à base de plantes et des  
préparations  
généralistes

Pôle

Dossier sollicité par

Tel

Durée

CIS

8 118 394 7

Procédure N°

DEH4675DC

N° servant

271712160008

Référence ANSM à rappeler dans toutes les

correspondances.

N° Dossier

V4B0MS-2017-10-00022

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 30 octobre 2017 et reçue le 31 octobre 2017, vous m'avez adressé, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- IA
- IB
- IC
- ID
- IE
- IF
- IG
- IH
- II
- IJ
- IK
- IL
- IM
- IN
- IO
- IP
- IQ
- IR
- IS
- IT
- IU
- IV
- IW
- IX
- IY
- IZ
- IA
- IB
- IC
- ID
- IE
- IF
- IG
- IH
- II
- IJ
- IK
- IL
- IM
- IN
- IO
- IP
- IQ
- IR
- IS
- IT
- IU
- IV
- IW
- IX
- IY
- IZ

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

concernant :

C.I.Z. : Suppression d'une indication brevetée

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le chef de l'équipe produit coordination scientifique  
de l'évaluation des médicaments et des Asmf

Références

NL  
CIS  
8 118 394 7

### Décision

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES  
PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, circonscription, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.6121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 15 septembre 2017, modifiée ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

**ACCORD HEALTHCARE France SAS**

en date du 30 octobre 2017

et concernant :

les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes

- 1. Dénomination du médicament
- 2. Composition qualitative et quantitative
- 3. Forme pharmaceutique
- 4.1. Indications thérapeutiques
- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3. Données de sécurité préclinique
- 6.1. Liste des excipients
- 6.2. Incompatibilités
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- Conditions de prescription et de délivrance

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Étiquetage.

#### Décide

#### Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion** de **ACCORD HEALTHCARE France SAS** est modifiée.

#### Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

#### Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le 21 06 2015

Le chef de l'équipe produit coordination scientifique  
de l'évaluation des médicaments et des Asmf

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de daptomycine.

Après reconstitution avec 10 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Lyophilisat jaune pâle à marron clair (fibre ou sous forme agglomérée).

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

DAPTOMYCINE ACCORD est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 2 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (icPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Chez l'adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une icPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). En cas d'infections mixtes polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, DAPTOMYCINE ACCORD doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Des études cliniques ont été menées chez des patients recevant de la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes. Il n'existe pas d'expérience clinique chez des patients recevant de la daptomycine en injection de 2 minutes, ce mode d'administration ayant été étudié uniquement chez le volontaire sain. Cependant, il n'a pas été constaté de différences cliniquement importantes de la pharmacocinétique et du profil de sécurité d'emploi de la daptomycine administrée en injection de 2 minutes comparativement à des doses identiques de daptomycine administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes (voir aussi rubriques 4.8 et 5.2).

##### Posologie

###### Adultes

- icPTM sans bactériémie concomitante à *Staphylococcus aureus*: DAPTOMYCINE ACCORD 4 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (voir rubrique 5.1)
- icPTM associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* concomitante : DAPTOMYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Une

durée de traitement supérieure à 14 jours peut être nécessaire, en fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.

- Endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : DAPTOCYCINE ACCORD 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

DAPTOCYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOCYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.

#### Atteinte de la fonction rénale

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), la daptomycine doit être utilisée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (ClCr < 80 mL/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

Ajustements de dose chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine.

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
IcPTM sans bactériémie à S. aureus	≥ 30 mL/min	4 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	
EI du cœur droit ou IcPTM associée à une bactériémie à S. aureus	≥ 30 mL/min	6 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 mL/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés. La recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation (voir rubriques 4.4 et 5.2).

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients sous hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Si possible, DAPTOCYCINE ACCORD doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (voir rubrique 5.2).

#### Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'administration de DAPTOCYCINE ACCORD à des patients présentant une atteinte légère à modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2). On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C). La prudence est recommandée lors d'administration de DAPTOCYCINE ACCORD à ces patients.

#### Patients âgés

La dose recommandée est la même pour les patients âgés, excepté pour ceux présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique (enfants âgés de 2 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les posologies recommandées sont basées sur l'âge des enfants présentant une IcPTM et sont détaillées ci-dessous.

Groupe d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg toutes les 24 heures	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg toutes les 24 heures	
2 à 6 ans	9 mg/kg toutes les 24 heures	

DAPTOCYCINE ACCORD est administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). DAPTOCYCINE ACCORD ne doit pas être administré plus fréquemment qu'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'état initial et à intervalles réguliers (au moins 1 fois par semaine) pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

DAPTOCYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots venant de naissance (voir rubrique 5.3).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans présentant une endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* ou une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### Mode d'administration

Chez l'adulte, DAPTOCYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 30 minutes ou en injection intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 2 minutes. Chez l'enfant âgé de 7 à 17 ans, DAPTOCYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes (voir rubrique 6.6). Chez l'enfant âgé de 2 à 6 ans, DAPTOCYCINE ACCORD s'administre en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions de reconstitution/dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Information générale

Si un foyer d'infection autre que IcPTM ou EI du cœur droit est identifié après un début de traitement par DAPTOCYCINE ACCORD, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien qui devra être efficace sur cette infection.

##### Anaphylaxie /Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité ont été rapportées avec la daptomycine. En cas d'apparition d'une réaction allergique à DAPTOCYCINE ACCORD, il faut arrêter son utilisation et instaurer un traitement adapté.

##### Pneumonies

Les études cliniques ont démontré que la daptomycine n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies. Par conséquent, DAPTOCYCINE ACCORD n'est pas indiqué dans le traitement des pneumonies.

##### EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus*

Les données cliniques sur l'utilisation de la daptomycine pour le traitement des EI du cœur droit dues à *Staphylococcus aureus* sont limitées à 19 patients (voir « Informations sur les essais cliniques » dans la rubrique 5.1).

L'efficacité de la daptomycine chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

### Infections profondes

Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par exemple débridement, retrait de prothèse, remplacement chirurgical valvulaire).

