

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daptomycin Accordpharma 350 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten
Daptomycin Accordpharma 500 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daptomycin Accord 350 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektio- / infuusiokuiva-aine pullo sisältää 350 mg daptomysiiniä.

Yhdestä millilitrasta saadaan 50 mg daptomysiiniä sekoitettuna 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

Daptomycin Accord 500 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektio- / infuusiokuiva-aine pullo sisältää 500 mg daptomysiiniä.

Yhdestä millilitrasta saadaan 50 mg daptomysiiniä sekoitettuna 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine.

pH käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 4,0-5,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Daptomycin Accordpharma on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Aikuisten ja pediatristen (1-17-vuotiaiden) potilaiden komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.
- Aikuispotilaiden *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti. On suositeltavaa, että daptomysiinihoitopäätöstä tehtäessä otetaan huomioon organismin herkkyys antibakteerisille aineille, ja konsultoidaan asiantuntijaa. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.
- Aikuisten ja pediatristen (1-17-vuotiaiden) potilaiden *Staphylococcus aureus* -bakteremia. Aikuispotilailla käytön bakteremiassa on liittyttävä oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin, kun taas pediatriassa käytön bakteremiassa on liittyttävä komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin.

Daptomysiini tehoaa vain gram-positiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joissa epäillään gram-negatiivisia ja/tai tietyn tyyppisiä anaerobisia bakteereja, Daptomycin Accordpharmaa tulee annostella samanaikaisesti sopivan bakteerilääkkeen (-lääkkeiden) kanssa.

Bakteerilääkkeiden asiallisen käytön virallinen ohjeistus on syytä huomioida.

4.2 Annostus ja antotapa

Kliinisissä potilastutkimuksissa daptomysiini annettiin vähintään 30 minuutin infuusiona. Kliinistä potilaskokemusta daptomysiinin annosta kahden minuutin injektiona ei ole. Tätä antotapaa on tutkittu ainoastaan terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Kliinisesti merkittäviä eroja daptomysiinin farmakokinetikassa tai turvallisuusprofiilissa ei kuitenkaan havaittu, kun tuloksia verrattiin samansuuruisilla, 30 minuutin infuusiona annetuilla annoksilla saatuihin tuloksiin (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.2).

Annostus

Aikuiset

- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman samanaikaista *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa: Daptomycin Accordpharma 4 mg/kg annostellaan 24 tunnin välein 7-14 vuorokauden ajan tai kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 5.1).
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, joihin liittyy samanaikainen *Staphylococcus aureus* -bakteremia: Daptomycin Accordpharma 6 mg/kg annostellaan 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuosituksen. Hoidon keston pidentäminen yli 14 vuorokauden saattaa olla tarpeen, jos yksittäisellä potilaalla havaitaan komplikaatioiden vaara.
- Tiedossa oleva tai epäilty *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti: Daptomycin Accordpharma 6 mg/kg annostellaan 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuosituksen. Hoidon keston tulee olla saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukainen.

Daptomycin Accordpharma annostellaan laskimoon 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Daptomycin Accordpharmaa ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Kreatiinifosfokinaasiarvo (CPK) tulee mitata lähtötilanteessa ja säännöllisin väliajoin (vähintään viikoittain) hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta.

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi (katso alla oleva taulukko ja alaviitteet) Daptomycin Accordpharmaa tulee käyttää minkä tahansa asteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) vain, kun odotettavissa olevan kliinisen hyödyn katsotaan olevan mahdollista riskiä suurempi. Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja kreatiinifosfokinaasiarvoa (CPK) tulee seurata tarkoin kaikilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on jonkinasteisesti heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Daptomycin Accordpharman annostusta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Annosmuutokset aikuispotilaille munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä käyttöaiheen ja kreatiniinipuhdistuman mukaan

Käyttöaihe	Kreatiniinipuhdistuma	Annossuositus	Kommentit
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman <i>S. aureus</i> -bakteremiaa	≥ 30 ml/min	4 mg/kg kerran vuorokaudessa	Ks. kohta 5.1

	< 30 ml/min	4 mg/kg 48 tunnin välein	(1, 2)
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti tai komplisoitunut iho- tai pehmytkudosinfektio, johon liittyy <i>S. aureus</i> -bakteremia	≥ 30 ml/min	6 mg/kg kerran vuorokaudessa	Ks. kohta 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg 48 tunnin välein	(1, 2)

(1) Annosvälimuutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja suositus perustuu farmakokineettisiin tutkimuksiin ja mallinnustuloksiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
(2) Samoja annosmuutoksia, jotka perustuvat terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin ja farmakokineettisiin-mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysia (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD) saaville aikuispotilaille. Daptomycin Accordpharmaa tulee annostella mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Daptomycin Accordpharman annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B) (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child-Pugh luokka C) ei ole tietoja. Siitä syystä varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa Daptomycin Accordpharmaa näille potilaille.

Ikäkkäät potilaat

Suositusannoksia tulee käyttää ikäkkäillä potilailla, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia ikäkkäitä potilaita lukuunottamatta (ks. edellä ja kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (1-17-vuotiaat)

Alla on esitetty pediatristen potilaiden ikään ja käyttöaiheeseen perustuvat suositusannostukset.

Ikäryhmä	Käyttöaihe			
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremiaa		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, johon liittyy <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia	
	Annostus	Hoidon kesto	Annostus	Hoidon kesto
12-17 -vuotiaat	5 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona	Enintään 14 vuorokautta	7 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona	(1)
7-11 -vuotiaat	7 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona		9 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona	
2-6 -vuotiaat	9 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona		12 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona	
1- < 2 -vuotiaat	10 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona		12 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona	

(1) Pediatristen potilaiden *Staphylococcus aureus*-bakteremian Daptomycin Accordpharma-hoidon vähimmäiskeston on oltava yksittäiselle potilaalle arvoitujen komplikaatioiden riskin mukainen. Voi

olla tarpeen, että Daptomycin Accordpharma -hoidon kesto on pidempi kuin 14 vuorokautta yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukaisesti. Pediatriassa *Staphylococcus aureus* -bakteremiaan liittyvässä tutkimuksessa laskimoon annetun Daptomycin Accordpharma -hoidon keskimääräinen kesto oli 12 vuorokautta vaihteluvälin ollessa 1-44 vuorokautta. Hoidon keston on oltava saatavilla olevien virallisten suositusten mukainen.

Daptomycin Accordpharma annostellaan laskimoon 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Daptomycin Accordpharmaa ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Kreatiinifosfokinaasiarvo (CPK) tulee mitata lähtötilanteessa ja säännöllisin väliajoin (vähintään viikoittain) hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Alle 1-vuotiaille pediatrialle potilaille ei tule antaa Daptomycin Accordpharmaa mahdollisten lihas-, hermo-lihas- ja/tai hermostovaikutusten (ääreis- ja/tai keskushermosto) riskin vuoksi. Näitä vaikutuksia havaittiin vastasyntyneillä koirilla (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Aikuisille Daptomycin Accordpharma annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6) tai 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

Pediatrialle potilaille (7-17-vuotiaat) Daptomycin Accordpharmaa annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6). Pediatrialle potilaille (1-6-vuotiaat) Daptomycin Accordpharma annetaan 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Yleistä

Jos infektiopesäkkeen todetaan sijaitsevan muualla kuin komplisoituneessa iho- ja pehmytkudosinfektiossa tai oikeanpuoleisessa infektiivisessä endokardiitissa sen jälkeen, kun daptomysiinihoito on aloitettu, on harkittava hoidon vaihtamista toiseen sellaiseen bakteerilääkehoitoon, jonka on osoitettu tehoavan kyseiseen infektiotyyppiin.

Anafylaksia/yliherkkyysreaktiot

Anafylaktisia/yliherkkyysreaktioita on raportoitu daptomysiinihoidon yhteydessä. Jos daptomysiinihoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio, lopeta valmisteeseen käyttö ja aloita asianmukainen hoito.

Keuhkokuume

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että daptomysiini ei tehoa keuhkokuumeeseen. Daptomysiiniä ei siksi ole tarkoitettu keuhkokuumeeseen hoitoon.

Staphylococcus aureuksen aiheuttama oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti

Kliiniset tiedot daptomysiinin käytöstä *Staphylococcus aureuksesta* johtuvan oikeanpuoleisen infektiiviseen endokardiitin hoidossa rajoittuvat 19 aikuispotilaaseen (ks. ”Kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa” kohdassa 5.1). Daptomysiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu *Staphylococcus aureus* -peräisessä oikeanpuoleisessa infektiivisessä endokardiitissa. Daptomysiinin tehoa sydämen tekoläppäinfektioiden tai *Staphylococcus aureuksesta* johtuvan vasemmanpuoleisen infektiivisen endokardiitin hoidossa ei ole osoitettu.

Syvät infektiot

Jos potilaalla on syvä infektio, hänelle on tehtävä viipymättä tarvittavat kirurgiset toimenpiteet (esim. haavan revisio, proteesilaitteiden poisto, tekoläppäleikkaus).

Enterokokkien aiheuttamat infektiot

Ei ole olemassa riittävää näyttöä, jonka perusteella voisi tehdä johtopäätöksiä siitä, millainen kliininen teho daptomysiinihoidolla mahdollisesti on enterokokkitulehdusten (mukaan lukien *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium*) hoidossa. Lisäksi enterokokki-infektioiden (bakteremian kanssa tai ilman) hoitoon mahdollisesti sopivia daptomysiinin annostusohjeita ei ole määritelty.

Daptomysiinihoidon epäonnistumisia on raportoitu enterokokkitulehdusten yhteydessä, joihin useimmiten liittyi bakteremia. Joissakin tapauksissa hoidon epäonnistumiseen on liittynyt taudinaiheuttajien heikentynyttä herkkyyttä tai suoranaista resistenssiä daptomysiinille (ks. kohta 5.1).

Vastustuskykyiset mikro-organismit

Bakteerilääkkeiden käyttö saattaa edistää vastustuskykyisten mikro-organismien liikakasvua. Jos superinfektio kehittyy hoidon aikana, on syytä ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

Clostridium difficile -bakteeriin liittyvää ripulia (*Clostridium difficile*-associated diarrhoea, CDAD) on raportoitu daptomysiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos CDAD:tä epäillään tai se todetaan, daptomysiinihoito voi olla syytä lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito kliinisen tarpeen mukaan.

Lääkkeen interaktiot laboratoriotestien kanssa

Vääriä protrombiiniajan (PT) pitenemisiä ja kohonneita INR-arvoja (International Normalised Ratio) on havaittu, kun näytteiden analysoinnissa käytetään tiettyjä rekombinantteja tromboplastiiniareagensseja (ks. myös kohta 4.5).

Kreatiini-fosfokinaasi ja myopatia

Daptomysiinihoidon aikana on raportoitu lihassärkyyn ja/tai -heikkouteen sekä myosiittiin, myoglobinemiaan ja rhabdomyolysiin liittyen kohonneita plasman kreatiini-fosfokinaasi- (CPK; MM-isoentsyymi) -arvoja (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa on huomattavia nousuja plasman CPK-arvoissa (>5-kertaisia verrattuna normaalin ylärajaan) ilman lihasoireita todettu useammin daptomysiinillä hoidetuissa potilaissa (1,9 %) kuin vertailuvalmisteita saaneissa potilaissa (0,5 %). Siitä syystä on suositeltavaa:

- Mitata plasman CPK kaikilta potilailta hoidon alussa ja säännöllisin välein (vähintään kerran viikossa) hoidon aikana.
- Mitata CPK useammin (esim. 2-3 vuorokauden välein ainakin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan) potilailta, joilla on suurempi myopatian kehittymisen riski. Esimerkiksi minkä tahansa asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiini-puhdistuma < 80 ml/min; ks. myös kohta 4.2), mukaan lukien hemodialyysi- ja CAPD-potilaat sekä potilailla, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjät, fibraatit ja siklosporiini).
- On mahdollista, että potilailla, joiden CPK-arvo lähtötilanteessa on enemmän kuin viisi kertaa normaalin yläraja, riski arvojen edelleen nousuun daptomysiinihoidon aikana on suurempi. Tämä tulee huomioida käynnistettäessä daptomysiinihoito ja, mikäli daptomysiinihoito aloitetaan, näitä potilaita tulee tarkkailla useammin kuin kerran viikossa.
- Ettei daptomysiiniä anneta potilaille, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin on liitetty myopatia, ellei potilaalle koitua hyöty ole riskiä suurempi.
- Tutkia potilaita säännöllisesti hoidon aikana mahdollisten myopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden varalta.
- Tarkistaa CPK-arvot kahden vuorokauden välein jos potilaalla ilmenee selittämätöntä lihassärkyä, aritustusta, heikkoutta tai krampeja. Daptomysiinihoito tulee lopettaa jos potilaalla ilmenee selittämättömiä lihasoireita ja CPK-arvot ovat yli viisi kertaa normaalin yläraja korkeammat.

