

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daptomycin Reddy 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten: yksi injektiopullo sisältää 350 mg daptomysiiniä.

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

Daptomycin Reddy 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten: yksi injektiopullo sisältää 500 mg daptomysiiniä.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Daptomycin Reddy 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. Aikuispotilaiden bakteremiassa valmisteiden käytön on liityttävä oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin, kun taas pediatristen potilaiden bakteremiassa valmisteiden käytön on liityttävä komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin.

Daptomysiini tehoaa vain grampositiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joissa epäillä gramnegatiivisia ja/tai tietyntyyppisiä anaerobisia bakteereja, Daptomycin Reddy -valmistetta tulee antaa samanaikaisesti sopivan bakteerilääkkeen (sopivien bakteerilääkkeiden) kanssa.

Bakteerilääkkeiden asianmukaisen 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 farmakokinetiikassa 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 Reddy 4 g/kg -valmistetta annetaan kerran vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan tai kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 5.1).
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, joihin liittyy samanaikainen *Staphylococcus aureus* -bakteremia: Daptomycin Reddy 6 mg/kg -valmistetta annetaan 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuositukset. 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 Reddy 6 mg/kg -valmistetta annetaan kerran 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuositukset. Hoidon keston tulee olla saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukainen.

Daptomycin Reddy annetaan laskimoon 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Daptomycin Reddy -valmistetta ei saa antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Kreatiniinifosfokinaasin (CPK) pitoisuudet on mitattava 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) daptomysiiniä 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 kreatiniinifosfokinaasiarvoa (CPK) tulee seurata tarkoin kaikilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on jonkinasteisesti heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Daptomysiinin annostusta ei ole määritetty pediatrialle potilaille, 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	≥ 30 ml/min		Ks. kohta 5.1

endokardiitti tai komplisoitunut iho- tai pehmytkudosinfektio, johon liittyy <i>S. aureus</i> -bakteremia		6 mg/kg kerran vuorokaudessa	
	< 30 ml/min	6 mg/kg 48 tunnin välein	(1, 2)
<p>(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).</p> <p>(2) Samoja annosmuutoksia, jotka perustuvat terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin ja farmakokineettisiin mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysissä (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD) saaville aikuispotilaille. Daptomysiini tulee antaa mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä (ks. kohta 5.2).</p>			

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Suositusannoksia tulee käyttää iäkkäillä, lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. edellä ja kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Alla on esitetty pediatristen potilaiden ikään ja käyttöaiheeseen perustuvat suositusannostukset

Ikäryhmä	Käyttöaihe			
	Komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio ilman <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremiaa		Komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio, 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 daptomysiinihoidon vähimmäiskeston on oltava yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukainen. Daptomysiinihoitoa voi olla tarpeen antaa kauemmin kuin 14 vuorokautta yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukaisesti. Pediatrisessa *Staphylococcus aureus* -bakteremiaan

liittyvässä tutkimuksessa laskimoon annettu daptomysiinihoito kesti keskimääräinen 12 vuorokautta, ja vaihteluväli oli 1–44 vuorokautta. Hoidon keston on oltava saatavilla olevien virallisten suositusten mukainen.

Daptomycin Reddy annostellaan laskimoon 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Daptomycin Reddy -valmistetta ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

<

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

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

Antotapa

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

Pediatriksille potilaille (7–17-vuotiaat) Daptomycin Reddy -valmistetta annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6). Pediatriksille potilaille (1–6-vuotiaat) Daptomycin Reddy -valmistetta annetaan 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkevalmisteen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos havaitaan muuhun kuin komplisoituneeseen iho- ja pehmytkudosinfektioon tai oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin liittyvä infektiopesäke sen jälkeen, kun daptomysiinihoito on aloitettu, on harkittava lääkityksen vaihtamista toiseen sellaiseen bakteerilääkehoitoon, jonka on osoitettu tehoavan kyseiseen infektiotyypin.

Anafylaksia/yliherkkyysreaktiot

Anafylaktisia/yliherkkyysreaktioita on raportoitu daptomysiinihoidon yhteydessä. Jos daptomysiinihoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio, lopeta valmisteen 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 infektiivisen 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 yhteydessä tai ilman sitä) hoitoon mahdollisesti sopivia daptomysiinin annostusohjeita ei ole määritetty. Daptomysiinihoidon on ilmoitettu epäonnistuneen sellaisten enterokokkitulehdusten yhteydessä, joihin useimmiten liittyi bakteremia. Joissakin tapauksissa hoidon epäonnistumiseen on liittynyt taudinaiheuttajien herkkyuden heikentyminen tai suoranainen resistenssi daptomysiinille (ks. kohta 5.1).