### Infections à entérocoques

Les preuves pour pouvoir conclure à l'efficacité clinique de la daptomycine dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, la posologie de daptomycine qui pourrait être appropriée dans le traitement des infections à entérocoques, avec ou sans bactériémie, n'a pas été déterminée. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, accompagnés dans la plupart des cas de bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

### Micro-organismes résistants

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. En cas de survenue de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

### Diarrhées associées à Clostridium difficile

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DADC) ont été rapportées avec la daptomycine (voir rubrique 4.8). Si une DADC est suspectée ou confirmée, il pourra être nécessaire d'arrêter DAPTOMYCINE ACCORD et d'instaurer un traitement adapté en fonction du tableau clinique.

### Interaction avec les réactifs de laboratoire

Une valeur inexacte de prolongation du temps de prothrombine (TP) et une augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été observées lorsque certains réactifs de thromboplastine recombinante sont utilisés pour le test de laboratoire (voir également rubrique 4.5).

### Créatine phosphokinase et myopathie

Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; MM isoenzyme) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobulinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par de la daptomycine (voir également rubriques 4.5, 4.8 et 5.3). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par de la daptomycine (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %). Ainsi :

- Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK au préalable, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une atteinte de la fonction rénale quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 mL/min; voir aussi rubrique 4.2), y compris ceux sous hémodialyse ou DPAC et les patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une myopathie (par ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).
- On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite de la normale initialement, aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si DAPTOMYCINE ACCORD est prescrit, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être plus d'une fois par semaine.
- DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments connus pour entraîner une atteinte musculaire, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur les risques.
- Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une éventuelle atteinte musculaire.
- Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexpliquées doit avoir un dosage des CPK tous les 2 jours. Le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexpliqués si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

### Neuropathie périphérique

Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie périphérique pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doivent être investigués ; et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (voir rubriques 4.8 et 5.3).

### Population pédiatrique

La daptomycine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 1 an en raison du risque potentiel d'effets sur le système musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) observés chez des chiots venant de mère (voir rubrique 5.3).

### Pneumonies à éosinophiles

Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez des patients traités par la daptomycine (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas rapportés, les patients présentaient une fièvre, une dyspnée avec une insuffisance respiratoire hypoxémique et des infiltrats pulmonaires diffus. La majorité des cas est apparue après plus de 2 semaines de traitement par la daptomycine et s'est améliorée à l'arrêt de la daptomycine et à l'initiation d'un traitement par des corticoïdes. Des cas de récurrences de pneumonie à éosinophiles après une réexposition à la daptomycine ont été rapportés. Les patients qui développent ces signes et ces symptômes au cours du traitement par DAPTOMYCINE ACCORD doivent bénéficier rapidement d'un examen médical incluant, si nécessaire, un lavage broncho-alvéolaire et afin d'éliminer toutes autres causes (par exemple infections bactériennes, infections fongiques, parasites, autres médicaments). Dans ce cas, DAPTOMYCINE ACCORD doit être immédiatement arrêté et une corticothérapie par voie générale devra être instaurée si nécessaire.

### Atteinte de la fonction rénale

Des cas d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés sous traitement par la daptomycine. Une atteinte sévère de la fonction rénale peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, propice à accroître le risque de développer une atteinte musculaire (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster l'intervalle de dose de daptomycine chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'adaptation posologique n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation repose essentiellement sur des données de modélisation pharmacocinétique. DAPTOMYCINE ACCORD ne doit donc être utilisé que chez les patients pour qui l'on estime que le bénéfice clinique prévaut sur les risques potentiels.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de DAPTOMYCINE ACCORD à des patients présentant déjà une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) avant de commencer un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale (voir aussi rubrique 5.2).

Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement en cas d'administration concomitante de substances ayant un potentiel néphrotoxique, indépendamment de l'état préexistant de la fonction rénale du patient (voir également rubrique 4.5).

### Obésité

Chez les sujets obèses ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup> mais avec une clairance de la créatinine > 70 mL/min, l'AUC<sub>0-24</sub> de daptomycine était significativement augmentée (en moyenne de 42 %) par rapport aux sujets contrôles non-obèses. En raison de données limitées sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la daptomycine chez les patients fortement obèses, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD devra être faite avec précaution dans cette population. Toutefois, à ce jour, aucune donnée ne justifie une réduction de dose chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le cytochrome P450 (CYP450) n'intervient que peu ou pas du tout dans le métabolisme de la daptomycine. Il est peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

Des études d'interaction ont été réalisées entre la daptomycine et l'aztréonam, la tobramycine, la warfarine et le probénécide. La daptomycine n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou du probénécide ; de même ces médicaments n'affectaient pas la pharmacocinétique de la daptomycine. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas modifiée de façon significative par l'aztréonam.

Bien que des changements mineurs de la pharmacocinétique de la daptomycine et de la tobramycine aient été observés lors d'une co-administration de la daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 2 mg/kg, ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'interaction entre la daptomycine et la tobramycine à la dose recommandée de la daptomycine n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de DAPTOMYCINE ACCORD et de la tobramycine.

Les données sur l'administration concomitante de la daptomycine et de la warfarine sont limitées. Les études d'interaction de la daptomycine avec des anticoagulants autres que la warfarine n'ont pas été réalisées. L'activité anticoagulante des patients recevant DAPTOMYCINE ACCORD et la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance durant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités connues pour entraîner une atteinte musculaire (par ex. inhibiteurs de la HMGCoA réductase). Toutefois, chez des patients prenant une telle spécialité en même temps que la daptomycine, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration de ces médicaments, pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD, à moins que les avantages prévalent sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés plus d'une fois par semaine ; et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une éventuelle myopathie (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

La daptomycine étant éliminée principalement par le rein, les taux plasmatiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec des spécialités réduisant la filtration rénale (par ex. AINS et inhibiteurs des COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe une possibilité d'interaction d'ordre pharmacodynamique en cas de co-administration. De ce fait, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de daptomycine et d'une autre spécialité réduisant la filtration rénale.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de la daptomycine, des cas d'interférence entre la daptomycine et des réactifs particuliers utilisés pour certaines évaluations du temps de prothrombine / rapport international normalisé (TP / INR) ont été rapportés. Cette interférence a donné lieu à une valeur inexacte de prolongation du TP et à une augmentation de l'INR. En cas d'anomalie inexplicitée du TP/INR chez des patients recevant de la daptomycine, une interaction in vitro avec le test de laboratoire devra être envisagée. Afin de limiter le nombre de résultats erronés, les prélèvements destinés à évaluer le TP ou l'INR seront effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine (voir rubrique 4.4).