Perifeerinen neuropatia

Potilaat, joilla daptomysiinihoidon aikana ilmenee merkkejä tai oireita, jotka voisivat viitata perifeeriseen neuropatiaan, tulee tutkia ja daptomysiinin lopettamista tulee harkita (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Pediatriset potilaat

Alle 1-vuotiaille pediatriksille potilaille ei tule antaa daptomysiiniä mahdollisten lihas-, hermo-lihas- ja/tai hermostovaikutusten (ääreis- ja/tai keskushermosto) riskin vuoksi. Näitä vaikutuksia havaittiin vastasyntyneillä koirilla (ks. kohta 5.3).

Eosinofiilinen keuhkokuume

Eosinofiilista keuhkokuumetta on raportoitu daptomysiiniä saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Useimpien daptomysiinihoitoon liittyneiden tapausten yhteydessä potilaille kehittyi kuumetta, hengenahdistusta hypoksisen hengitysvajeen kera, sekä diffuuseja keuhkoinfiltraatteja tai organisoituvaa pneumoniaa. Suurin osa tapauksista ilmeni yli kahden viikon jälkeen daptomysiinihoidon aloittamisesta, ja tilanne koheni daptomysiinihoidon lopettamisen sekä steroidihoidon aloittamisen myötä. Eosinofiilisen keuhkokuumeen uusiutumista on raportoitu uudelleenaltistusten yhteydessä. Potilaille, joille daptomysiinihoidon yhteydessä kehittyi edellä kuvatun kaltaisia merkkejä ja oireita, olisi välittömästi tehtävä lääkärintarkastus muiden mahdollisten syiden poissulkemiseksi (kuten bakteeritulehdukset, sienitulehdukset, loiset, muut lääkevalmisteet). Selvitykseen on tarvittaessa kuuluttava bronkoalveolaarinen huuhtelu. Daptomysiinihoito on heti keskeytettävä ja tilanteen hoito systeemisillä steroideilla tulisi aloittaa tarpeen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan häiriöitä on raportoitu daptomysiinihoidon aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi myös itsessään altistaa daptomysiinitasojen nousulle, mikä saattaa suurentaa myopatian kehittymisen riskiä (ks. edellä).

Daptomysiinin annosväliä on säädettävä aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Annosvälimuutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja suositukset perustuvat pääosin farmakokineettisiin mallinnustietoihin. Daptomysiiniä tulee käyttää vain potilailla, joilla katsotaan, että odotettavissa oleva kliininen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa daptomysiiniä potilaille, joilla on jo jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) ennen daptomysiinihoidon aloittamista. Munuaisten toiminnan säännöllinen tarkkailu on suotavaa (ks. myös kohta 5.2).

Lisäksi munuaisten toimintaa on syytä seurata säännöllisesti annosteltaessa samanaikaisesti mahdollisesti nefrotoksisia lääkkeitä potilaan aiemmasta munuaisten toiminnasta riippumatta (ks. myös kohta 4.5).

Daptomysiinin annostusta ei tiedetä pediatriksilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Liikalihavuus

Liikalihavilla henkilöillä, joiden painoindeksi on > 40 kg/m², mutta kreatiniinipuhdistuman > 70 ml/min, daptomysiinin AUC_{0-∞} oli merkittävästi koholla (keskimäärin 42 % korkeampi) normaalipainoisiin verrokkeihin verrattuna. Koska daptomysiinin turvallisuudesta ja tehosta erittäin ylipainoisilla ihmisillä on rajallisesti tietoa, varovaisuutta suositellaan. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole mitään viitteitä siitä, että annosta olisi syytä pienentää (ks. kohta 5.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Daptomysiini metaboloituu vain vähän tai ei lainkaan sytokromi P450:n (CYP450) välityksellä. On epätodennäköistä, että daptomysiini estäisi tai indusoi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

Daptomysiinin yhteisvaikutuksia tutkittiin atstreonaamin, tobramysiinin, varfariinin ja probenesidin kanssa. Daptomysiini ei vaikuttanut varfariinin ja probenesidin farmakokinetiikkaan, eivätkä nämä lääkevalmisteet muuttaneet daptomysiinin farmakokinetiikkaa. Atstreonaami ei muuttanut merkittävästi daptomysiinin farmakokinetiikkaa.

Vaikka daptomysiinin ja tobramysiinin farmakokinetiikassa havaittiin vähäisiä muutoksia, kun niitä annettiin yhdessä 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon daptomysiinin annoksella 2 mg/kg, muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Yhteisvaikutuksista daptomysiinin ja tobramysiinin välillä ei tiedetä, kun käytetään daptomysiinin hyväksytyjä annoksia. Daptomysiinin samanaikaisessa käytössä tobramysiinin kanssa on oltava varovainen.

Daptomysiinin ja varfariinin samanaikaisesta annosta on vähän kokemusta. Daptomysiiniä ei ole tutkittu muiden antikoagulanttien kuin varfariinin kanssa. Daptomysiiniä ja varfariinia käyttävien potilaiden veren hyytymistä on seurattava usean vuorokauden ajan sen jälkeen, kun daptomysiinihoito on aloitettu.

Kokemukset daptomysiinin samanaikaisesta annostelusta muiden mahdollisesti myopatiaa laukaisevien lääkevalmisteiden (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjien) kanssa ovat puutteelliset. Huomattavasti kohonneita CPK-tasoja sekä rhabdomyolyyssia on kuitenkin todettu joillakin aikuispotilailla, jotka käyttivät jotakin näistä lääkevalmisteista samanaikaisesti daptomysiinin kanssa. On suositeltavaa, mikäli mahdollista, keskeyttää tilapäisesti muu lääkitys, johon on liittynyt myopatia daptomysiinihoidon aikana elleivät samanaikaisen lääkityksen hyödyt ole riskiä suuremmat. Jos samanaikaista lääkitystä ei voida välttää, CPK-tasot tulee mitata useammin kuin kerran viikossa ja potilaita tulee seurata tarkoin mahdollisten myopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden varalta. Ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3.

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaissuodatuksen kautta, jolloin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta käytettäessä samanaikaisesti munuaissuodatusta vähentäviä lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät). Lisäksi farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen samanaikaisen annostelun aikana kumulatiivisten munuaisvaikutusten takia. Siitä syystä varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa daptomysiiniä samanaikaisesti jonkun muun lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään heikentävän munuaissuodatusta.

Markkinoille tulon jälkeisen valvonnan aikana on raportoitu daptomysiinin ja joissakin protrombiiniajan (PT)/international normalized ratio (INR)-määrityksissä käytettyjen tiettyjen reagenssien välillä tapahtuneesta reagoinnista. Tämä johti väärään protrombiiniajan piteneeseen ja nosti INR-arvoa. Jos daptomysiiniä saaneilla potilailla PT/INR-arvot poikkeavat selittämättömällä tavalla, on syytä epäillä *in vitro* yhteisvaikutusta laboratorionkokeeseen. Virheellisten tulosten mahdollisuutta voidaan minimoida ottamalla PT- tai INR-näytteet lähellä ajankohtaa, jolloin daptomysiinin plasmapitoisuudet ovat alimmillaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daptomysiinin käytöstä ei ole kliinistä tietoa raskauteen liittyen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Daptomycin Accordpharmaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli vain jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Imetys

Eräässä ihmisellä suoritetussa tapaustutkimuksessa daptomysiiniä annettiin laskimoon imettävälle äidillä päivittäin 28 vuorokauden ajan annoksina 500 mg/vrk, ja potilaan rintamaidosta kerättiin näytteitä 24 tunnin ajanjakson ajan päivänä 27. Rintamaidosta mitattu suurin daptomysiinipitoisuus oli 0,045 mikrog/ml, joka on matala pitoisuus. Tämän vuoksi rintaruokinta on lopetettava, jos Daptomycin Accordpharmaa annetaan imettävälle naiselle, kunnes saadaan lisää kokemusta.

Hedelmällisyys

Daptomysiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Raportoitujen haittavaikutusten perusteella Daptomycin Accordpharman ei otaksuta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Daptomysiiniä on annettu kliinisissä tutkimuksissa 2 011 aikuiselle koehenkilölle. Näissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen 4 mg/kg sai 1 221 koehenkilöä, joista 1 108 oli potilaita ja 113 terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä. Pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa daptomysiiniä annettiin 372 potilaalle komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin tai *Staphylococcus aureus* –bakteremiaan. 61 potilasta sai daptomysiiniä kerta-annoksen ja 311 potilasta sai daptomysiiniä terapeuttisen hoito-ohjelman mukaan (vuorokausiannokset vaihtelivat välillä 4-12 mg/kg). Vuorokausiannoksen 6 mg/kg sai 460 koehenkilöä, joista 304 oli potilaita ja 156 oli terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä. Haittavaikutusten esiintyvyys (tutkijan mielestä mahdollisesti, todennäköisesti tai ehdottomasti lääkevalmisteesta johtuva) on raportoitu samankaltaisena sekä daptomysiinillä että vertailuhoidoilla.

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet (esiintymistiheys yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)):

Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, *Candida*-infektiot, anemia, ahdistuneisuus, unettomuus, huimaus, päänsärky, hypertensio, hypotensio, maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, vatsan turvotus ja pingottuneisuus, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa (kohonneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (ALP) arvot), ihottuma, kutina, raajakivut, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CPK), reaktiot infuusiokohdassa, pyreksia, heikkous.

Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat olleet yliherkkyysoireet, eosinofiilinen keuhkokuume (mikä toisinaan ilmenee organisoituvana pneumoniana), lääkeihottuma eosinofilian ja systeemisten oireiden kera (DRESS), angioedeema ja rhabdomyolyyysi.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin hoidon aikana sekä seuranta-aikana seuraavan esiintymistiheyden mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Haittavaikutukset on esitetty esiintymistiheyden ja haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, <i>Candida</i> -infektio Fungemia <i>Clostridium difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**
Veri ja imukudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Anemia Trombosytomia, eosinofilia, kohonnut INR-arvo (International Normalised Ratio, INR), leukosytoosis Pidentynyt protrombiiniaika (PT) Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*:</i>	Yliherkkyys**, joka on ilmentynyt mm. yksittäisinä spontaanisti raportoituina angioedeema-, eosinofiliaan ja systeemisten oireiden kanssa ilmenevinä lääkeihottuma- (eli DRESS-) sekä keuhkoeosinofiliatapauksina, limakalvoihin ulottuvana rakkulaisena ihottumana sekä suun ja nielun turpoamisen tunteena, anafylaksia**, infuusioreaktioita on todettu seuraavin oirein: takykardia, hengityksen vinkuna, pyreksia, vilunväristykset, kokovartalopunoitus, kiertoahuimaus (vertigo), pyörrytys ja metallinen maku suussa
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Melko harvinainen:</i>	Ruokahalun väheneminen, hyperglykemia, elektrolyyttitasapainon häiriöt
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i>	Ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Not known*:</i>	Huimaus, päänsärky Parestesia, makuainin häiriö, vapina, silmän ärsytys Perifeerinen neuropatia**
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen:</i>	Kiertoahuimaus (vertigo)
Sydän	<i>Melko harvinainen:</i>	Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hypotensio Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon*:</i>	Eosinofiilinen keuhkokuume ¹ **, yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, turvotus ja pingottuneisuus Dyspepsia, kielitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> <i>Harvinainen:</i>	Poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset ² (kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaatti-aminotransferaasi- (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (ALP) pitoisuus) Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko</i>	Ihottuma, kutina Nokkosihottuma

	<i>harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko</i> <i>harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Raajakipu, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CPK) ² Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihasheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH), lihaskouristukset Rabdomyolyyssi ³ **
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko</i> <i>harvinainen:</i>	Munuaisten toiminnan häiriöt, mukaan lukien vaikea munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan heikkeneminen sekä kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Melko</i> <i>harvinainen:</i>	Vaginiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> <i>Melko</i> <i>harvinainen:</i>	Infuusiokohdan reaktiot, pyreksia, heikkous Väsytys, kipu

* Perustuu valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska näiden reaktioiden raportointi on vapaaehtoista ja raportit ovat peräisin potilasjoukosta, jonka kokoa ei tiedetä, näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti. Kyseisten haittavaikutusten esiintyvyys on siksi luokiteltu tuntemattomaksi.

** Ks. kohta 4.4.

¹ Samalla kun daptomysiiniin liittyvien eosinofiilisten keuhkokuumeetapausten tarkkaa esiintymistiheys on tuntematon, tähän mennessä spontaaniraporttien raportointitiheys on Erittäin alhainen (< 1/10 000).

² Joissakin myopatiatapauksissa, joihin liittyi kohonneita CPK-arvoja ja lihasoireita, myös potilaiden transaminaasiarvot olivat koholla. Transaminaasien kohoamiset liittyivät todennäköisesti luustolihasvaikutuksiin. Suurin osa kohonneista transaminaaseista oli 1-3 asteen toksisuutta, joka hävisi hoidon päätyttyä.

³ Noin 50 % potilaista, joista oli olemassa klinisiä tietoja arvioinnin pohjaksi, oli sellaisia, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt jo ennestään, tai sellaisia, jotka saivat samanaikaisesti lääkervalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan rabdomyolyyssia.