Vastustuskykyiset mikro-organismit

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

Clostridioides difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

Clostridioides 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 asianmukainen hoito on aloitettava, jos se on kliinisesti aiheenmukaista.

Lääkkeen interaktiot laboratoriotestien kanssa

Protrombiiniajan (PT) virheellistä pitenemistä ja kohonneita INR-arvoja (International Normalised Ratio) on havaittu, kun näytteiden analysoinnissa on käytetty tiettyjä rekombinantteja tromboplastiini-reagensseja (ks. myös kohta 4.5).

Kreatiinfosfokinaasi ja myopatia

Daptomysiinihoidon aikana on raportoitu kohonneita plasman kreatiinfosfokinaasi- (CPK; MM -isoentsyymi) -arvoja, joihin liittyy lihassärkyä ja/tai -heikkoutta, sekä myosiitti-, myoglobiemia- ja rhabdomyolysitapauksia (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa merkittävästi kohonneita plasman CPK-arvoja (> viisinkertaisia verrattuna normaalin ylärajaan) ilman lihasoireita todettiin useammin daptomysiinillä hoidetuilla potilailla (1,9 %) kuin vertailuvalmisteita saaneilla potilailla (0,5 %). Siitä syystä seuraavat toimet ovat suositeltavia:

Plasman CPK:n mittausta kaikilta potilailta hoidon alussa ja säännöllisin välein (vähintään kerran viikossa) hoidon aikana.

- CPK:n mittausta useammin (esim. 2–3 vuorokauden välein ainakin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan) potilailta, joilla on suurempi myopatian kehittymisen riski (tämä koskee esimerkiksi minkä tahansa asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min; ks. myös kohta 4.2), myös hemodialyysi- ja CAPD-potilaita sekä potilaita, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjät, fibraatit ja siklosporiini)).
- Potilailta, joiden CPK-arvo lähtötilanteessa on enemmän kuin viisi kertaa normaalin yläraja, voi olla muita suurempi riski, että arvot suurenevat daptomysiinihoidon aikana. Tämä tulee ottaa huomioon daptomysiinihoitoa aloitettaessa. Mikäli daptomysiinihoito aloitetaan, näitä potilaita tulee seurata useammin kuin kerran viikossa.
- Daptomysiiniä ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin on liitetty myopatiaa, ellei potilaalle koituva hyöty ole riskejä suurempi.
- Potilaat on tutkittava säännöllisesti hoidon aikana mahdollisten myopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden varalta.

- CPK-arvot on tarkistettava kahden vuorokauden välein, jos potilaalla ilmenee selittämätöntä lihassärkyä, aristusta, heikkoutta tai krampeja. Daptomysiinihoito tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee selittämättömiä lihasoireita ja jos CPK-arvot ovat yli viisi kertaa normaalin ylärajaa korkeammat.

Perifeerinen neuropatia

Potilaat, joille ilmaantuu daptomysiinihoidon aikana merkkejä tai oireita, jotka voivat viitata perifeeriseen neuropatiaan, tulee tutkia, ja daptomysiinihoidon lopettamista tulee harkita (ks. kohdat 4.8 ja 5.3)

Pediatriset potilaat

Alle 1-vuotiaille pediatrisille potilaille ei tule antaa daptomysiiniä mahdollisten lihaksiin kohdistuvien, neuromuskulaaristen 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, on tehtävä välittömästi lääkärintarkastus muiden mahdollisten syiden (kuten bakteeritulehdukset, sienitulehdukset, loiset, muut lääkevalmisteet) poissulkemiseksi. Myös bronkoalveolaarinen huuhtelu on tarvittaessa tehtävä. Daptomysiinihoito on keskeytettävä heti, ja potilaan hoito systeemisillä steroideilla tulee aloittaa tarpeen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan häiriöitä on raportoitu daptomysiinihoidon aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi myös itsessään altistaa daptomysiiniipitoisuuden suurenemiselle, 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 mahdollisia riskejä suurempi.

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

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

Daptomysiinin annostusta ei ole vahvistettu pediatrisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Liikalihavuus

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

Apuaineet

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on käytännössä 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.