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la daptomycine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue, par ex. si les bénéfices attendus prévalent sur les risques éventuels.

##### Allaitement

Dans un cas rapporté, la daptomycine a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à la dose de 500 mg/jour pendant 28 jours à une femme qui allaitait, et des prélèvements de lait maternel de la patiente ont été effectués sur une période de plus de 24 heures au jour 27. La concentration de daptomycine la plus élevée mesurée dans le lait maternel était de 0,045 µg/mL, soit une concentration faible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, l'allaitement doit être interrompu lorsque DAPTOMYCINE ACCORD est administré à des femmes qui allaitent.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la daptomycine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Compte tenu des effets indésirables rapportés, la daptomycine n'a probablement aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, 2 011 sujets ont reçu la daptomycine. Au cours de ces essais, 1 221 sujets, dont 1 108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 460 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Des effets indésirables (considérés par l'investigateur comme éventuellement, probablement ou définitivement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour la daptomycine et les traitements comparateurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquences  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sont : infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à *Candida*, anémie, anxiété, insomnie, étourdissements, céphalées, hypertension, hypotension, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension, tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL)), éruption, prurit, douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves incluent des réactions d'hypersensibilité, une pneumonie à éosinophiles, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), un angioedème et une rhabdomyolyse.

##### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences suivantes correspondant à très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ) ; très rare ( $< 1/10 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques et des notifications depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections mycosiques, infection des voies urinaires, infection à <i>Candida</i>
	Peu fréquent	Septicémie fongique
	Fréquence indéterminée*	Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i> **
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombocythémie, éosinophilie, augmentation du rapport international normalisé (INR)
	Rare	Prolongation du temps de prothrombine (TP)
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée*	Hypersensibilité** se manifestant, d'après les cas rapportés de façon isolée, notamment par : angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), éosinophilie pulmonaire, éruption vésiculo-bulleuse atteignant la membrane muqueuse et sensation de gonflement oropharyngé.
	Fréquence	Anaphylaxie**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Indéterminée*	
	Fréquence indéterminée*	Réactions survenant lors de la perfusion incluant les symptômes suivants : tachycardie, sibilants, pyrexie, crises de frissons intenses, bouffées de chaleur, vertige, syncope et goût métallique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Perte d'appétit, hyperglycémie, déséquilibre électrolytique
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements, céphalées
	Peu fréquent	Parésie, troubles du goût, tremblement
	Fréquence indéterminée*	Neuropathie périphérique**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie supraventriculaire, extrasystole
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension
	Peu fréquent	Bouffées vaso-motrices
Affections respiratoires, thoraciques et médastinales	Fréquence indéterminée*	Pneumonie à éosinophiles <sup>1</sup> **, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension
	Peu fréquent	Dyspepsie, glossite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Tests de la fonction hépatique anormaux <sup>2</sup> (augmentation des alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL))
	Rare	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption, prurit
	Peu fréquent	Urticaire
	Fréquence indéterminée*	Exanthème pustuleux aigu généralisé
Affections musculo-squelettiques et systémique	Fréquent	Douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) <sup>3</sup>
	Peu fréquent	Myosite, augmentation de la myoglobine, faiblesse musculaire, douleur musculaire, arthralgie, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH)
	Fréquence indéterminée*	Rhabdomyolyse <sup>3</sup> **
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale incluant une déficience rénale et une insuffisance rénale, augmentation de la créatinine sérique
	Peu fréquent	Vaginite
Affections des organes de reproduction et du sein		
Troubles généraux et	Fréquent	Réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, douleur

\* Sur la base de notifications recueillies depuis la mise sur le marché. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernent une population dont la taille n'est pas connue précisément, il est difficile d'estimer de manière fiable leur fréquence. Cette dernière a donc été catégorisée en fréquence indéterminée.

\*\* Voir rubrique 4.4.

<sup>1</sup> Même si l'incidence exacte des cas de pneumonie à éosinophiles associés à la daptomycine est considérée comme indéterminée, le nombre de notifications spontanées est très faible à ce jour (< 1/10 000).

<sup>2</sup> Dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés. Cette augmentation des transaminases était probablement liée à des effets sur le muscle squelettique. La majorité des cas d'augmentation des transaminases étaient des atteintes de grade 1 à 3 qui se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

<sup>3</sup> Environ 50 % des patients chez qui l'on disposait d'informations cliniques suffisantes, présentaient une atteinte préexistante de la fonction rénale ou recevaient en même temps des médicaments connus pour être à l'origine de rhabdomyolyse.

Les données de sécurité d'emploi concernant l'administration de daptomycine en injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique chez le volontaire sain. Sur la base des résultats de ces études, les deux modes d'administration de daptomycine, en injection intraveineuse de 2 minutes et en perfusion intraveineuse de 30 minutes, ont montré un profil similaire de sécurité d'emploi. Il n'a pas été montré de différence notable concernant la tolérance locale ou la nature et la fréquence des événements indésirables.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.santat.fr](http://www.ansm.santat.fr).

**4.9. Surdosage**

En cas de surdosage, il est recommandé de prendre des mesures complémentaires. La daptomycine s'élimine lentement par hémodialyse (environ 15 % de la dose administrée sont éliminés en 4 heures) ou par dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose administrée sont éliminés en 48 heures).

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour utilisation générale, Autres antibactériens, code ATC : J01XX09.**

**Mécanisme d'action**

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif. Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépoliarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

**Relation PK/PD**

La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis à vis des bactéries à Gram positif *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'homme répond à l'optimisation des critères pharmacodynamiques définis chez l'animal (AUC/CMI et C<sub>max</sub>/CMI).



### Mécanismes de résistance

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de daptomycine. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franchie à la daptomycine durant le traitement.

Le(s) mécanisme(s) de résistance à la daptomycine n'est (ne sont) pas totalement élucidé(s).

### Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour *Staphylococcus* et *Streptococcus* (à l'exception de *S. pneumoniae*) sont : Sensibles ≤ 1 mg/l et Résistants > 1 mg/l.

### Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

### Espèces habituellement sensibles

<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus coagulase négative</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptocoques du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp

### Espèces naturellement résistantes

Bactéries à Gram négatif
* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

### Efficacité et sécurité clinique

Au cours des deux essais cliniques dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par la daptomycine répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec la daptomycine répondaient aux critères d'EI du cœur droit. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la mélicilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la mélicilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EI du cœur droit figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différences de taux de succès (95% IC)
Population ITT (en intention de traiter)			
IE du cœur droit	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6 ; 31,9)
Population PP (per protocole)			
IE du cœur droit	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7 ; 44,7)

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8%) patients traités par la daptomycine, 9/53 (16,7%) patients traités par vancomycine et 2/62 (3,2%) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique. Parmi ces échecs, 6 patients traités par la daptomycine et 1 patient traité par vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMI à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement (voir « Mécanismes de résistance » ci-dessus). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (Etude DAP-PEDS-07-03) présentant une ICPM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans une démarche progressive par groupe d'âges bien défini et ont reçu des doses en fonction de l'âge une fois par jour jusqu'à 14 jours, comme suit :

- Groupe d'âges 1 (n=113): 12 à 17 ans, traité par la daptomycine à des doses de 5 mg/kg ou par le traitement de référence (TDR);
- Groupe d'âges 2 (n=113): 7 à 11 ans, traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 3 (n=125): 2 à 6 ans, traité par la daptomycine à des doses de 9 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 4 (n=45): 1 à < 2 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR.

L'objectif principal de l'étude DAP-PEDS-07-03 était d'évaluer la sécurité d'emploi du traitement. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité des doses de daptomycine administrées par voie intraveineuse en fonction de l'âge en comparaison au traitement de référence. Le critère principal en termes d'efficacité était la réponse clinique telle que définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC » et selon une évaluation menée en aveugle.

Un total de 389 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 256 sujets ayant reçu la daptomycine et 133 sujets ayant reçu le traitement de référence (TDR). Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès cliniques étaient comparables entre les groupes de traitement daptomycine et TDR, en cohérence avec l'analyse principale d'efficacité sur la population en intention de traiter.

Résumé de la réponse clinique définie par le promoteur au moment du Test of Cure/« TOC »:

	Succès clinique			Différence en %
	DAP n/N (%)	TDR n/N (%)		
Intention de traiter	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)		2,0
Intention de traiter modifiée	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)		0,9
Cliniquement évaluable	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)		-1,5
Microbiologiquement évaluable (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)		-1,8

Le taux de réponses thérapeutiques globales était également similaire pour les groupes de traitement daptomycine et TDR concernant les infections dues à SASM, SARM et *Streptococcus pyogenes* (voir tableau ci-dessous, population ME) ; les taux de réponses étaient > 94% pour les deux bras de traitement pour ces pathogènes communs.

Résumé de la réponse thérapeutique globale par type de pathogène isolé à l'initiation du traitement (population ME) :

Pathogène	Taux de succès <sup>a</sup> n/N (%)	
	Daptomycine	Comparateur
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

<sup>a</sup> Les sujets ayant présenté un succès clinique (réponse clinique « guérison » ou « amélioration ») et un succès microbiologique (réponse par rapport au pathogène « éradiqué » ou « présumé éradiqué ») sont classés comme réponse thérapeutique globale.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne.

La daptomycine, administrée en injection intraveineuse de 2 minutes, a également montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour des doses thérapeutiques approuvées de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et C<sub>max</sub>) a été montrée chez le volontaire sain après l'administration de daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou en injection intraveineuse de 2 minutes.

Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

## Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez les volontaires sains adultes est approximativement de 0,1 l/kg et est indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains et les patients traités par daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale.

## Biotransformation

Au cours d'études *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont montré que la daptomycine n'inhibe pas ou n'induit pas l'activité des isoenzymes suivants du cytochrome CYP P450 humain : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP450.

Après une perfusion de daptomycine marquée au carbone 14 chez les volontaires sains adultes, la radioactivité plasmatique était comparable à la concentration déterminée par le test microbiologique. Des métabolites inactifs ont été retrouvés dans les urines, comme l'a montré la différence entre les concentrations de radioactivité totale et celles de l'activité microbiologique. Au cours d'une autre étude, aucun métabolite n'a été observé dans le plasma, et des quantités faibles de 3 métabolites oxydés et d'un composé non identifié ont été retrouvés dans les urines. Le site du métabolisme n'a pas été identifié.

## Élimination

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale ou inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 mL/hr/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 mL/hr/kg.

Un bilan d'élimination utilisant le radiomarqueur a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

## Populations particulières

### Personnes âgées

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine, la clairance totale moyenne de la daptomycine était d'environ 35 % plus faible et la moyenne de l'ASC<sub>0-24</sub> d'environ 58 % plus élevée chez les personnes âgées (≥ 75 ans) en comparaison aux valeurs observées chez des volontaires sains jeunes (âgés de 18 à 30 ans). Aucune différence de la C<sub>max</sub> n'a été observée. Les différences retrouvées s'expliquent vraisemblablement par la diminution de la fonction rénale communément retrouvée dans la population gériatrique.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose réduite en cas d'atteinte sévère de la fonction rénale.

### Enfants et adolescents (< 18 ans)

La pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine a été évaluée dans trois groupes d'enfants présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée (2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans). La pharmacocinétique de la daptomycine après une dose unique de 4 mg/kg chez les adolescents âgés de 12-17 ans était généralement semblable à celle des sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale, avec cependant tendance à une diminution de l'ASC et de la C<sub>max</sub> chez les adolescents. Dans les groupes les plus jeunes (2-6 ans et 7-11 ans), la clairance totale était supérieure comparativement à celle des adolescents, indiquant une diminution du niveau d'exposition (AUC et C<sub>max</sub>) et de la demi-vie d'élimination. L'efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de cette étude.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la daptomycine après administration intraveineuse unique de 8 mg/kg ou 10 mg/kg de daptomycine par perfusion intraveineuse de 1 ou 2 heures chez des enfants âgés de 2 à 6 ans inclus présentant une infection à Gram positif prouvée ou suspectée et recevant une antibiothérapie standard.