Turvallisuustiedot daptomysiiniin annosta 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon on saatu kahdesta terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta. Näiden tutkimusten perusteella daptomysiiniin kummankin antotavan (2 minuuttia kestävä injektio laskimoon ja 30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) turvallisuus- ja siedettävyyssominaisuudet olivat samankaltaiset. Paikallisessa siedettävyydessä tai haittavaikutusten luonteessa ja esiintymistiheydessä ei havaittu oleellisia eroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa suositellaan supportiivista hoitoa. Daptomysiini poistuu elimistöstä hitaasti hemodialyysillä (noin 15 % annoksesta poistuu 4 tunnissa) tai peritoneaalidialyysillä (noin 11 % annoksesta poistuu 48 tunnissa).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, Muut bakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01XX09

Vaikutusmekanismi

Daptomysiini on syklinen lipopeptidi, luonnontuote, joka tehoaa ainoastaan gram-positiivisiin bakteereihin.

Sen toimintatapa perustuu (kalsium-ionien läsnä ollessa) sitoutumiseen sekä kasvavien että kypsien solujen bakteerikalvoihin aiheuttaen depolarisaatiota ja proteiini-, DNA- ja RNA-synteesin nopean estymisen. Tämä aiheuttaa bakteerisolun kuoleman ilman merkittävää solujen hajoamista.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välinen suhde

Daptomysiinillä on nopea pitoisuudesta riippuvainen bakterisidinen vaikutus gram-positiivisiin organismeihin *in vitro* sekä eläinmalleissa *in vivo*. Eläinmalleissa AUC/MIC ja C_{max}/MIC korreloivat tehokkuuden ja ennakoitun bakteerikuoleman kanssa *in vivo* kerta-annoksilla, jotka vastaavat aikuisen ihmisen annoksia 4 mg/kg ja 6 mg/kg kerran vuorokaudessa.

Resistenssimekanismit

Etenkin vaikeasti hoidettavia infektioita sairastavien potilaiden ja/tai pitkittyneen käytön jälkeen on raportoitu kantoja, joiden herkkyys daptomysiinille on heikentynyt. Hoidon epäonnistumisia on raportoitu etenkin *Staphylococcus aureus*-, *Enterococcus faecalis*- ja *Enterococcus faecium*-kantojen aiheuttamien tulehdusten yhteydessä (mukaan lukien bakteeremiset potilaat), joihin on liittynyt taudinaiheuttajien daptomysiiniherkkyyden heikentymistä tai selvää resistenssiä hoidon aikana.

Daptomysiiniresistenssin mekanismeja (mekanismeja) ei täysin tunneta.

Raja-arvot

Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyystestaustoitikunnan (EUCAST) stafylokokeille ja streptokokeille (lukuun ottamatta *S. pneumoniae*) määrittämät pienimmän bakteerien kasvun estävän lääkepitoisuuden (MIC) raja-arvot ovat herkkä ≤ 1 mg/l ja vastustuskykyinen > 1 mg/l.

Herkyys

Koska vastustuskyvyn esiintyvyys saattaa joidenkin lajien kohdalla vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, etenkin vakavia infektioita hoidettaessa. Tarpeen mukaan tulee turvautua asiantuntija-apuun jos resistenssin paikallinen esiintyvyys on sitä luokkaa, että lääkkeen hyöty ainakin tietäntyyppisissä infektioissa on kyseenalainen.

Yleisesti herkkiä lajeja
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> alalaji <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
G-ryhmän streptokokit
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Luontaisesti vastustuskykyiset organismit
Gram negative organismit

* viittaa lajiin, johon kliinisten tutkimusten katsotaan osoittavan tyydyttävää tehoa.

Kliininen teho aikuisilla

Kahdessa komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevässä kliinisessä tutkimuksessa 36 % daptomysiinillä hoidetuista aikuispotilaista täytti tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS:n) kriteerit. Yleisimmin hoidettu infektiotyyppi oli haavainfektio (38 % potilaista), kun puolestaan 21 %:lla oli pahoja paiseita. Nämä hoidettaviin potilasryhmiin liittyvät rajoitteet tulee ottaa huomioon kun päädytään käyttämään daptomysiiniä.

Eräässä satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa oli 235 *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavaa aikuispotilasta (vähintään yksi *Staphylococcus aureus*-positiivinen tulos veriviljelystä ennen ensimmäisen annoksen saamista), joista 19/120 daptomysiinihoitoa saaneesta potilaasta täytti oikeanpuoleisen infektiivisen endokardiitin kriteerit. Näistä 19 potilaasta 11 sairasti metisilliinille herkkää *Staphylococcus aureus*-infektiota (MSSA) ja 8 metisilliinille resistenttiä *Staphylococcus aureus*-infektiota (MRSA). Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastaneiden potilaiden hoidon onnistumisprosentit on kuvattu alla olevassa taulukossa.

Populaatio	Daptomysiini n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Erot onnistumis- prosentissa (95 % CI)
ITT (intention to treat) Populaatio			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6% (-34,6, 31,3)
PP (per protocol) Populaatio			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0% (-44,7, 44,7)

Hoidon epäonnistuminen pitkittyneiden tai uusiutuneiden *Staphylococcus aureus*-infektioiden vuoksi todettiin 19/120 daptomysiinihoitoa saaneesta (15,8 %), 9/53 vankomysiinihoitoa saaneesta (16,7 %) ja 2/62 stafylokokki-infektion hoitoon tarkoitettua puolisynteettistä penisilliinihoitoa saaneesta (3,2 %) potilaasta. Näistä epäonnistumisista kuudella daptomysiinihoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä vankomysiinihoitoa saaneella potilaalla *Staphylococcus aureuksen* herkkyys daptomysiinille heikkeni kohonneiden MIC-arvojen perusteella hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. Resistenssimekanismit edellä). Useimmilla niistä potilaista, joiden hoito epäonnistui pitkittyneen tai uusiutuneen *Staphylococcus aureus*-infektion vuoksi, oli syvä infektio eivätkä he saaneet tarvittavaa kirurgista hoitoa.

Kliininen teho pediatriisilla potilailla

Daptomysiinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 1-17-vuotiailla pediatriisilla potilailla (tutkimus DAPPEDS-07-03), joilla oli gram-positiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Potilaat jaoteltiin vaiheittain tarkasti määriteltyihin ikäryhmiin, ja heille annettiin iästä riippuvaisia annoksia kerran vuorokaudessa enintään 14 päivän ajan seuraavasti:

- Ikäryhmä 1 (n=113): 12-17-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 5 mg/kg tai tavanomaista hoitoa vertailuvalmisteella
- Ikäryhmä 2 (n=113): 7-11-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 7 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 3 (n=125): 2-6-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 9 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 4 (n=45): 1-< 2-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 10 mg/kg tai tavanomaista hoitoa.

DAP-PEDS-07-03-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida hoidon turvallisuutta.

Toissijaisia tavoitteita olivat mm. iästä riippuvaisten, laskimoon annettavien daptomysiiniannosten tehon arviointi tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Tärkein tehon päätetapahtuma oli toimeksiantajan määrittelemä ja sokkoutetun päätutkijan määrittämä kliininen tulos hoitotulosarvion yhteydessä. Tutkimuksessa hoitoa sai yhteensä 389 tutkittavaa, mukaan lukien 256 daptomysiiniä saanutta tutkittavaa ja 133 tavanomaista hoitoa saanutta tutkittavaa. Daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneiden hoitoryhmien kaikkien populaatioiden kliiniset onnistumisprosentit olivat vertailukelpoisia, mikä tukee ITT (Intent to treat) -populaation ensisijaista tehoanalyysyä.

Yhteenveto toimeksiantajan määrittelemistä kliinisistä tuloksista hoitotulosarvion yhteydessä:

	Kliininen onnistuminen pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio		
	Daptomysiini n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Ero (%)
ITT (Intent to treat)	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Korjattu ITT	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Kliinisesti arvioitava	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologisesti arvioitava	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Myös kokonaishoitovasteprosentti oli samaa luokkaa daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneissa hoitoryhmissä, kun infektion aiheuttaja oli MRSA, MSSA tai *Streptococcus pyogenes* (ks. Taulukko jäljempänä; mikrobiologisesti arvioitava populaatio). Kummassakin hoitoryhmässä vasteprocentit olivat > 94 % kaikkien näiden yleisten patogeenien aiheuttamien infektioiden hoidossa.

Yhteenveto kokonaishoitovasteesta lähtötilanteen patogeenityypin perusteella (mikrobiologisesti arvioitava populaatio):

Pathogen	Kokonaisonnistumisprosentti^a pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektiot n/N (%)	
	Daptomysiini	Vertailuvalmiste
Metisilliinille herkkä <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Jos hoito oli kliinisesti onnistunut (kliininen vaste ”parantunut” tai ”lievittynyt”) ja mikrobiologisesti onnistunut (patogeenitason vaste ”eradikaatio” tai ”oletettu eradikaatio”), hoito luokiteltiin kokonaisuutena onnistuneeksi.

Daptomysiinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 1-17-vuotiailla pediatriisilla potilailla (tutkimus DAP-PEDBAC- 11-02), joilla oli *Staphylococcus aureuksen* aiheuttama bakteremia. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 2:1 seuraaviin ikäryhmiin, ja heille annettiin iän mukaiset annokset kerran vuorokaudessa enintään 42 vuorokauden ajan seuraavasti:

- Ikäryhmä 1 (n = 21): 12-17-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 7 mg/kg tai tavanomaista hoitoa vertailuvalmisteella
- Ikäryhmä 2 (n = 28): 7-11-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 9 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 3 (n = 32): 1-6-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 12 mg/kg tai tavanomaista hoitoa.

DAP-PEDBAC-11-02-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida laskimoon annettavan daptomysiinihoidon turvallisuutta tavanomaisiin antibiootteihin verrattuna. Toissijaisia tavoitteita olivat sokkoutetun arvioijan määrittämä kliininen tulos hoitotulosarvion yhteydessä (onnistunut [parantunut, lievittynyt], epäonnistunut, tai ei arvioitavissa) ja mikrobiologinen vaste (onnistunut, epäonnistunut, tai ei arvioitavissa) hoitotulosarvion yhteydessä lähtötilanteen patogeneenyyppin perusteella.

Tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 81 tutkittavaa, joista 55 sai daptomysiiniä ja 26 sai tavanomaista hoitoa. Tutkimukseen ei osallistunut 1- < 2-vuotiaita potilaita. Kaikissa populaatioissa kliiniset onnistumistumisprosentit olivat vertailukelpoiset daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneissa haaroissa.

Yhteenveto sokkoutetun arvioijan määrittelemästä kliinisestä tuloksesta hoitotulosarvion yhteydessä:

	Kliininen onnistuminen pediatriisilla potilailla, joilla oli <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia		
	Daptomysiini n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Ero %
Korjattu ITT (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologisesti korjattu ITT (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Kliinisesti arvioitava (CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Alla olevassa taulukossa on esitetty hoitotulosarvion yhteydessä määritetty mikrobiologinen tulos aptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa MRSA- ja MSSA-infektioihin saaneissa haaroissa (mMITT-populaatio).

Patogeeni	Mikrobiologinen onnistumisprosentti pediatriisilla potilailla, joilla oli <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia n/N (%)	
	Daptomysiini	Vertailuvalmiste
Metisilliinille herkkä <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiikka

Daptomysiinin farmakokinetiikka on yleisesti ottaen lineaarinen ja ajasta riippumaton terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kerta-annoksilla 4-12 mg/kg 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon annosteltuna kerran vuorokaudessa enintään 14 vuorokauden ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan kolmannen vuorokauden annokseen mennessä.

Kun daptomysiini annettiin 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon, sen farmakokinetiikka oli myös tällöin suhteessa annokseen käyttöön hyväksytyillä hoitoannoksilla 4-6 mg/kg. Aktistuksen (AUC ja C_{max}) osoitettiin olevan terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla verrannollinen 30 minuuttia kestäneen daptomysiinin laskimoinfuusion tai 2 minuuttia kestäneen daptomysiinin laskimoinjektion jälkeen.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että daptomysiini ei imeydy merkittävässä määrin oraalisen annostuksen jälkeen.

Jakautuminen

Daptomysiinin vakaan tilan jakautumistilavuus oli terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla noin 0,1 l/kg ja oli annoksesta riippumaton. Kudosjakautumistutkimukset rotilla osoittivat, että daptomysiini vaikuttaa läpäisevän veri-aivoesteen ja istukan hyvin vähäisessä määrin sekä kerta-annoksen jälkeen että toistuvassa annostelussa.

Daptomysiini sitoutuu palautuvasti (reversiibelisti) ja pitoisuudesta riippumatta ihmisen plasman proteiineihin. Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla ja daptomysiinillä hoidetuilla aikuispotilailla, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat mukaan lukien, keskimäärin noin 90 % sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa daptomysiini ei metaboloitunut ihmisen maksan mikrosomien välityksellä. *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksasoluilla osoittavat, ettei daptomysiini estä eikä indusoi seuraavien ihmisen sytokromi P450 -isomuotojen aktiivisuutta: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Onepätodennäköistä, että daptomysiini estäisi tai indusoisi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

Plasman radioaktiivisuus oli terveille aikuisille annetun ¹⁴C-daptomysiini-infuusion jälkeen samankaltainen kuin mikrobiologisessa määrityksessä todettu pitoisuus. Virtsassa havaittiin inaktiivisia metaboliitteja, jotka määritettiin radioaktiivisten kokonaispitoisuuksien ja mikrobiologisesti aktiivisten pitoisuuksien eron perusteella. Erillisessä tutkimuksessa ei havaittu metaboliitteja plasmassa ja virtsassa havaittiin vain pieniä määriä kolmea oksidatiivista metaboliittia ja yhtä tunnistamatonta yhdistettä. Metaboliapaikkaa ei ole tunnistettu.