Kokemusta daptomysiinin samanaikaisesta antamisesta muiden mahdollisesti myopatiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjien) kanssa on vähän. Huomattavasti kohonneita CPK-arvoja sekä rbdomyolyysiä on kuitenkin todettu joillakin aikuispotilailla, jotka käyttivät jotakin näistä lääkevalmisteista samanaikaisesti daptomysiinin kanssa. On suositeltavaa, mikäli mahdollista, keskeyttää tilapäisesti muu lääkitys, johon on liittynyt myopatiaa daptomysiinihoidon aikana, elleivät samanaikaisen lääkityksen hyödyt ole riskejä suuremmat. Jos samanaikaista lääkitystä ei voida välttää, CPK-arvot 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 suurentua käytettäessä samanaikaisesti munuaissuodatusta vähentäviä lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät). Lisäksi farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen samanaikaisen käytön aikana kumulatiivisten munuaisvaikutusten takia. Siitä syystä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa daptomysiiniä samanaikaisesti jonkun muun sellaisen 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 interferenssi johti protrombiiniajan virheelliseen pitenemiseen ja suurensi INR-arvoa. Jos daptomysiiniä saaneiden potilaiden PT/INR-arvot poikkeavat viitearvoista selittämättömällä tavalla, on syytä epäillä *in vitro* -yhteisvaikutusta laboratoriokokeen kanssa. Virheellisten tulosten mahdollisuutta voidaan minimoida ottamalla PT- tai INR-näytteet lähellä ajankohtaa, jolloin daptomysiinin plasmapitoisuudet ovat pienimmillään (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Daptomysiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei sen käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli vain jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Eräässä ihmisillä tehdyssä tapaustutkimuksessa daptomysiiniä annettiin imettävälle äidille laskimoon päivittäin 28 vuorokauden ajan annoksella 500 mg/vrk, ja potilaan rintamaidosta kerättiin näytteitä 24 tunnin pituisella ajanjaksolla päivänä 27. Rintamaidosta mitattu suurin daptomysiinipitoisuus oli 0,045 mikrog/ml, joka on pieni pitoisuus. Jos imettävälle äidille täytyy antaa daptomysiiniä, hänen on lopetettava imetys. Näin on toimittava siihen saakka, kunnes tästä asiasta saadaan lisää tietoa ja kokemusta.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Raportoitujen haittavaikutusten perusteella daptomysiinin ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

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. Yhteensä 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.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (esiintymistiheys yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) ovat seuraavat: 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), infuusiokohdan reaktiot, kuume ja astenia.

Harvemmin ilmoitettuja mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat yliherkkyysoireet, eosinofiilinen keuhkokuume (mikä toisinaan ilmenee organisoituvana pneumoniana), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema ja rabdomyolyysi.

Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 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 esiintyvyyden arviointiin):

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa 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>	Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, <i>Candida</i> -infektio
	<i>Melko harvinainen</i>	Fungemia
	<i>Tuntematon*</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**
Veri ja imukudos	<i>Yleinen</i>	Anemia
	<i>Melko harvinainen</i>	Trombosytomia, eosinofilia, kohonnut INR-arvo (International Normalised Ratio, INR), leukosytoosi
	<i>Harvinainen</i>	Pidentynyt protrombiiniaika (PT)
	<i>Tuntematon*</i>	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*</i>	Yliherkkyys**, jota on esiintynyt yksittäisten spontaanien ilmoitusten mukaan esimerkiksi angioedeematapauksina, yleisoireisena eosinofiilisenä oireyhtymänä (DRESS), keuhkoeosinofiliatapauksina, limakalvoihin ulottuvana rakkulaisena ihottumana sekä suun ja nielun turpoamisen tunteena, anafylaksia**, infuusioreaktioita on todettu seuraavin oirein: takykardia, hengityksen vinkuna, pyreksia, vilunväristykset, kokovartalopunoitus, kiertohuimaus (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>	Huimaus, päänsärky

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	<i>Melko harvinainen</i>	Parestesia, makuaisin häiriö, vapina, silmä-ärsytys
	<i>Tuntematon*</i>	Perifeerinen neuropatia**
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen</i>	Kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	<i>Melko harvinainen</i>	Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Verisuonisto	<i>Yleinen</i>	Hypertensio, hypotensio
	<i>Melko harvinainen</i>	Punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon*</i>	Eosinofiilinen keuhkokuume ^{1**} , yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i>	Maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, turvotus ja pingottuneisuus
	<i>Melko harvinainen</i>	Dyspepsia, kielitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen</i>	Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista ² (kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)-, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- tai alkalinen fosfataasi (AFOS) -pitoisuus)
	<i>Harvinainen</i>	Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen</i>	Ihottuma, kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Nokkosihottuma
	<i>Tuntematon*</i>	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen</i>	Raajakipu, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CPK) ²

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	<i>Melko harvinainen</i>	Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihasheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut seerumin laktaattihydrogenaasipitoisuus (LDH), lihaskouristukset
	<i>Tuntematon*</i>	Rabdomyolyyysi ^{3**}
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen</i>	Munuaisten toiminnan häiriöt, myös vaikea munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan heikkeneminen sekä kohonnut seerumin kreatiinipitoisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Melko harvinainen</i>	Vaginiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Infuusiokohdan reaktiot, pyreksia, heikkous
	<i>Melko harvinainen</i>	Väsytys, kipu

* Perustuu valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin ilmoituksiin. Koska näiden reaktioiden ilmoittaminen on vapaaehtoista ja ilmoitukset 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 Vaikka daptomysiiniin liittyvien eosinofiilisten keuhkokuumeetapausten tarkka esiintymistiheys on tuntematon, tähän mennessä spontaaneja ilmoituksia on tehty on erittäin vähän (< 1/10 000).