L'exposition moyenne (ASC<sub>0-24</sub>) était environ de 429 et 550 µg\*hr/mL après administration intraveineuse d'une dose unique de 8 mg/kg et de 10 mg/kg respectivement, soit une exposition moyenne similaire à celle observée chez les adultes à une dose de 4 mg/kg à l'état d'équilibre (495 µg\*hr/mL). La pharmacocinétique de la daptomycine semble être linéaire aux échelles de doses étudiées. La demi-vie, la clairance et le volume de distribution étaient similaires pour les deux niveaux de doses.

Une étude de phase 4 a été conduite pour évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant une ICP<sup>TM</sup> due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans 4 groupes (voir rubrique 5.1). Des doses de daptomycine de 5 à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse et 256 enfants ont reçu de la daptomycine à partir desquels des prélèvements pharmacocinétiques ont été effectués chez 45 enfants issus des différents groupes d'âges. Suite à l'administration de doses multiples, l'ASC<sub>0-24</sub> de la daptomycine était de 387, 438, 439 et 466 µg\*hr/mL respectivement pour les groupes d'âges 12-17 ans, 7-11 ans, 2-6 ans et 1-2 ans, indiquant que l'exposition à la daptomycine était similaire en fonction des différents groupes d'âges après un ajustement de la dose en fonction du poids et de l'âge.

La C<sub>max</sub> moyenne se situait entre 62,4 µg/mL et 81,9 µg/mL. La t<sub>1/2</sub> terminale se situait entre 3,8 et 5,3 heures en fonction des différents groupes d'âges alors que la clairance moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 13,3 et 21,5 mL/hr/kg. La clairance correspondante chez les patients issus du groupe d'enfants les plus jeunes était également plus importante, ce qui est cohérent avec les observations précédentes. Les taux d'exposition atteints avec ces doses étaient cohérents avec ceux atteints dans l'étude adulte ICP<sup>TM</sup>.

### Obésité

Par rapport aux sujets non-obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'AUC était d'environ 28 % plus élevée chez les sujets modérément obèses (indice de masse corporelle de 25-

40 kg/m<sup>3</sup>) et de 42 % supérieure chez les sujets extrêmement obèses (indice de masse corporelle de > 40 kg/m<sup>2</sup>). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.

#### Sexe

Aucune différence entre les sexes cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

#### Atteinte de la fonction rénale

Après administration en perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets présentant différents degrés d'atteinte de la fonction rénale, la clairance totale de la daptomycine (CL) diminuait et l'exposition systémique (AUC) augmentait alors que la fonction rénale (clairance de la créatinine) diminuait.

Basés sur ces données de pharmacocinétique et de modélisation, l'ASC de la daptomycine durant le premier jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC était 2 fois plus élevée que celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale qui recevaient la même dose. Au deuxième jour, après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients sous HD ou DPAC, l'ASC de la daptomycine était d'environ 1,3 fois plus élevée que celle observée après une deuxième dose de 6 mg/kg chez les patients ayant une fonction rénale normale. Sur cette base, il est recommandé que les patients sous HD ou DPAC reçoivent de la daptomycine une fois toutes les 48 h à la dose recommandée en fonction du type d'infection traitée (voir rubrique 4.2).

#### Atteinte de la fonction hépatique

La pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas différente chez les sujets présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique (score Child-Pugh B de l'atteinte de la fonction hépatique) de celle des volontaires sains présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids après administration d'une dose unique de 4 mg/kg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration de daptomycine chez des patients présentant une atteinte modérée de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de la daptomycine n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score Child-Pugh C).

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études d'une durée clinique significative (14 à 28 jours), l'administration de daptomycine était associée à des modifications dégénératives/régénératives mineures à légères des muscles squelettiques chez le rat et le chien. Les modifications microscopiques du muscle squelettique étaient mineures (approximativement 0,06% de myofibrilles atteintes) et s'accompagnaient d'élévations des CPK aux doses plus élevées. Aucune fibrose ni rhabdomyolyse n'a été observée. Selon la durée de l'étude, tous les effets musculaires, y compris les modifications microscopiques, étaient réversibles en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification fonctionnelle ou pathologique n'a été observée sur les muscles lisses ou cardiaques.

Concernant la myopathie, la dose minimale induisant des effets toxiques chez les rats et les chiens correspond à des niveaux d'exposition de 0,8 à 2,3 fois supérieurs aux concentrations thérapeutiques humaines atteintes après une dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) chez les patients ayant une fonction rénale normale. Etant donné que la pharmacocinétique est comparable (voir rubrique 5.2), les marges de sécurité sont très similaires pour les 2 modes d'administration.

Une étude chez les chiens a montré que la myopathie était réduite par une administration journalière unique en comparaison à une posologie fractionnée comportant une même dose journalière totale, suggérant que les effets myopathiques chez les animaux étaient essentiellement liés à l'intervalle entre les doses.

Des effets sur les nerfs périphériques ont été observés à des doses plus élevées que celles associées aux effets sur les muscles squelettiques chez le rat et le chien adulte, et étaient principalement liés à la C<sub>max</sub> plasmatique. Les modifications touchant les nerfs périphériques se caractérisaient par une dégénération axonale minimale à légère et s'accompagnaient fréquemment de modifications fonctionnelles. Les effets microscopiques et fonctionnels se normalisaient dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les marges de sécurité pour les effets sur les nerfs périphériques chez les rats et les chiens sont respectivement 8 et 6 fois supérieures, d'après la comparaison des valeurs de C<sub>max</sub> à la dose sans effet toxique, avec la C<sub>max</sub> atteinte pour une dose unique de 6 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Les données des études *in vitro* et de quelques études *in vivo* mises en place dans le but d'étudier le mécanisme de myotoxicité de la daptomycine ont montré que la membrane plasmique des cellules musculaires squelettiques différenciées spontanément contractiles était la cible de la toxicité. La cible spécifique au niveau de la surface cellulaire n'a pas été identifiée. Une altération/perte de la fonction mitochondriale avait également été observée; cependant le rôle et la portée de ces données sur la pathologie elle-même ne sont pas connus. Ces données n'étaient pas associées à un effet sur la contraction musculaire.