Eliminaatio

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Probenesidin ja daptomysiinin samanaikainen annostus ei vaikuta daptomysiinin farmakokinetiikkaan ihmisillä, mikä viittaa siihen, että daptomysiinin aktiivista erittymistä munuaistiehyiden kautta tapahtuu vain minimaalisessa määrin tai ei lainkaan.

Laskimoon annostelun jälkeen daptomysiinin puhdistuma plasmasta on noin 7-9 ml/h/kg ja sen munuaispuhdistuma on 4-7 ml/h/kg.

Massa-tasapainotutkimuksessa, jossa käytettiin radioaktiivisesti merkattua ainetta, noin 78 % annoksesta kertyi virtsaan kokonaisradioaktiivisuuden perusteella, kun muuttumatonta daptomysiiniä kertyi virtsaan noin 50 % annoksesta. Noin 5 % radioaktiivisesta aineesta erittyi ulosteisiin.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun daptomysiinin 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen daptomysiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli noin 35 % pienempi ja keskimääräinen AUC_{0-∞}-arvo noin 58 % suurempi iäkkäillä tutkimuspotilailla (≥ 75-vuotiailla) verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä (18-30-vuotiailla). Huippupitoisuudessa (C_{max}) ei esiintynyt eroja. Havaitut erot johtuivat todennäköisimmin iäkkäillä potilailla havaittavasta munuaisten toiminnan normaalista heikkenemisestä.

Pelkästään iän takia annosta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten toiminta tulee kuitenkin selvittää ja annosta vähentää, jos on viitteitä vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Lapset ja nuoret (1-17-vuotiaat)

Daptomysiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatriassa tutkittavilla kolmessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, joissa daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena. Kun daptomysiiniä annettiin 4 mg/kg kerta-annoksena nuorille (12-17-vuotiaille), joilla oli gram-positiivinen infektio, painon ja eliminaation puoliintumisajan mukaan normalisoitu daptomysiinin kokonaispuhdistuma oli nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Kun daptomysiiniä annettiin 4 mg/kg kerta-annoksena 7-11-vuotiaille lapsille, joilla oli gram-positiivinen infektio, daptomysiinin kokonaispuhdistuma oli suurempi ja eliminaation puoliintumisaika oli lyhyempi kuin nuorilla. Kun daptomysiiniä annettiin 4, 8 tai 10 mg/kg kerta-annoksena 2-6-vuotiaille lapsille, daptomysiinin kokonaispuhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika olivat samanlaiset eri annostasoilla, ja kokonaispuhdistuma oli suurempi ja eliminaation puoliintumisaika oli lyhyempi kuin nuorilla. Kun daptomysiiniä annettiin 6 mg/kg kerta-annoksena 13-24 kuukauden ikäisille lapsille, daptomysiinin puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika olivat samanlaiset kuin 2-6-vuotiaille lapsilla, jotka saivat daptomysiiniä 4-10 mg/kg kerta-annoksena. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että lääkeainealtistus (AUC) on pediatriassa potilailla kaikilla annostasoilla yleensä pienempi kuin vastaavia annoksia saaneilla aikuisilla.

Pediatriiset potilaat, joilla on komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio

Daptomysiinin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAPPEDS-07-03) pediatriassa potilailla (1-17-vuotiaille), joilla oli gram-positiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Taulukossa 2 on yhteenveto daptomysiinin farmakokinetikasta tämän tutkimuksen potilailla. Daptomysiiniä annettiin toistuvien annosten jälkeen samanlainen kaikissa ikäryhmissä, kun annos sovittiin painon ja iän mukaan. Näillä annoksilla havaitut farmakokineettisten suureiden arvot vastasivat komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettuja arvoja (kun Aikuisten annostus oli 4 mg/kg kerran vuorokaudessa).

Taulukko 2 Daptomysiinin farmakokineettisten suureiden arvot (keskiarvo (keskihajonta))
DAP-PEDES-07-03-tutkimuksessa pediatriassa potilailla (1-17-vuotiaille), joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio

Ikäryhmä	12-17 -vuotiaat (N=6)	7-11 -vuotiaat (N=2) ^a	2-6 -vuotiaat (N=7)	1-< 2-vuotiaat (N=30) ^b
Annos Infuusioaika	5 mg/kg 30 minuuttia	7 mg/kg 30 minuuttia	9 mg/kg 60 minuuttia	10 mg/kg 60 minuuttia
AUC _{0-24h} (µg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Laskennallinen t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Puhdistuma (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokineettisten suureiden arvot määritettiin tilamalleista riippumattomalla analyysillä

^a Yksittäiset arvot on ilmoitettu, koska vain kahdesta tämän ikäryhmän potilaasta saatiin farmakokineettiset näytteet farmakokineettistä analyysiä varten; AUC, laskennallinen puoliintumisaika (t_{1/2}) ja painonmukainen puhdistuma voitiin määrittää vain toiselta näistä kahdesta potilaasta

^b Farmakokineettinen analyysi tehtiin yhdistetystä farmakokineettisestä profiilista, joka perustui kaikkien potilaiden lääkeainepitoisuuksien keskiarvoon kunakin ajankohtana

Pediatriiset potilaat, joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia

Daptomysiinin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAPPEDBAC- 11-02) pediatriassa potilailla (1-17-vuotiaille), joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia. Taulukossa 3 on yhteenveto daptomysiinin farmakokinetikasta tämän tutkimuksen potilailla. Daptomysiiniä annettiin toistuvien annosten jälkeen samanlainen kaikissa ikäryhmissä, kun annos sovittiin painon ja iän mukaan. Näillä annoksilla havaitut farmakokineettisten suureiden arvot vastasivat *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettuja arvoja (kun aikuisten annostus oli 6 mg/kg kerran vuorokaudessa).

Taulukko 3 Daptomysiinin farmakokineettisten suureiden arvot (keskiarvo (keskihajonta)) DAP-PEDBAC-11-02-tutkimuksessa pediatriisilla potilailla (1-17-vuotiailla), joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia

Ikäryhmä	12-17 -vuotiaat (N=13)	7-11 -vuotiaat (N=19)	1-6 -vuotiaat (N=19)*
Annos	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infuusioaika	30 minuuttia	30 minuuttia	60 minuuttia
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Laskennallinen t _{1/2} (h)	7.5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Puhdistuma (ml/h/kg)	12.4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokineettisten suureiden arvot laskettiin sovittamalla tutkimukseen osallistuneista yksittäisistä potilaista kerätyt harvat farmakokineettiset näytteet samaan matemaattiseen malliin

* Keskiarvo (keskihajonta) on laskettu 2-6-vuotiaalle potilaille, koska tutkimukseen ei osallistunut 1- < 2-vuotiaita potilaita. Populaatiofarmakokineettisellä mallilla tehty simulointi osoitti, että daptomysiiniä annoksella 12 mg/kg kerran vuorokaudessa saavilla 1- < 2-vuotiailla pediatriisilla potilailla AUC-arvot (vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala) olisivat verrannollisia daptomysiiniä annoksella 6 mg/kg kerran vuorokaudessa saavien aikuisten arvoihin.

Liikalihavuus

Suhteessa normaalipainoisiin ihmisiin daptomysiinin systeeminen altistus AUC-arvona mitattuna oli noin 28 % korkeampi kohtalaisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi 25-40 kg/m²) ja 42 % korkeampi äärimmäisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi > 40 kg/m²). Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa pelkästään liikalihavuuden takia.

Sukupuoli

Daptomysiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu mitään kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun daptomysiiniä annettiin laskimoon 30 minuutin kuluessa 4 mg/kg tai 6 mg/kg kerta-annoksena aikuispotilaille, joilla oli jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, daptomysiinin kokonaispuhdistuma pieneni ja systeeminen altistus (AUC) lisääntyi, johtuen heikentyneestä munuaisten toiminnasta (kreatiniinipuhdistuma vähentyi).

Farmakokineettisiin tietoihin ja mallinnukseen perustuen daptomysiinin AUC oli ensimmäisenä 6 mg/kg annoksen jälkeisenä päivänä aikuisilla HD- ja CAPD-potilailla kaksinkertainen verrattuna saman annoksen saaneisiin aikuispotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Toisena 6 mg/kg annoksen jälkeisenä päivänä daptomysiinin AUC oli aikuisilla HD- ja CAPD-potilailla noin 1,3-kertainen verrattuna toisen 6 mg/kg annoksen saaneisiin aikuispotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tämän perusteella on suositeltavaa, että aikuiset HD- ja CAPD-potilaat saavat daptomysiiniä 48 tunnin välein annoksella, joka on suositeltu kyseisen infektioyypin hoitoon (ks. kohta 4.2).

Daptomysiinin annostusta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Daptomysiinin farmakokinetiikka ei 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen muutu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokan B maksan vajaatoiminta) verrattuna terveisiin vapaaehtoisin suhteutettuna sukupuolen, iän ja painon mukaan. Annosta ei tarvitse muuttaa annosteltaessa daptomysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Daptomysiinin

farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daptomysiinin annosteluun on liittynyt vaikeusasteeltaan vähäisestä lievään degeneratiivisia/regeneratiivisia muutoksia rotan ja koiran luustolihasessa. Luustolihasen mikroskooppiset muutokset olivat vähäisiä (kohdistuivat noin 0,05 %iin lihassäikeistä) ja suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suurenemista. Fibroosia tai rbdomyolyyasia ei havaittu. Kaikki lihasvaikutukset, myös mikroskooppiset muutokset, korjaantuivat täysin tutkimuksen kestosta riippuen 1-3 kuukauden kuluessa annon lopettamisesta. Sileässä lihaksessa ja sydänlihaksessa ei havaittu toiminnallisia eikä patologisia muutoksia.

Pienin havaittava (LOEL) rotille ja koirille myopatiaa aiheuttava pitoisuus oli 0,8-2,3-kertainen ihmisen terapeutiseen pitoisuuteen nähden käytettäessä annosta 6 mg/kg (30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) potilaille, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Koska farmakokineettiset ominaisuudet ovat verrannolliset (ks. kohta 5.2), kummankin antotavan turvallisuusmarginaalit ovat hyvin samanlaiset.

Koirilla tehty tutkimus osoitti, että luuston myopatia väheni kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen verrattuna saman vuorokausiannoksen jakamiseen useaan pieneen annokseen, mikä viittaa siihen, että eläimille aiheutunut myopatia liittyy ensisijaisesti annosteluvälin pituuteen.

Vaikutuksia perifeeriseen hermostoon todettiin luustolihasvaikutustasoja korkeammilla annoksilla aikuisilla rotilla ja koirilla ja ne liittyivät lähinnä plasman C_{max} -arvoon. Perifeerisessä hermossa todetuille muutoksille oli ominaista lievä viejähaarakkeen degeneraatio ja niihin liittyi usein toiminnallisia muutoksia. Sekä mikroskooppiset että toiminnalliset vaikutukset hävisivät kokonaan 6 kuukaudessa annoksen jälkeen. Ääreishermoveikutusten turvallisuusmarginaali oli rotilla 8-kertainen ja koirilla 6-kertainen kun suurimman haitattoman annoksen huippupitoisuutta (C_{max}) verrattiin 30 minuuttia kestäneellä laskimoinfuusiolla saavutettuun huippupitoisuuteen potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta ja annos oli 6 mg/kg kerran vuorokaudessa.

Daptomysiinin lihas toksisuutta selvittäneet *in vitro*- ja muutamat *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että toksisuus kohdistuu erilaistuneiden, spontaanisti supistuvien luustolihasosien solukalvoon. Solupinnan spesifistä rakenneosaa, johon vaikutus kohdistuu, ei ole tunnistettu. Myös mitokondrioiden määrän vähenemistä tai vaurioitumista havaittiin. Tämän löydöksen patofysiologinen merkitys on kuitenkin tuntematon, eikä sillä ollut lihasten supistumiseen liittyvää vaikutusta.

Toisin kuin aikuiset koirat nuoret koirat näyttivät olevan herkempiä saamaan perifeerisiä hermovaurioita luustomyopatiaan verrattuna. Nuorilla koirilla kehittyi perifeerisen ja selkäydinhermon vaurioita annoksilla, jotka olivat alhaisemmat kuin luurankolihas toksisuuteen liittyvät annokset.

Daptomysiini aiheutti vastasyntyneillä koirilla ilmeisiä kliinisiä löydöksiä nytkähtelystä, raajojen lihasjäykkyydestä ja heikentyneestä kyvystä käyttää raajoja, mikä aiheutti kehon painon laskua ja yleiskunnon heikkenemistä annoksilla ≥ 50 mg/kg/päivä ja mikä edellytti hoidon keskeyttämistä näillä annosryhmillä. Matalammilla annoksilla (25 mg/kg/päivä) havaittiin lieviä ja palautuvia kliinisiä löydöksiä nytkähtelystä ja yksi tapaus lihasjäykkyydestä ilman vaikutusta kehon painoon. Histopatologista korrelaatiota ei havaittu ääreis- ja keskushermostokudoksessa tai luustolihasissa millään annoksella ja tästä syystä haitallisten kliinisten löydösten mekanismi ja kliininen merkitys on tuntematon.