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

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

Turvallisuustiedot daptomysiinin annosta 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon on saatu kahdesta terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta. Näiden tutkimusten perusteella daptomysiinin 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 grampositiivisiin bakteereihin.

Sen toimintatapa perustuu (kalsiumionien läsnä ollessa) sekä kasvavien että kypsien solujen bakteerikalvoihin sitoutumiseen, mikä aiheuttaa 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 grampositiivisiin 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 ilmoitettu kantoja, joiden herkkyys daptomysiinille on heikentynyt. Hoidon epäonnistumista on raportoitu etenkin *Staphylococcus aureus*-, *Enterococcus faecalis*- ja *Enterococcus faecium* -kantojen aiheuttamien tulehdusten yhteydessä (myös potilailla, joilla on bakteremia), joihin on liittynyt taudinaiheuttajien daptomysiiniherkkyyden heikentymistä tai selvää resistenssiä hoidon aikana.

Daptomysiiniresistenssin mekanismeja (mekanismeja) ei täysin tunneta.

Raja-arvot

Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyystestaustoimikunnan (EUCAST) stafylokokeille ja streptokokeille (lukuun ottamatta *S. pneumoniae* -bakteereja) 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, on suotavaa hankkia paikalliset tiedot resistenssistä etenkin vakavia infektioita hoidettaessa. Tarpeen mukaan tulee turvautua asiantuntija-apuun, jos resistenssin paikallinen esiintyvyys on sitä luokkaa, että lääkkeen hyöty ainakin tietyn tyyppisissä 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-negatiiviset organismit

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

Kliininen teho aikuisilla

Kahdessa komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevässä aikuisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 36 % daptomysiinilla hoidetuista potilaista täytti tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS:n) kriteerit. Yleisimmin hoidettu infektiotyyppi oli haavainfektio (38 % potilaista), kun puolestaan 21 %:lla potilaista 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 potilasta sairasti metisilliinille resistenttiä *Staphylococcus aureus* -infektiota (MRSA). Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastaneiden potilaiden hoidon onnistumisprosentit on kuvattu alla olevassa taulukossa.

Populaatio	Daptomysiini	Vertailuvalmiste	Eröt
	n/N (%)	n/N (%)	onnistumisprosentteissa (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:llä 120:sta daptomysiinihoitoa saaneesta potilaasta (15,8 %), 9:llä 53:stä vankomysiinihoitoa saaneesta potilaasta (16,7 %) ja 2:lla 62:sta stafylokokki-infektion hoitoon tarkoitettua puolisynteettistä penisilliinihoitoa saaneesta (3,2 %) potilaasta. Näistä epäonnistumisista kuudella daptomysiinihoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä vankomysiinihoitoa saaneella potilaalla *Staphylococcus aureus* -infektion 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 DAP-PEDS-07-03), joilla oli grampositiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Potilaat jaettiin 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 vertailuvalmisteella
- Ikäryhmä 3 (n = 125): 2–6-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 9 mg/kg tai tavanomaista hoitoa vertailuvalmisteella
- Ikäryhmä 4 (n = 45): 1–< 2-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 10 mg/kg tai tavanomaista hoitoa vertailuvalmisteella

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, myös 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 tehoanalyysiä.

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 arvioitavissa	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologisesti arvioitavissa	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 vasteprosentit olivat > 94 % kaikkien näiden yleisten patogeenien aiheuttamien infektioiden hoidossa.

Yhteenveto kokonaishoitovasteesta lähtötilanteen patogeentyyppin perusteella (mikrobiologisesti arvioitava populaatio):

Patogeeni	Kokonaisonnistumisprosentti^a n/N (%) pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio	
	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 patogeneenityypin 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.