Contrairement aux chiens adultes, les jeunes chiens se sont révélés plus sensibles aux lésions des nerfs périphériques qu'à la myopathie squelettique. Les jeunes chiens ont développé des lésions des nerfs périphériques et spinaux à des doses inférieures à celles associées à des effets toxiques sur les muscles squelettiques.

Chez des chiots venant de naître, la daptomycine à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour a induit des signes cliniques importants de fasciculations musculaires, de rigidité musculaire des membres, et des difficultés d'utilisation de leurs membres, ayant entraîné une diminution du poids corporel et une dégradation de l'état général ce qui a nécessité l'interruption précoce du traitement dans ces groupes de dose. A des doses plus faibles (25 mg/kg/jour), des signes cliniques légers et réversibles de contractions musculaires et un cas de rigidité musculaire ont été observés sans aucun effet sur le poids corporel. Il n'y a pas eu de corrélation histopathologique au niveau du tissu nerveux central et périphérique, ou au niveau du muscle squelettique, quelle que soit la dose. Le mécanisme et la pertinence clinique de ces signes cliniques indésirables restent par conséquent inconnus.

Les tests de toxicité sur la reproduction n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Toutefois, la daptomycine passe le placenta chez la rate gravide (voir rubrique 5.2). L'excrétion de la daptomycine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée chez les rongeurs. La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène, ni clastogène dans une batterie de tests de géotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium.

### 6.2. Incompatibilités

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans

**Après reconstitution** : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

**Après dilution** : La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 20 mL en verre incolore de type I avec un bouchon en caoutchouc, une bague de serrissage en aluminium et une capsule flip off en plastique gris.

Boîtes de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes (voir rubriques 4.2 et 5.2). La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse de 30 ou 60 minutes

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.

9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.

8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2.

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 550 408 9 7 : Boîte de 1 flacon.
- 34009 550 409 0 3 : Boîte de 5 flacons.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

{à compléter ultérieurement par le titulaire}

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{à compléter ultérieurement par le titulaire}

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**ANNEXE II**

**A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

**A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique**

Sans objet.

**A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots**

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**MEDICHEM, S.A**

MOSSÈN JACINT VERDAGUER 67A  
SANT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

OU

**HKMA ITALIA SPA**

10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit

- La fiche posologique

La fiche posologique doit contenir les messages clés suivants :

- Il existe un risque de toxicité musculosquelettique sévère ; ainsi il est important de doser les CPK à l'initiation du traitement et à intervalles réguliers. Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment chez les patients ayant un risque élevé de développer une myopathie.
- DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les tests de coagulation (TP/INR), ce qui peut conduire à des résultats inexacts. Afin de minimiser ce risque, les médecins doivent être informés qu'il est recommandé d'effectuer les prélèvements sanguins nécessaires aux tests de la coagulation au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de DAPTOMYCINE ACCORD.
- La fiche posologique doit contenir les algorithmes appropriés pour le calcul de la dose de DAPTOMYCINE ACCORD nécessaire à la reconstitution, afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses (stomatite, élévation, surdosage).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les laboratoires souhaitant

tester la sensibilité *in vitro* de DAPTOMYCINE ACCORD reçoivent :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine

Le guide décrivant les tests de sensibilité à la daptomycine doit contenir les messages clés suivants :

- Tester la sensibilité minimise le risque d'échec du traitement en identifiant les souches présentant un risque de résistance à la daptomycine.
- Tester la sensibilité à la daptomycine

ainsi l'utilisation de milieux contenant des concentrations appropriées de calcium, est recommandée.

#### E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

#### F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Hydroxyde de sodium

.....  
Pour un flacon.

## ANNEXE IIIA ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage extérieur

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Daptomycine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon contient 500 mg de daptomycine.

1 mL contient 50 mg de daptomycine après reconstitution avec 10 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

1 flacon

5 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution/dilution.

Lire la notice avant utilisation pour les modalités de reconstitution.

Lorsque l'administration est réalisée en injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à 0,9 %.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

Lire la notice concernant la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Titulaire

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

Exploitant

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro} {code CIP7}

SN: {numéro} {numéro de série}

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Daptomycine.

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lors d'une administration par injection, reconstituer exclusivement avec du chlorure de sodium à  
0,9 %.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP (MM/AAAA)

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

500 mg.

6. AUTRES

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Daptomycine

Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
3. Comment utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

**1. QU'EST-CE QUE DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

**Classe pharmacothérapeutique - code ATC : J01XX09**

La substance active de DAPTOMYCINE ACCORD poudre pour solution injectable/pour perfusion est la daptomycine. La daptomycine est un antibiotique capable d'arrêter la croissance de certaines bactéries. DAPTOMYCINE ACCORD s'utilise chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 2 à 17 ans) dans le traitement des infections de la peau et des tissus sous-cutanés. Il s'utilise également chez l'adulte pour traiter des infections du cœur (y compris celles des valves cardiaques) causées par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*. Il s'utilise aussi pour traiter des infections du sang causées par cette même bactérie lorsqu'elles sont associées à une infection de la peau ou du cœur.

Selon le type d'infection(s) que vous avez, votre médecin pourra vous prescrire également d'autres antibiotiques en même temps que le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

**Vous ne devez pas recevoir DAPTOMYCINE ACCORD**

Si vous êtes allergique à la daptomycine ou à l'hydroxyde de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous êtes dans cette situation, informez-en votre médecin ou votre infirmière. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmière.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD.

- Si vous avez des problèmes de rein ou si vous en avez déjà eu. Votre médecin peut avoir à modifier la dose de DAPTOMYCINE ACCORD (voir rubrique 3 de cette notice).
- Il arrive que des patients recevant de la daptomycine développent une sensibilité, des douleurs ou une faiblesse musculaires (voir rubrique 4 de cette notice pour informations complémentaires). Si



cela se produit, parlez-en à votre médecin. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins et vous dira si il faut poursuivre le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD ou non. Les symptômes disparaissent généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement.