Lisääntymistoksisuuskokeissa ei ole todettu mitään viitteitä vaikutuksista hedelmällisyyteen eikä alkion/sikiön tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Daptomysiini voi kuitenkin läpäistä istukan tiineillä rotilla (ks. kohta 5.2). Daptomysiinin erittymistä imettävien eläinten maitoon ei ole tutkittu.

Pitkäaikaisia karsinogeenisyystutkimuksia ei ole tehty jyräjillä. Daptomysiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen useissa *in vivo* ja *in vitro* -perimämyrkyllisyyskokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Daptomycin Accordpharma ei ole fysikaalisesti eikä kemiallisesti yhteensopiva glukoosia sisältävien liuosten kanssa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen: Valmiin liuoksen käytön aikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys injektio- / infuusiopullossa on 12 tuntia 25 °C ja jopa 48 tuntia 2 °C-8 °C. Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys infuusiopusseissa on 12 tuntia 25 °C tai 24 tuntia 2 °C-8 °C pitoisuuden ollessa väleissä 2,5 mg/ml, 10 mg/ml ja 20 mg/ml.

30 minuuttia kestävä infuusion yhteydessä kokonaissäilytysaika (käyttövalmiiksi sekoitettu liuos injektio- / infuusiopullossa ja laimennettu liuos infuusiopussissa; ks. kohta 6.6) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (tai 24 tuntia 2 °C-8 °C).

2 minuuttia kestävä laskimonsisäisen injektion yhteydessä käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen säilytysaika injektio- / infuusiopullossa (ks. kohta 6.6) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (tai 48 tuntia 2 °C-8 °C).

Mikrobiologisesti kannalta tuote tulee kuitenkin käyttää välittömästi. Valmiste ei sisällä säilytysainetta eikä bakteriostaattia. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C-8 °C ellei käyttövalmis sekoitus/laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Käyttökuntoon saatetun tai käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Daptomycin Accordpharma 350 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Kertakäyttöisiä, tyyppi I, kirkkaasta lasista valmistettuja 20 ml injektio- / infuusiopulloja, joissa harmaat bromobutylikumitulpat ja alumiinisulkimet sekä keltaiset muoviset repäisykannet.

Daptomycin Accordpharma 500 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Kertakäyttöisiä, tyyppi I, kirkkaasta lasista valmistettuja 20 ml injektio- / infuusiopulloja, joissa harmaat bromobutylikumitulpat ja alumiinisulkimet sekä syvän siniset muoviset repäisykannet.

1 injektio- / infuusiopullon tai 5 injektio- / infuusiopulloa sisältävät pakkaukset. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Daptomysiinin voi antaa aikuisille laskimoon 30 minuuttia kestävästä infuusiona tai 2 minuuttia kestävästä injektiona. Daptomysiiniä ei saa antaa pediatrialle potilaille 2 minuuttia kestävästä injektiona. Daptomysiini pitää antaa 7-17-vuotiaille pediatrialle potilaille 30 minuuttia kestävästä infuusiona. Daptomysiini pitää antaa 60 minuuttia kestävästä infuusiona alle 7-vuotiaille pediatrialla potilaille, jotka saavat daptomysiiniä annoksella 9-12 mg/kg (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Infusioliuoksen valmistus vaatii myös seuraavanlaisen laimennusvaiheen:

Daptomycin Accordpharman anto 30 tai 60 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon
350 mg kuiva-ainetta sisältävän Daptomycin Accordpharma -infuusion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

500 mg kuiva-ainetta sisältävän Daptomycin Accordpharma -infuusion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Kylmäkuivatun valmisteen liukeneminen kestää noin 20 minuuttia. Täysin käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on kirkasta ja siinä saattaa esiintyä pieniä kuplia tai hieman vaahtoa injektiopullon seinämien vieressä.

Daptomycin Accordpharma 350 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Daptomycin Accordpharma -infuusion käyttövalmiiksi sekoittamisessa: Kylmäkuivatun Daptomycin Accordpharman kaikkien sekoittamistoimenpiteiden tai laimennuksen yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

Sekoittaminen:

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Accordpharma -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla (tyypillinen tilavuus 50 ml).

Laimennus:

1. Poista tarvittava määrä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä uutta steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G kääntämällä injektiopullon ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopullon ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta tarvittavan määrän liuosta ruiskuun.
2. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.

3. Siirrä tarvittava käyttövalmiiksi sekoitettu annos 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu, laimennettu liuos annetaan tämän jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Accordpharma 500 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Daptomycin Accordpharma-infuusion käyttövalmiiksi sekoittamisessa:

Kylmäkuivatun Daptomycin Accordpharman kaikkien sekoittamistoimenpiteiden tai laimennuksen yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

Sekoittaminen:

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiinjektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Accordpharma-liuokset vaihtelevat väriltään vaaleanruskeasta vaaleanruskeaan.
5. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla (tyypillinen tilavuus 50 ml).

Laimennus:

1. Poista tarvittava määrä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä uutta steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G kääntämällä injektiopullon ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopullon ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta tarvittavan määrän liuosta ruiskuun.
2. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
3. Siirrä tarvittava käyttövalmiiksi sekoitettu annos 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu, laimennettu liuos annetaan tämän jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Seuraavat aineet ovat osoittautuneet yhteensopiviksi Daptomycin Accordpharmaa sisältävien infuusioliuosten kanssa: atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, gentamysiini, flukonatsoli, levofloksasiini, dopamiini, hepariini ja lidokaiini.

Daptomycin Accordpharman anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaille)

Laskimoon annettavan Daptomycin Accordpharma -injektion käyttövalmiiksi sekoittamiseen ei saa käyttää vettä. Daptomycin Accordpharma -valmisteen saa sekoittaa käyttövalmiiksi vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

350 mg kuiva-ainetta sisältävän Daptomycin Accordpharma -injektion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiinjektionestettä.

500 mg kuiva-ainetta sisältävän Daptomycin Accordpharma -injektion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Kylmäkuivatun valmisteen liukeneminen kestää noin 20 minuuttia. Täysin käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on kirkasta ja siinä saattaa esiintyä pieniä kuplia tai hieman vaahtoa injektiopullon seinämien vieressä.

Daptomycin Accordpharma 350 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Daptomycin Accordpharma -injektion käyttövalmiiksi sekoittamisessa: Kylmäkuivatun Daptomycin Accordpharman kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 ml:aa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiinjektioestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Accordpharma -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuksen pohjalla, kun vedät liosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuksen ruiskuun.
7. Vaihda neula uuteen, laskimoinjektion antoon tarkoitettuun neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan tämän jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Accordpharma 500 mg injektio- / infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Daptomycin Accordpharma -injektion käyttövalmiiksi sekoittamisessa:

Kylmäkuivatun Daptomycin Accordpharman kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 ml:aa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiinjektioestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.

4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Accordpharma-liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula uuteen, laskimoinjektion antoon tarkoitettuun neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan tämän jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Accordpharma -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti valmiiksi saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

350 mg: 36096

500 mg: 36097

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 7 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering med 10 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Svagt gul till ljus brun frystorkad kaka eller pulver.

pH efter rekonstituering: mellan 4,0 och 5,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Daptomycin Accordpharma är avsett för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Vuxna och pediatrika patienter (1 till 17 år) med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI).
- Vuxna patienter med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus*. Det rekommenderas att organismens antibakteriella känslighet tas i beaktande innan beslut fattas om daptomycin ska användas. Beslutet ska vara baserat på råd från expert. Se avsnitt 4.4 och 5.1.
- Vuxna och pediatrika (1 till 17 år) patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB). Hos vuxna ska användning vid bakteriemi vara associerat med RIE eller med cSSTI. Hos pediatrika patienter ska användning vid bakteriemi vara associerat med cSSTI.

Daptomycin är aktivt endast mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks, ska Daptomycin Accordpharma administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

I kliniska studier på patienter gavs daptomycin som en infusion under minst 30 minuter. Klinisk erfarenhet av administrering av daptomycin som en 2 minuter lång injektion saknas. Detta

administreringssätt har enbart studerats på friska frivilliga. Jämfört med samma dos av daptomycin givet som en 30 minuter lång intravenös infusion sågs däremot inga kliniskt viktiga skillnader avseende farmakokinetik eller säkerhetsprofil (se även avsnitt 4.8 och 5.2).

Dosering

Vuxna

- cSSTI utan samtidig SAB: Daptomycin Accordpharma 4 mg/kg administreras en gång var 24:e timme i 7-14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt 5.1).
- cSSTI med samtidig SAB: Daptomycin Accordpharma 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingen kan behöva pågå längre än 14 dagar beroende på den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten.
- Känd eller misstänkt RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*: Daptomycin Accordpharma 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingens längd bör överensstämma med tillgängliga officiella rekommendationer.

Daptomycin Accordpharma administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Daptomycin Accordpharma bör inte användas oftare än en gång per dag.

Nivåer av kreatinfosfokinas (CPK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska Daptomycin Accordpharma användas till vuxna patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) när den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken. Hos alla patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion ska behandlingssvaret, njurfunktionen och kreatininsnivåerna (CK) följas noga (se även avsnitt 4.4 och 5.2). Doseringsregim för Daptomycin Accordpharma hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Dosjustering hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion beroende på indikation och kreatininclearance

Indikation	Kreatininclearance	Dosrekommendation	Kommentarer
cSSTI utan SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)
RIE eller cSSTI associerad med SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg var 48 timme	(1, 2)

cSSTI = komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner; SAB = Staphylococcus aureus-bakteriemi
(1) Säkerheten och effekten av justeringar i doseringsintervallet har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen är baserad på farmakokinetiska studier och resultat från modellering (se avsnitt 4.4 och 5.2).
(2) Samma dosjusteringar, vilka är baserade på farmakokinetiska data från friska frivilliga och resultat från farmakokinetisk modellering, rekommenderas till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD). Daptomycin Accordpharma ska om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid administrering av Daptomycin Accordpharma till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 5.2). Data saknas beträffande patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och försiktighet ska därför iaktas när Daptomycin Accordpharma ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Rekommenderade doser ska användas till äldre patienter förutom till dem med svårt nedsatt njurfunktion (se ovan och avsnitt 4.4).

Pediatrika patienter (1 till 17 år)

Rekommenderade doseringsregimer för pediatrika patienter baserat på ålder och indikation visas nedan.

Åldersgrupp	Indikation			
	cSSTI utan SAB		cSSTI associerad med SAB	
	Doseringsregim	Behandlingstid	Doseringsregim	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24 timme som infusion under 30 minuter	Upp till 14 dagar	7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	(1)
7 till 11 år	7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter		9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	
2 till 6 år	9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter		12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	
1 till < 2 år	10 mg/kg en gång		12 mg/kg en gång var	

	var 24:e timme som infusion under 60 minuter		24 timme som infusion under 60 minuter	
<p>cSSTI = komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner; SAB = <i>Staphylococcus aureus</i>-bakteriem; (1) Kortaste behandlingstid med Daptomycin Accordpharma vid SAB hos barn ska vara i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. Behandlingstiden med Daptomycin Accordpharma kan behöva fortgå i mer än 14 dagar om detta är i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. I den pediatrika studien av SAB, var den genomsnittliga behandlingstiden med intravenöst Daptomycin Accordpharma 12 dagar, med ett intervall på 1 till 44 dagar. Behandlingstiden ska vara i enlighet med tillgängliga officiella riktlinjer.</p>				

Daptomycin Accordpharma administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Daptomycin Accordpharma bör inte användas oftare än en gång per dag.

Kreatinfosfokinasnivåer (CK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Barn under ett år ska inte ges Daptomycin Accordpharma eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

Hos vuxna ges Daptomycin Accordpharma som intravenös infusion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 30-minutersperiod eller som intravenös injektion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 2-minutersperiod.

Hos pediatrika patienter i åldern 7 till 17 år ges Daptomycin Accordpharma som intravenös infusion administrerad under en 30-minutersperiod (se avsnitt 6.6). Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 6 år ges Daptomycin Accordpharma som intravenös infusion under en 60-minutersperiod (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om en infektionshärd, annan än cSSTI eller RIE, identifieras efter det att behandling med daptomycin har inletts ska alternativ antibakteriell behandling som har visat sig effektiv för behandling av den eller de specifika infektioner som har identifierats övervägas.

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner har rapporterats för daptomycin. Om en allergisk reaktion mot daptomycin inträffar, avbryt användningen och sätt in lämplig behandling.

Pneumoni

Det har visats vid kliniska studier att daptomycin inte är effektivt vid behandling av pneumoni. Daptomycin är därför inte indicerat för behandling av pneumoni.

RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av daptomycin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 vuxna patienter (se information från kliniska studier i avsnitt 5.1). Säkerheten och effekten av daptomycin hos barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* har inte fastställts. Effekten av daptomycin har inte visats hos patienter med infektion på protesklaff eller vänstersidig

infektiös endokardit på grund av *Staphylococcus aureus*.

Djupt liggande infektioner

Patienter med djupt liggande infektioner bör erhålla nödvändigt kirurgiskt ingrepp så fort som möjligt (t.ex. debridering, avlägsnande av protes, hjärtklaffskirurgi).

Enterokockinfektioner

Data är otillräckliga för att någon slutsats ska kunna dras om möjlig klinisk effekt av daptomycin mot infektioner orsakade av enterokocker, inklusive *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*. Dessutom har ingen dosering av daptomycin fastställts som skulle kunna vara lämplig för behandling av enterokockinfektioner med eller utan bakteriemi. Behandlingssvikt med daptomycin vid behandling av enterokockinfektioner, vanligen åtföljt av bakteriemi, har rapporterats. I vissa fall har behandlingssvikt associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin (se avsnitt 5.1).

Icke-känsliga mikroorganismer

Användning av antibakteriella medel kan främja överväxt av icke känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Clostridium difficile-associerad diarré

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för daptomycin (se avsnitt 4.8). Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det bli nödvändigt att sätta ut daptomycin och att sätta in lämplig behandling utifrån klinisk bild.

Interaktion läkemedel/laboratoriskt test

Skenbar förlängning av protrombintiden (PT) och ökning av internationell normaliserad kvot (INR) har observerats då vissa rekombinanta tromboplastin-reagenser använts vid analysen (se även avsnitt 4.5).

Kreatinfosfokinas och myopati

Förhöjt kreatinfosfokinas (CK, MM-isoenzym) i plasma associerat med muskelsmärta och/eller muskelsvaghet samt fall av myosit, myoglobinemi och rbdomyolys har rapporterats under behandling med daptomycin (se även avsnitt 4.5, 4.8 och 5.3). I kliniska studier inträffade märkbara ökning av CK i plasma till > 5 x övre normalgräns (ULN) utan muskelsymtom. Detta skedde oftare hos patienter behandlade med daptomycin (1,9 %) än hos dem som behandlades med jämförelseprodukter (0,5 %). Det rekommenderas därför att:

- CK i plasma mäts vid baseline och med regelbundna intervall (minst en gång i veckan) för alla patienter under behandlingen.
- CK bör mätas oftare (t.ex. varannan-var tredje dag åtminstone under de första två veckorna av behandlingen) hos patienter med större risk för myopati. T.ex. patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min, se även avsnitt 4.2), inklusive de som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) och patienter som tar andra läkemedel kända för att vara associerade med myopati (t.ex. HMG-CoA reductashämmare, fibrater och ciklosporin).
- Det kan inte uteslutas att patienter, vars CK är högre än 5 gånger den övre normalgränsen vid baseline, kan ha större risk för ytterligare ökning under behandlingen med daptomycin. Detta ska tas i beaktande vid insättande av behandling med daptomycin och, om daptomycin administreras, ska dessa patienter kontrolleras oftare än en gång i veckan.
- Daptomycin bör inte administreras till patienter som tar andra läkemedel associerade med myopati om inte den förväntade nyttan anses överväga den potentiella risken.
- Patienter undersöks regelbundet under behandlingen beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati.
- CK-värdet kontrolleras varannan dag hos patienter som utvecklar oförklarlig muskelsmärta, -ömhet, -svaghet eller -kramp. Behandlingen med daptomycin ska sättas ut vid oförklarliga muskelsymtom om CK-värdet blir högre än 5 gånger den övre normalgränsen.

Perifer neuropati

Patienter som uppvisar tecken eller symtom som kan tyda på perifer neuropati under behandlingen med daptomycin ska undersökas och det bör övervägas ombehandlingen med daptomycin ska sättas ut (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Pediatrik population

Barn under ett år ska inte ges daptomycin eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni har rapporterats hos patienter som fått daptomycin (se avsnitt 4.8). I de flesta rapporterade fallen associerade med daptomycin, fick patienterna feber, dyspné med hypoxisk respiratorisk insufficiens och diffusa lunginfiltrat eller organiserande pneumoni. Majoriteten av fallen inträffade efter mer än 2 veckor av behandling med daptomycin och förbättrades när daptomycin sattes ut och steroidterapi sattes in. Återkommande eosinofil pneumoni har rapporterats efter återinsättande av daptomycin. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får daptomycin bör snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t.ex. bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra läkemedel). Daptomycin bör sättas ut omedelbart och behandling med systemiska steroider bör när så är lämpligt sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har rapporterats under behandling med daptomycin. Svårt nedsatt njurfunktion kan i sig ge upphov till förhöjd halt av daptomycin vilket kan öka risken för att myopati uppstår (se ovan).

En justering av dosintervallet för daptomycin måste göras för vuxna patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten för dosjustering har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras huvudsakligen på farmakokinetisk modelleringsdata. Daptomycin ska därför användas till dessa patienter endast om den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken.

Försiktighet ska iaktas vid administrering av daptomycin till patienter vars njurfunktion redan är nedsatt i någon mån (kreatininclearance < 80 ml/min) innan behandlingen med daptomycin inleds. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se även avsnitt 5.2).

Dessutom rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktionen vid samtidig administrering av potentiellt nefrotoxiska medel oavsett patientens njurstatus vid baseline (se även avsnitt 4.5).

Doseringsregim för daptomycin till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Obesitet

Hos överviktiga med BMI (Body Mass Index) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min var AUC_{0-∞} för daptomycin signifikant högre (medelvärde 42 % högre) än hos normalviktig matchad kontrollgrupp. Informationen om säkerhet och effekt av daptomycin hos mycket överviktiga patienter är begränsad och försiktighet rekommenderas därför. För närvarande saknas emellertid belägg för att dosreducering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Daptomycin genomgår ringa eller ingen metabolism via cytokrom P450 (CYP450). Det är osannolikt att daptomycin hämmar eller inducerar nedbrytning av läkemedel som metaboliseras av P450-systemet.

Interaktionsstudier för daptomycin har genomförts med aztreonam, tobramycin, warfarin och probenecid. Daptomycin hade ingen effekt på farmakokinetiken för warfarin eller probenecid och dessa läkemedel påverkade inte heller farmakokinetiken för daptomycin. Farmakokinetiken för daptomycin påverkades inte signifikant av aztreonam.

Små förändringar i farmakokinetiken för daptomycin och tobramycin observerades vid samtidig administrering av en intravenös infusion under 30 minuter med daptomycin 2 mg/kg, men dessa förändringar var inte statistiskt signifikanta. Det är okänt om interaktion föreligger mellan daptomycin och tobramycin vid godkända doser av daptomycin. Samtidig användning av daptomycin och tobramycin bör ske med försiktighet.

Erfarenhet av samtidig administrering av daptomycin och warfarin är begränsad. Studier har inte genomförts med daptomycin och andra antikoagulantia än warfarin. Hos patienter som får daptomycin och warfarin bör antikoagulant aktivitet monitoreras under de första dagarna efter att daptomycin satts in.

Erfarenhet är begränsad beträffande samtidig administrering av daptomycin med andra läkemedel som kan utlösa myopati (t.ex. HMG-reduktashämmare). Några fall av märkbar förhöjning av CK och fall av rabdomyolys har dock inträffat hos vuxna patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel samtidigt med daptomycin. Det rekommenderas att andra läkemedel associerade med myopati om möjligt sätts ut tillfälligt under behandlingen med daptomycin om inte nyttan med samtidig administrering väger upp riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska CK mätas oftare än en gång i veckan och patienterna ska följas noggrant beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3.

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurfiltration och halten i plasma kan därför stiga vid samtidig administrering av läkemedel som minskar sådan filtration (t.ex. NSAID och COX-2-hämmare). Dessutom kan en farmakodynamisk interaktion förekomma under samtidig administrering på grund av additiva njureffekter. Försiktighet ska därför iaktas när daptomycin administreras samtidigt med ett annat läkemedel som är känt för att reducera njurfiltrationen.

Vid uppföljningsstudier efter att produkten godkänts för försäljning har fall rapporterats av interaktioner mellan daptomycin och vissa reagens som används i analyser för PT/INR (protrombintid/internationell normaliserad kvot). Denna interaktion ledde till skenbar förlängning av PT och förhöjning av INR. Om oförklarliga onormala PT/INR-värden observeras hos patienter, som får daptomycin, ska eventuell interaktion med laboratorieprovet *in vitro* beaktas. Risken att felaktiga resultat erhålls kan minimeras genom att prov för PT- eller INR-test tas vid tidpunkten för lägsta daptomycinkoncentration i plasma (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För daptomycin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Daptomycin Accordpharma ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt dvs. endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken.

Amning

I en human fallstudie administrerades daptomycin intravenöst i en dos av 500 mg/dag under 28 dagar

till en ammande kvinna och på dag 27 insamlades prov av kvinnans bröstmjölk under en 24-timmarsperiod. Den högst uppmätta koncentrationen av daptomycin i bröstmjölken var 0,045 mikrog/ml, vilket är en låg koncentration. Till dess att mer erfarenhet finns, ska amning avbrytas då Daptomycin Accordpharma administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga kliniska data på fertilitet finns tillgängligt för daptomycin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

På basis av rapporterade ogynnsamma reaktioner mot läkemedlet betraktas det som osannolikt att Daptomycin Accordpharma påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier behandlades 2 011 vuxna deltagare med daptomycin. I dessa studier erhöll 1 221 deltagare en daglig dos på 4 mg/kg, av vilka 1 108 var patienter och 113 friska frivilliga; 460 deltagare erhöll en daglig dos på 6 mg/kg, av vilka 304 var patienter och 156 friska frivilliga. I pediatrika studier behandlades 372 patienter med daptomycin, av vilka 61 erhöll en engångsdos och 311 erhöll en terapeutisk regim för cSSTI eller SAB (dagliga doser varierande från 4 mg/kg till 12 mg/kg). Biverkningar (vilka ansvarig prövare i studien bedömde som möjligtvis, sannolikt eller definitivt relaterade till läkemedlet) observerades i liknande frekvens för daptomycin som för jämförelseprodukter.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna (frekvens vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) är: Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion, anemi, ångest, sömnlöshet, yrsel, huvudvärk, hypertension, hypotension, gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad, onormala leverfunktionstester (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfatas (ALP)), hudutslag, pruritus, smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) i serum, reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni.

Mindre frekvent rapporterade, men mer allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner, eosinofil pneumoni (vilket emellanåt yttar sig som organiserande pneumoni), läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), angioödem och rabdomyolys.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar rapporterades under behandling och uppföljningsperiod med följande frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter godkännande för försäljning

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion Fungemi <i>Clostridium difficile</i> -associerad diarré**
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Rare:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Anemi Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR), leukocytos Förlängd protrombintid (PT) Trombocytopeni
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Överkänslighet**, nämnd i enstaka spontana rapporter, omfattade men var inte begränsad till angioödem, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), pulmonär eosinofili, vesikobullösa utslag som påverkar slemhinnor och känsla av orofaryngeal svullnad, anafylaxi**, infusionsreaktioner omfattande följande symptom: takykardi, väsande andning, pyrexi, rigor, systemisk rodnad, vertigo, synkope och metallsmak
Metabolism och nutrition	<i>Mindre vanliga:</i>	Minskad aptit, hyperglykemi, elektrolytobalans
Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i>	Ängest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Yrsel, huvudvärk Parestesi, smakrubbningar, tremor, ögonirritation Perifer neuropati**
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i>	Vertigo
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Supraventrikulär takykardi, extrasystole
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Hypertension, hypotension Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Eosinofil pneumoni ¹ **, hosta
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad Dyspepsi, glossit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> <i>Sällsynta:</i>	Onormala leverfunktionstester ² (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat (ALP)) Gulsot
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Hudutslag, pruritus Urticaria Akut generaliserad exantematös pustulos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinase (CK) ² i serum Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, artralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum, muskelkramper Rabdomyolys ³ **

Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i>	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt och njurinsufficiens, förhöjt kreatinin i serum
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga:</i>	Vaginit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Reaktioner på infusionsstället, pyrexi, asteni Trötthet, smärta

* Baserat på rapporter efter marknadsföring. Eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna en tillförlitlig frekvens, och kategoriseras därför som ingen känd frekvens.

** Se avsnitt 4.4.

1. Den exakta incidensen av eosinofil pneumoni associerad med daptomycin är okänd, då rapporteringsfrekvensen av spontana rapporter idag är mycket låg (< 1/10 000).
2. I vissa fall av myopati med förhöjt CK och muskelsymtom uppvisade patienterna även förhöjda transaminaser. Dessa transaminasökningar var sannolikt relaterade till skelettmuskeleffekterna. De flesta transaminasökningar var av toxicitetsgrad 1-3 och gick tillbaka när behandlingen sattes ut.
3. När klinisk information om patienterna blev tillgänglig för bedömning, fastställdes att ca 50 % av fallen inträffade hos patienter med nedsatt njurfunktion sedan tidigare eller patienter som samtidigt behandlades med läkemedel kända för att ge upphov till rabdomyolys.

Säkerhetsdata avseende administrering av daptomycin som en 2 minuter lång intravenös injektion har erhållits från två farmakokinetiska studier på vuxna friska frivilliga. Dessa studieresultat visar att bägge administreringsätten av daptomycin, 2 minuter lång intravenös injektion respektive 30 minuter lång intravenös infusion, har en jämförbar säkerhets- och tolerabilitetsprofil. Ingen relevant skillnad förelåg vad gäller lokal tolerabilitet eller biverkningstyp/biverkningsfrekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I fall av överdosering rekommenderas stödbehandling. Daptomycin utsöndras långsamt ur kroppen genom hemodialys (ca 15 % av den administrerade dosen elimineras på 4 timmar) eller genom peritonealdialys (ca 11 % av den administrerade dosen elimineras på 48 timmar).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, Övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX09

Verkningsmekanism

Daptomycin är en cyklisk, naturlig lipopeptid som är aktiv endast mot grampositiva bakterier.

Verkningsmekanismen omfattar bindning (i närvaro av kalciumjoner) till bakteriemembran hos både växande och stationära celler, vilket orsakar depolarisering och leder till snabb inhibition av protein-, DNA- och RNA-syntes. Resultatet är bakteriedöd med försumbar celllys.

PK/PD-förhållande

Daptomycin uppvisar snabb, koncentrationsberoende, baktericid aktivitet mot grampositiva organismer *in vitro* och i djurmodeller *in vivo*. I djurmodeller korrelerar AUC/MIC och C_{max}/MIC med effekt och predikterad bakteriedöd *in vivo* vid engångsdoser motsvarande humana vuxna doser om 4 mg/kg och 6 mg/kg en gång dagligen.

Resistensmekanismer

Stammar med nedsatt känslighet för daptomycin har rapporterats, speciellt under behandling av patienter med svårbehandlade infektioner och/eller efter långvarig administrering. Behandlingssvikt har särskilt rapporterats hos patienter med infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inklusive bakteriemiska patienter, och har under behandling associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin.

Resistensmekanismerna för daptomycin är inte helt kända.

Brytpunkter

Brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC) fastställda av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) för stafylokocker och streptokocker (utom *S. pneumoniae*) är Känslig ≤ 1 mg/l och Resistent > 1 mg/l.

Känslighet

Resistensens utbredning kan variera geografiskt och tidsmässigt för vissa arter och det är önskvärt att ha lokal information till hands i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expert rådfrågas om prevalensen av lokal resistens är sådan att medlets nytta är ifrågasatt för åtminstone vissa infektionstyper.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulasnegativa stafylokocker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Grupp G streptokocker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Naturligt resistenta organismer
Gramnegativa organismer

* anger arter mot vilka det anses att aktivitet har visats i kliniska studier i tillfredsställande utsträckning.

Klinisk effekt hos vuxna

I två kliniska studier på vuxna av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner uppfyllde 36 % av patienterna som behandlades med daptomycin kriterierna för systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS). Den vanligaste typen av behandlad infektion var sårinfektion (38 % av patienterna) medan 21 % hade större abscesser. Dessa begränsningar hos den behandlade patientpopulationen ska beaktas när beslut fattas om daptomycin ska användas.

I en randomiserad, kontrollerad öppen studie på 235 vuxna patienter med *Staphylococcus*

aureus-bakteriemi (dvs. minst en positiv blododling av *Staphylococcus aureus* innan erhållen första dos) uppfyllde 19 av de 120 patienterna behandlade med daptomycin kriteriet för RIE. Av dessa 19 patienter var 11 infekterade med meticillinkänslig och 8 med meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Frekvensen lyckade behandlingar för patienter med RIE presenteras i tabellen nedan.

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

Behandlingssvikt på grund av recidiv eller ihållande *Staphylococcus aureus*-infektioner observerades hos 19/120 (15,8 %) av patienterna behandlade med daptomycin, 9/53 (16,7 %) av patienterna behandlade med vankomycin och 2/62 (3,2 %) av patienterna behandlade med ett semisyntetiskt anti-stafylokokkpenicillin. Bland dessa sviktande patienter var sex patienter behandlade med daptomycin och en patient behandlad med vankomycin infekterade med *Staphylococcus aureus* som utvecklade förhöjda MIC-värden av daptomycin under eller efter behandling (se ”Resistensmekanismer” ovan). De flesta patienter som sviktade på grund av ihållande eller recidiverande *Staphylococcus aureus*-infektioner hade djupt liggande infektioner och erhöll inte nödvändigt kirurgiskt ingrepp.

Klinisk effekt hos pediatrika patienter

Säkerhet och effekt för daptomycin studerades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år (studie DAP-PEDS-07-03) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Patienterna inkluderades stegvis i väldefinierade åldersgrupper och gavs åldersberoende doser en gång dagligen i upp till 14 dagar enligt följande:

- Åldersgrupp 1 (n=113): 12 till 17 år behandlades med daptomycin med dosen 5 mg/kg eller med standardbehandling (jämförelseprodukt);
- Åldersgrupp 2 (n=113): 7 till 11 år – behandlades med daptomycin med dosen 7 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 3 (n=125): 2 till 6 år – behandlades med daptomycin med dosen 9 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 4 (n=45): 1 till < 2 år – behandlades med daptomycin med dosen 10 mg/kg eller med standardbehandling.

Den primära målsättningen med studien DAP-PEDS-07-03 var att utvärdera säkerheten med behandlingen. Sekundära mål inkluderade en bedömning av effekten av åldersberoende doser av intravenöst daptomycin i jämförelse med standardbehandling. Det viktigaste effektmåttet var det sponsordefinierade utfallet vid tillfället för klinisk bedömning (test-of-cure, TOC), som definierades av en blindad medicinsk expert. Totalt 389 patienter behandlades i studien, av vilka 256 patienter fick daptomycin och 133 patienter fick standardbehandling. I samtliga populationer var frekvensen kliniskt lyckade behandlingar jämförbara mellan daptomycin och standardbehandlingen, vilket stöder den primära effektanalysen i ITT-populationen.

Sammanfattning av sponsordefiniert utfall vid tillfället för klinisk bedömning TOC:

	Kliniskt lyckad behandling vid pediatrik cSSTI		% skillnad
	Daptomycin n/N (%)	Jämförelseprodukt n/N (%)	
Intent-to-treat	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifierad intent-to-treat	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Kliniskt utvärderbara	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologiskt utvärderingsbara (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Det sammantagna behandlingssvaret var också jämförbart mellan grupperna som fått daptomycin respektive standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA, MSSA och *Streptococcus pyogenes* (se tabellen nedan; i den mikrobiologiskt utvärderingsbara populationen (ME)); frekvensen av de som svarat på behandlingen var > 94 % i båda behandlingsarmarna vid dessa gemensamma patogener.

Sammanfattning av det sammantagna behandlingssvaret efter typ av patogen vid baseline (ME-populationen):

Patogen	Total frekvens lyckade behandlingar^a mot pediatrik cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Jämförelseprodukt
Meticillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Meticillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^aPatienter som uppnått klinisk lyckad behandling (kliniskt svar "utläkt" eller "förbättrad") och mikrobiologisk lyckad behandling (patogen-nivårespons "eradikerad" eller "förmodat eradikerad") är klassificerade som sammantaget lyckade behandlingar.

Säkerheten och effekten av daptomycin utvärderades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år (studien DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriemi orsakad av *Staphylococcus aureus*. Patienterna blev randomiserade i förhållandet 2:1 till åldersgrupper och erhöll åldersbaserade doser en gång dagligen i upp till 42 dagar på följande vis:

- Åldersgrupp 1 (n=21): 12 till 17 år behandlades med daptomycin med dosen 7 mg/kg eller med standardbehandling (jämförelseprodukt);
- Åldersgrupp 2 (n=28): 7 till 11 år behandlades med daptomycin med dosen 9 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 3 (n=32): 1 till 6 år behandlades med daptomycin med dosen 12 mg/kg eller med standardbehandling

Den primära målsättningen med studien DAP-PEDBAC-11-02 var att utvärdera säkerheten med intravenös daptomycin jämfört med standardbehandling med antibiotika. Sekundära mål inkluderade: kliniskt utfall baserat på den blindade utvärderarens bedömning av kliniskt svar (lyckad behandling [utläkt, förbättrad], misslyckad behandling eller icke utvärderingsbar behandling) vid besöket för TOC samt mikrobiologiskt svar (lyckad behandling, misslyckad behandling eller icke utvärderingsbar behandling) baserat på utvärdering av baseline infektiös patogen vid TOC.

Totalt 81 patienter behandlades i studien, av vilka 55 patienter fick daptomycin och 26 patienter fick standardbehandling. Inga patienter i åldern 1 till < 2 år inkluderades i studien. I samtliga populationer var frekvensen kliniskt lyckade behandlingar jämförbara mellan grupperna som fick daptomycin och standardbehandling.

Sammanfattning av det kliniska utfallet vid TOC (definerat av blindad utvärderare):

Kliniskt lyckad behandling vid pediatrik SAB			
	Daptomycin n/N (%)	Jämförelseprodukt n/N (%)	% skillnad
Modifierad intent-to-treat (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologiskt modifierad intent-to-treat (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Kliniskt utvärderingsbara	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Det mikrobiologiska utfallet vid TOC för behandlingsgrupperna som fick daptomycin och standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA och MSSA presenteras i tabellen nedan (mMITT-population).

Patogen	Frekvens lyckad mikrobiell behandling vid pediatrik SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Jämförelseprodukt
Meticillinkänslig <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Meticillinkänslig <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för daptomycin är generellt linjär och oberoende av tid vid doser om 4 till 12 mg/kg administrerat som en daglig engångsdos via en 30 minuter lång intravenös infusion i upp till 14 dagar till vuxna friska frivilliga. Steady-state-koncentrationer uppnås vid den tredje dagliga dosen.

Daptomycin uppvisar dosproportionell farmakokinetik i det godkända terapeutiska dosintervallet 4 till 6 mg/kg även efter administrering av en 2 minuter lång intravenös injektion. En jämförbar exponering (AUC och C_{max}) kunde visas hos friska vuxna efter administrering av daptomycin som en 30 minuter lång intravenös infusion eller en 2 minuter lång intravenös injektion.

Djurstudier har visat att daptomycin inte absorberas i signifikant utsträckning efter oral administrering.

Distribution

Distributionsvolymen av daptomycin vid steady-state var ca 0,1 l/kg hos friska vuxna oberoende av dos. Studier av distributionen i vävnad hos råttor visade att daptomycin endast minimalt förefaller penetrera blod-hjärnbarriären och placentabarriären både efter engångsdos och upprepade doser.

Daptomycin binds reversibelt till humana plasmaproteiner oberoende av koncentration. Hos vuxna friska frivilliga och vuxna patienter behandlade med daptomycin var proteinbindningen i genomsnitt omkring 90 % inklusive hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Metabolism

I studier *in vitro* metaboliserades daptomycin inte av humana levermikrosomer. Studier *in vitro* med humana hepatocyter indikerar att daptomycin inte hämmar eller inducerar aktivitet hos följande humana cytochrom P450-isoformer: (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4). Det är osannolikt att daptomycin hämmar eller inducerar nedbrytningen av läkemedel som metaboliseras av P450-systemet.

Efter infusion av ¹⁴C-daptomycin hos friska vuxna, var radioaktiviteten i plasma likvärdig med koncentrationen som uppmättes i mikrobiologisk analys. Inaktiva metaboliter observerades i urin, bestämt som skillnaden i de totala radioaktiva koncentrationerna och de mikrobiologiskt aktiva

koncentrationerna. I en separat studie upptäcktes inga metaboliter i plasma, dock detekterades mindre mängder av tre oxidativa metaboliter och en oidentifierad förening i urin. Plats för metabolism har inte identifierats.

Eliminering

Daptomycin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Samtidig administrering av probenecid och daptomycin har ingen effekt på farmakokinetiken för daptomycin hos människa. Detta tyder på minimal eller ingen aktiv tubulär utsöndring av daptomycin.

Efter intravenös administrering är plasmaclearance av daptomycin cirka 7 till 9 ml/h/kg och njurclearance är 4 till 7 ml/h/kg.

Vid en massbalansstudie med radioaktivt märkt substans återfanns 78 % av den administrerade dosen med avseende på total radioaktivitet i urin, medan oförändrat daptomycin i urinen var cirka 50 % av dosen. Omkring 5 % av administrerat radioaktivt märkt substans utsöndrades i feces.

Särskilda populationer

Äldre

Efter administrering av en intravenös engångsdos av daptomycin på 4 mg/kg under en 30 minuter lång period var genomsnittligt totalclearance av daptomycin ca 35 % lägre och genomsnittligt $AUC_{0-\infty}$ var ca 58 % högre hos äldre (≥ 75 år) jämfört med hos friska yngre (18-30 år). Det var ingen skillnad i C_{max} . Skillnaderna observerades troligen till följd av sådan försämring av njurfunktionen som normalt ses hos äldre patienter.

Det krävs ingen dosjustering enbart efter ålder. Patientens njurstatus ska dock bedömas och dosen minskas vid tecken på svårt nedsatt njurfunktion.