- Si vous présentez une surcharge pondérale importante, il est possible que vos taux sanguins de DAPTOMYCINE ACCORD soient plus élevés que chez des personnes ayant un poids moyen ; il pourra être nécessaire de vous surveiller attentivement afin de détecter des effets indésirables. Si vous êtes dans une de ces situations, informez-en votre médecin ou votre infirmière avant de recevoir DAPTOMYCINE ACCORD.

**Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :**

- Des réactions allergiques aiguës, graves, ont été observées chez des patients traités avec la plupart des agents antibactériens, y compris la daptomycine. Informez immédiatement un médecin ou une infirmière si vous avez des symptômes évoquant une réaction allergique, c'est-à-dire des sifflements, des difficultés à respirer, un gonflement du visage, du cou et de la gorge, des éruptions cutanées et de l'urticaire, de la fièvre (voir rubrique 4 de cette notice pour plus d'information).
- Tout fourmillement ou engourdissement inhabituel des mains ou des pieds, perte de sensation ou difficultés de mouvement. Dans ce cas, parlez-en à votre médecin qui décidera si vous devez ou non poursuivre le traitement.
- Diarrhée, en particulier si vous remarquez du sang ou du mucus dans les selles ou si la diarrhée devient sévère ou persistante.
- Apparition ou aggravation d'une fièvre, d'une toux ou de difficultés à respirer. Elles peuvent être les signes d'une atteinte pulmonaire rare mais grave appelée pneumonie à éosinophiles. Votre médecin vérifiera l'état de vos poumons et décidera si vous devez continuer ou non le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

DAPTOMYCINE ACCORD peut interférer avec les examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine. Les résultats peuvent suggérer une coagulation faible alors qu'en réalité il n'y a aucun problème. C'est pourquoi il est important que votre médecin prenne en compte le fait que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD. Veuillez informer votre médecin que vous êtes traité par DAPTOMYCINE ACCORD.

Votre médecin effectuera des tests sanguins afin de surveiller l'état de vos muscles, avant et régulièrement pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD.

**Enfants et adolescents**

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins de un an en raison d'études chez l'animal ayant indiqué que ce groupe d'âge pouvait présenter des effets indésirables sévères.

**Utilisation chez les personnes âgées**

Les personnes âgées de plus de 65 ans peuvent recevoir la même dose que les autres adultes dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

**Autres médicaments et DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Informez votre médecin ou votre infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important de mentionner :

- des médicaments appelés statines ou fibrates (pour faire baisser le cholestérol) ou ciclosporine (médicament utilisé en transplantation pour éviter le rejet d'organe ou pour d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique). Il est possible que le risque d'effets secondaires musculaires soit augmenté en cas de prise d'un médicament de ce type (et en cas de prise d'autres médicaments ayant des effets sur les muscles) pendant le traitement par DAPTOMYCINE ACCORD. Le médecin pourra décider de ne pas vous prescrire DAPTOMYCINE ACCORD ou d'interrompre le traitement de ces autres médicaments pendant un certain temps.
- des médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs des COX-2 (comme le celecoxib). Ceux-ci pourraient interférer avec les effets de DAPTOMYCINE ACCORD sur le rein.
- des anticoagulants oraux (par ex. la warfarine), qui sont des médicaments qui empêchent la coagulation du sang. Il peut être nécessaire que votre médecin suive votre temps de coagulation.

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion avec des aliments et, boissons et de l'alcool**

Sans objet.

**Grossesse et allaitement**

DAPTOMYCINE ACCORD n'est généralement pas utilisé chez la femme enceinte. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

N'allaitiez pas si vous recevez DAPTOMYCINE ACCORD ; car il peut passer dans votre lait maternel et avoir des effets néfastes pour le bébé.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

DAPTOMYCINE ACCORD n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

**DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion contient**

Sans objet.

**3. COMMENT UTILISER DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?**

DAPTOMYCINE ACCORD vous sera généralement administré par un médecin ou une infirmière.

La dose dépend de votre poids et du type d'infection à traiter. La dose habituelle chez l'adulte est de 4 mg par kilo (kg) de poids corporel, une fois par jour pour les infections de la peau, ou de 6 mg par kilo de poids corporel, une fois par jour pour une infection cardiaque ou pour une infection sanguine associée à une infection de la peau ou du cœur. Chez l'adulte, cette dose est administrée directement dans votre sang (dans une veine), soit en perfusion d'une durée d'environ 30 minutes, soit en injection d'une durée d'environ 2 minutes. La même dose est recommandée chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans la mesure où leurs reins fonctionnent correctement.

**Enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans)**

La dose chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités pour une infection de la peau dépend de l'âge du patient. Les doses recommandées sont basées sur l'âge et sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Groupes d'âges	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	Jusqu'à 14 jours
	7 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg une fois toutes les 24 heures, en perfusion pendant 60 minutes	

Si vos reins ne fonctionnent pas correctement, il se peut que DAPTOMYCINE ACCORD vous soit administré moins fréquemment, par exemple une fois tous les deux jours. Si vous êtes sous dialyse et que votre prochaine dose de DAPTOMYCINE ACCORD doit être administrée le jour d'une séance de dialyse, l'administration de DAPTOMYCINE ACCORD aura généralement lieu après la séance.

La durée du traitement est habituellement de 1 à 2 semaines pour les infections de la peau. Pour les infections sanguines ou cardiaques et les infections de la peau, votre médecin décidera du nombre de jours de traitement dont vous avez besoin.

Des instructions détaillées pour l'utilisation et la manipulation sont données à la fin de cette notice.

**Si vous avez utilisé plus de DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion que vous n'auriez dû :**

Sans objet.

Si vous oubliez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion :

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables très rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 000)

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave, y compris une anaphylaxie, angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)) a été rapportée dans certains cas pendant l'administration de daptomycine. Cette réaction allergique grave nécessite une prise en charge médicale immédiate. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Douleurs à la poitrine ou oppression,
- Eruption cutanée avec cloques, atteignant parfois la bouche et les organes génitaux,
- Gonflement de la gorge,
- Pouls rapide ou faible,
- Sifflement respiratoire,
- Fièvre,
- Frissons ou tremblements,
- Bouffées de chaleur.
- Etourdissement,
- Evanouissement,
- Goût métallique.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexpliquée. Dans de très rares cas (rapportés chez moins de 1 patient sur 10 000), les problèmes musculaires peuvent être graves, pouvant même entraîner une destruction musculaire (rhabdomyolyse) susceptible d'entraîner des lésions rénales.