Barn och ungdomar (1 till 17 år)

Farmakokinetiken för daptomycin hos pediatrika patienter utvärderades i en farmakokinetisk studie baserad på 3 engångsdoser. Efter administrering av en engångsdos om 4 mg/kg av daptomycin var totalclearance, normaliserat för vikt och halveringstid för daptomycin hos ungdomar (12-17 års ålder) med grampositiv infektion, likvärdig den för vuxna. Efter administrering av en engångsdos om 4 mg/kg av daptomycin var totalclearance för daptomycin hos barn i 7-11 års ålder med grampositiv infektion högre än hos ungdomar medan halveringstiden var kortare. Efter administrering av en engångsdos om 4, 8 eller 10 mg/kg av daptomycin var totalclearance och halveringstid för daptomycin hos barn i 2-6 års ålder likvärdig vid de olika doseringarna; totalclearance var högre och halveringstiden var kortare än hos ungdomar. Efter administrering av en engångsdos om 6 mg/kg av daptomycin var clearance och halveringstid för daptomycin hos barn i åldern 13-24 månader likvärdig den för barn som erhållit en engångsdos om 4-10 mg/kg. Resultaten från dessa studier visar att oavsett dosering, är exponeringen (AUC) hos pediatrika patienter i allmänhet lägre än hos vuxna vid jämförbara doser.

Pediatrika patienter med cSSTI

En fas 4-studie (DAP-PEDS-07-03) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik för daptomycin hos pediatrika patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 2. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i cSSTI-studien med vuxna (efter administrering av 4 mg/kg en gång dagligen till vuxna).

Tabell 2 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatrika patienter med cSSTI (1 till 17 års ålder) i studien DAP-PEDS-07-03

Åldersintervall	12-17 år (N=6)	7-11 år (N=2) ^a	2-6 år (N=7)	1 till < 2 år (N=30) ^b
Dos	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusionstid	30 minuter	30 minuter	60 minuter	60 minuter
AUC _{0-24hr} (µg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Apparent t _{1/2} (hr)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/vikt (ml/hr/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med icke-kompartiment analys

a Individuella värden rapporterades eftersom endast två patienter i den här åldersgruppen lämnade prov som behövdes för den farmakokinetiska analysen; AUC; apparent t_{1/2} och CL/vikt kunde endast bestämmas för en av de två patienterna.

b Farmakokinetisk analys utförd på den poolade farmakokinetiska profilen med genomsnittliga koncentrationer från patienter vid varje tidpunkt

Pediatrika patienter med SAB

En fas 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av daptomycin hos pediatrika patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med SAB. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 3. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i SAB-studien med vuxna (efter administrering av mg/kg en gång dagligen till vuxna).

Tabell 3 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatrika patienter med SAB (1 till 17 års ålder) i studien DAP-PEDBAC-11-02

Åldersintervall	12-17 år (N=13)	7-11 år (N=19)	1 till 6 år (N=19)*
Dos	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusionstid	30 minuter	30 minuter	60 minuter
AUC _{0-24hr} (µg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Apparent t _{1/2} (hr)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vikt (ml/hr/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med hjälp av ett modell-baserat tillvägagångssätt med ett begränsat antal insamlade farmakokinetiska prov från enskilda patienter i studien.

*Medelvärde (standardavvikelse) beräknat för patienter i åldern 2 till 6 år, eftersom inga patienter i åldern 1 till < 2 år inkluderades i studien. Simulering med hjälp av en populationsfarmakokinetisk modell visade att AUC_{ss} (arean under koncentration-tidskurvan vid steady state) för daptomycin hos pediatrika patienter i åldern 1 till < 2 år som fått 12 mg/kg en gång dagligen var jämförbar med AUC_{ss} hos vuxna patienter som fått 6 mg/kg en gång dagligen.

Obesitet

I jämförelse med normalviktiga personer var systemisk exponering för daptomycin, uppmätt som AUC, ca 28 % högre hos måttligt överviktiga personer (BMI 25-40 kg/m²) och 42 % högre hos mycket överviktiga personer (BMI > 40 kg/m²). Dosanpassning betraktas dock inte som nödvändig baserat enbart på obesitet.

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för daptomycin har observerats.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en engångsdos daptomycin om 4 mg/kg eller 6 mg/kg intravenöst under en 30 minuter lång period, till vuxna med olika grad av nedsatt njurfunktion, minskade totalclearance

(CL) av daptomycin medan systemisk exponering (AUC) ökade med minskande njurfunktion (kreatininclearance).

Baserat på farmakokinetiska data och modellering var AUC för daptomycin under den första dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) 2 gånger högre än den observerad hos vuxna patienter med normal njurfunktion och som erhöll samma dos. På den andra dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller CAPD var AUC för daptomycin ungefär 1,3 gånger högre än den observerad efter en andra dos 6 mg/kg till vuxna patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas därför att vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) får daptomycin en gång var 48:e timme i dos rekommenderad för den typ av infektion som behandlas (se avsnitt 4.2).

Doseringsregimen för daptomycin hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för daptomycin förändras inte hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B nedsatt leverfunktion) i jämförelse med friska frivilliga av samma kön, ålder och vikt efter en engångsdos på 4 mg/kg. Dosen behöver därför inte anpassas vid administrering av daptomycin till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av daptomycin med minimala till lindriga degenerativa/regenerativa förändringar i skelettmuskulatur hos råttor och hund. De mikroskopiska förändringarna i skelettmuskulaturen var minimala (ungefär 0,05 % av myofibrerna var påverkade) och vid de högre doserna åtföljdes de av förhöjt CK. Ingen fibros eller rabdomyolys observerades. Alla muskeleffekter, inklusive mikroskopiska förändringar, var helt reversibla inom 1-3 månader efter behandlingens slut beroende på studiens längd. Inga funktionella eller patologiska förändringar observerades i glatt- eller hjärtmuskulatur.

Den lägsta nivån för observerbar effekt (LOEL) för myopati hos råttor och hund inträffade vid exponering vid 0,8 till 2,3 gånger den humana behandlingsdosen 6 mg/kg (30 minuter lång intravenös infusion) hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom farmakokinetiken (se avsnitt 5.2) är jämförbar är säkerhetsmarginalerna för de båda administreringsätten mycket likartade.

En studie på hundar visade att myopati i skelettmuskulatur reducerades vid administrering en gång dagligen jämfört med uppdelad dosering med samma totala dagliga dos, vilket antyder att de myopatiska effekterna hos djur främst var relaterade till tid mellan doser.

Effekter på perifera nerver observerades vid högre doser än dem som associeras med effekter på skelettmuskulatur hos fullvuxna råttor och hundar och var huvudsakligen relaterade till C_{max} i plasma. Förändringar i perifera nerver kännetecknades av minimal till lätt axonal degeneration och åtföljdes ofta av funktionsförändringar. Både de mikroskopiska och funktionella effekterna hade helt försvunnit inom 6 månader efter behandlingens slut. Säkerhetsmarginalen för perifer nervpåverkan hos råttor och hundar är 8 respektive 6 gånger baserat på jämförelse av C_{max} värden för icke-observerbara effekter (NOEL) med det C_{max} som åstadkoms vid dosering med dosen 6 mg/kg som en 30 minuter lång intravenös infusion en gång dagligen till patienter med normal njurfunktion.

Resultaten från *in vitro*- och ett antal *in vivo*-studier, med målsättning att undersöka mekanismen för muskeltoxicitet av daptomycin, tyder på att plasmamembranet på differentierade, spontant kontraherande muskelceller är angreppspunkten för toxicitet. Den specifika komponent på cellytan som är det direkta målet har inte identifierats. Mitokondriell förlust/skada observerades också, men

vilken roll eller betydelse detta har för patofysiologin är emellertid okänd. Detta fynd var inte associerat med några effekter på muskelkontraktion.

Juvenila hundar, i motsats till fullvuxna hundar, tycks vara känsligare för skador på perifera nerver än på skelettmuskulatur. Juvenila hundar utvecklade skador på perifera nerver och spinalnerver vid lägre doser än de som associeras med toxicitet i skelettmuskulatur.

Hos neonatala hundar orsakade daptomycin uttalade kliniska tecken på muskelryckningar samt försämrad funktion och muskelstelhet i extremiteterna, vilket resulterade i minskad kroppsvikt och nedsatt allmäntillstånd vid doser ≥ 50 mg/kg/dag. Detta föranledde att behandling sattes ut tidigt i de grupper som erhöll dessa doser. Vid lägre dosnivåer (25 mg/kg/dag) observerades milda och reversibla kliniska tecken på muskelryckningar samt ett fall av muskelstelhet utan någon påverkan på kroppsvikten. Det förelåg ingen histopatologisk korrelation i vävnad i det perifera och centrala nervsystemet eller i skelettmuskulaturen vid någon dosnivå, och mekanismen och klinisk relevans för dessa negativa kliniska fynd är därmed okända.

Reproduktionstoxikologiska prov visade inga tecken på effekter på fertilitet, embryonal utveckling, och/eller fosterutveckling eller postnatal utveckling. Daptomycin kan emellertid passera placenta hos dräktig råtta (se avsnitt 5.2). Utsöndring av daptomycin i mjölk hos digivande djur har inte studerats.

Långtidsstudier av karcinogenicitet har inte utförts på gnagare. Daptomycin befanns inte vara mutagen eller klastogen i en serie tester av genotoxicitet *in vivo* och *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Daptomycin Accordpharma är inte fysikaliskt eller kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter beredning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan har visats för 12 timmar vid 25 °C och upp till 48 timmar vid 2 °C-8 °C. Kemisk och fysikalisk stabilitet för den utspädda lösningen i infusionspåsar har fastställts till 12 timmar vid 25 °C eller 24 timmar vid 2 °C-8 °C för koncentrationsintervall 2,5 mg/ml, 10 mg/ml och 20 mg/ml.

För en 30 minuter lång intravenös infusion ska den totala förvaringstiden (rekonstituerad lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse, se avsnitt 6.6) vid 25 °C inte överskrida 12 timmar (eller 24 timmar vid 2 °C-8 °C).

För en 2 minuter lång intravenös injektion ska förvaringstiden för den rekonstituerade lösningen i injektionsflaska (se avsnitt 6.6) vid 25 °C inte överskrida 12 timmar (eller 48 timmar vid 2 °C-8 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Produkten innehåller inga konserveringsmedel eller bakteriestatiska medel. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte rekonstituering/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska

förhållanden.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution samt efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med grå bromobutylgummipropp och aluminiumkapsyl med gult snäpp-lock av plast.

Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med grå bromobutylgummipropp och aluminiumkapsyl med kungsblått snäpp-lock av plast.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Till vuxna kan daptomycin administreras intravenöst som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Daptomycin ska inte administreras som en 2 minuter lång injektion till pediatrika patienter. Pediatrika patienter i åldern 7 till 17 år ska ges daptomycin som en infusion under 30 minuter. Hos pediatrika patienter som är yngre än 7 år och som ges en dos om 9-12 mg/kg, ska daptomycin administreras under 60 minuter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Rekonstituering av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Daptomycin Accordpharma som en 30 eller 60 minuter lång intravenös infusion

En koncentration om 50 mg/ml av Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

En koncentration om 50 mg/ml av Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till infusionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Den frystorkade produkten tar cirka 20 minuter att lösa upp. Den beredda produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Accordpharma som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering eller spädning av frystorkat Daptomycin Accordpharma.

För rekonstituering:

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.

3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Accordpharma kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (normal volym 50 ml).

För spädning:

1. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en ny steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter genom att vända injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att den lösning som krävs dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
2. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
3. Överför den önskade rekonstituerade dosen till 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Accordpharma som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering eller spädning av frystorkat Daptomycin Accordpharma.

För rekonstituering:

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar innan användning. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Accordpharma kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (normal volym 50 ml).

För spädning:

1. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en ny steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter genom att vända injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att önskad mängd lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
2. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
3. Överför den önskade rekonstituerade dosen till 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Följande har visats vara kompatibla vid tillsats till infusionslösningar som innehåller Daptomycin Accordpharma: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin,

heparin och lidokain.

Daptomycin Accordpharma som en 2 minuter lång intravenös injektion (endast vuxna patienter)

Använd inte vatten för rekonstituering av Daptomycin Accordpharma för intravenös injektion. Daptomycin Accordpharma ska enbart rekonstitueras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

En koncentration om 50 mg/ml Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Den frystorkade produkten tar cirka 20 minuter att lösa upp. Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

Daptomycin Accordpharma 350 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Accordpharma som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Accordpharma.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Accordpharma kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
7. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Daptomycin Accordpharma 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För beredning av Daptomycin Accordpharma som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner: Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Daptomycin Accordpharma.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 10 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) i en injektionsspruta med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter eller med en nålfri anordning och

- injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter flaskan varsamt så att produkten väts fullständigt och låt därefter stå i 10 minuter.
 3. Roter/snurra slutligen flaskan försiktigt några minuter tills en klar rekonstituerad lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
 4. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Daptomycin Accordpharma kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
 5. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
 6. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
 7. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
 8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
 9. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Injektionsflaskor med Daptomycin Accordpharma är endast avsedda för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter rekonstituering (se avsnitt 6.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

350 mg: 36096
500 mg: 36097

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.11.2019