**Effets indésirables graves avec une fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Une atteinte pulmonaire rare mais potentiellement grave appelée pneumonie à éosinophiles a été rapportée chez des patients traités par daptomycine, le plus souvent après plus de 2 semaines de traitement.

Les symptômes peuvent être des difficultés à respirer, l'apparition ou l'aggravation d'une toux ou d'une fièvre. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Si vous présentez des boutons cutanés surélevés ou des vésicules sur une grande surface de votre corps, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Infections mycosiques telles que le muguet,
- Infection des voies urinaires,
- Diminution du taux de globules rouges dans le sang (anémie),
- Etourdissements, anxiété, troubles du sommeil,
- Maux de tête,
- Fièvre, sensation de faiblesse (asthénie),
- Hypertension ou hypotension,
- Constipation, douleurs abdominales,
- Diarrhée, mal au cœur (nausées) ou vomissements.

- Flatulence,
- Gonflement ou ballonnement abdominal,
- Eruption cutanée ou démangeaisons,
- Douleurs, démangeaisons ou rougeurs au site de perfusion,
- Douleurs dans les bras ou dans les jambes,
- Examen sanguin montrant une augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase (CPK).

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par DAPTOMYCINE ACCORD sont décrits ci-dessous :

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 100)

- Troubles sanguins (par exemple augmentation des plaquettes, éléments du sang susceptibles d'augmenter la coagulation du sang, ou augmentation de certains types de globules blancs),
- Diminution de l'appétit,
- Fourmillements ou engourdissement au niveau des mains ou des pieds, troubles du goût,
- Tremblements,
- Modifications du rythme cardiaque, bouffées de chaleur,
- Indigestion (dyspepsie), inflammation de la langue,
- Eruption cutanée avec démangeaisons,
- Douleur ou faiblesse musculaire, inflammation des muscles (myosite), douleurs articulaires,
- Troubles rénaux,
- Inflammation et irritation vaginales,
- Douleurs ou faiblesse générales, fatigue,
- Examen sanguin montrant des taux élevés de sucre dans le sang, de créatinine, de myoglobine ou de lactate déshydrogénase (LDH), augmentation du temps de coagulation sanguine ou un déséquilibre de la quantité de sels.

**Effets indésirables rares** (pouvant affecter plus de 1 patient sur 1 000)

- Coloration jaune de la peau et des yeux,
- Augmentation du temps de prothrombine.

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les colites associées aux antibiotiques, y compris les colites pseudo-membraneuses (diarrhée sévère ou persistante contenant du sang et/ou du mucus, associée à des douleurs abdominales ou à de la fièvre).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. COMMENT CONSERVER DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée dans la poche de perfusion établie a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures entre 2°C et 8°C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion : voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2°C et 8°C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25°C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2°C et 8°C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

N'utilisez pas DAPTOMYCINE ACCORD si vous remarquez une modification de l'aspect du produit (signes d'humidité ou présence de particules avec une couleur différente dans la poudre ou présence de particules, turbidité ou précipité dans la solution reconstituée).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

**Ce que contient DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion**

- La substance active est la daptomycine.  
Un flacon de poudre contient 500 mg de daptomycine. Après reconstitution avec 10 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), 1 mL contient 50 mg de daptomycine
- L'autre composant est l'hydroxyde de sodium.

**Qu'est-ce que DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de poudre jaune pâle à brun clair (libre ou sous forme agglomérée). Il est mélangé avec un solvant pour constituer un liquide avant d'être administré.

Il est disponible en boîtes de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché**

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**  
45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX  
59000 LILLE

**Fabricant**

**MEDICHEM, S.A**  
MOSSÈN JACINT VERDAGUER 67A  
SAINT JOAN DESPI (BARCELONE)  
08970  
ESPAGNE

**OU**

**HKMA ITALIA SPA**  
10 VIALE CERTOSA  
27100 PAVIA  
ITALIE

**Noms du médicament dans les États membres de l'Espace Economique Européen**  
**Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**Autres**

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

Important : prière de consulter le résumé des caractéristiques du produit avant prescription.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Présentation 500 mg :

La daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 ou 60 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes. La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

**Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en perfusion intraveineuse pendant 30 ou 60 minutes**

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Diluer ensuite la solution reconstituée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume habituel 50 mL).

7. Retourner le flacon de la solution de chlorure de sodium pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour

prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

8. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour la perfusion intraveineuse.
9. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
10. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes.

DAPTOMYCINE ACCORD n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose.

La compatibilité des substances suivantes avec les solutions de perfusion contenant la daptomycine a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion) ne doit pas dépasser 12 heures à 25°C (24 heures au réfrigérateur).

La stabilité de la solution diluée dans la poche de perfusion a été démontrée pendant 12 heures à 25°C ou 24 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

#### **Administration de DAPTOMYCINE ACCORD en injection intraveineuse de 2 minutes**

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse. DAPTOMYCINE ACCORD doit être exclusivement reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La concentration de 50 mg/mL de DAPTOMYCINE ACCORD pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Pour préparer DAPTOMYCINE ACCORD pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de DAPTOMYCINE ACCORD lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.

2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillé puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Éviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.

4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer de l'absence de particules visibles avant utilisation. La solution de DAPTOMYCINE ACCORD reconstituée est de couleur jaune pâle à marron clair.

5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/mL) dans le flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.

6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.

7. Remplacer l'aiguille par une autre aiguille pour l'injection intraveineuse.

8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.

9. Injecter ensuite lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes la solution reconstituée comme décrit en rubrique 4.2.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant dilution sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les délais mentionnés ci-dessus pour la stabilité chimique et physique

DAPTOMYCINE ACCORD ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessus.

Les flacons de DAPTOMYCINE ACCORD sont exclusivement à usage unique. Tout reste inutilisé dans le flacon doit être éliminé.