Yhteenvedo sokkoutetun arvioijan määrittelemästä kliinisestä tuloksesta hoitotulosarvion yhteydessä:

	Kliininen onnistuminen pediatriisilla potilailla, joilla oli <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia		
	Daptomysiini	Vertailuvalmiste	
	n/N (%)	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	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Alla olevassa taulukossa on esitetty hoitotulosarvion yhteydessä määritetty mikrobiologinen tulos daptomysiiniä 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, kun koehenkilöille annettiin kerta-annoksina 4–12 mg/kg 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon 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. Altistuksen (AUC ja C_{max}) osoitettiin olevan terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla samanlainen 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 se oli annoksesta riippumaton. Kudosjakautumistutkimukset rotilla osoittivat, että daptomysiini vaikuttaa läpäisevän veri-aivoesteen ja istukan hyvin vähäisessä määrin sekä kerta-annoksen jälkeen että toistuvan annostuksen yhteydessä.

Daptomysiini sitoutuu palautuvasti (reversiibelisti) ja pitoisuudesta riippumatta ihmisen plasman proteiineihin. Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla ja daptomysiinillä hoidetuilla aikuispotilailla, myös munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, keskimäärin noin 90 % sitoutui 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. On epätodennäköistä, että daptomysiini estäisi tai indusoisi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

Plasman radioaktiivisuus oli terveille aikuisille annetun ¹⁴C-daptomysiini-infuusion jälkeen samankaltainen kuin mikrobiologisessa määrittämisessä todettu pitoisuus. Virtsaissa havaittiin inaktiivisia metaboliitteja, jotka määritettiin radioaktiivisten kokonaispitoisuuksien ja mikrobiologisesti aktiivisten pitoisuuksien eron perusteella. Erillisessä tutkimuksessa ei havaittu metaboliitteja plasmassa ja virtsaissa 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 annon 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 merkittyä 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 kerta-annoksen (4 mg/kg) jälkeen daptomysiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli noin 35 % pienempi ja keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ -arvo noin 58 % suurempi iäkkäillä tutkimuspotilailla (≥ 75 -vuotiailla) verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä (18–30-vuotiailla). Huippupitoisuudessa (C_{max}) ei ollut 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 pienentää, jos on viitteitä vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Daptomysiinin farmakokineetiikkaa pediatriassa potilailla arvioitiin pediatriassa tutkittavilla kolmessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, joissa daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena. Kun daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena 4 mg/kg nuorille (12–17-vuotiaille), joilla oli grampositiivinen infektio, painon ja eliminaation puoliintumisajan mukaan normalisoitu daptomysiinin kokonaispuhdistuma oli nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Kun daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena 4 mg/kg 7–11-vuotiaille lapsille, joilla oli grampositiivinen infektio, daptomysiinin kokonaispuhdistuma oli suurempi ja eliminaation puoliintumisaika oli lyhyempi kuin nuorilla. Kun daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena 4, 8 tai 10 mg/kg 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 kerta-annoksena 6 mg/kg 13–24 kuukauden ikäisille lapsille, daptomysiinin puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika olivat samanlaiset kuin 2–6-vuotiailla lapsilla, jotka saivat daptomysiiniä kerta-annoksena 4–10 mg/kg. 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 farmakokineetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAP-PEDS-07-03) pediatriassa potilailla (1–17-vuotiailla), joilla oli grampositiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Daptomysiinin farmakokineetiikasta tässä tutkimuksessa olevilla potilailla on esitetty yhteenveto taulukossa 2. Useiden annettujen annosten perusteella daptomysiiniannostus oli samankaltainen kaikissa ikäryhmissä sen jälkeen, kun annosta tarkistettiin painon ja iän suhteen. 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 keskiarvot (keskihajonta) DAP-PEDS-07-03-tutkimuksessa pediatriassa potilailla (1–17-vuotiailla), 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	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infuusioaika	30 minuuttia	30 minuuttia	60 minuuttia	60 minuuttia
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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 ($\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$)	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.

Pediatriset potilaat, joilla on Staphylococcus aureus-bakteremia

Vaiheen IV tutkimus (DAP-PEDBAC-11-02) tehtiin daptomysiinin turvallisuuden, tehon ja farmakokinetiikan arvioimiseksi pediatrisilla potilailla (ikä 1–17 vuotta), joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia.

Daptomysiinin farmakokinetiikasta tässä tutkimuksessa olevilla potilailla on esitetty yhteenveto taulukossa 3. Useiden annosten annon jälkeen daptomysiinialtistus oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä sen jälkeen, kun annosta tarkistettiin painon ja iän suhteen. Näillä annoksilla saavutetut plasma-altistukset olivat samanlaisia kuin toisessa tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli *Staphylococcus aureus*-bakteremia (aikuisten annostus oli 6 mg/kg kerran vuorokaudessa).

Taulukko 3 Daptomysiinin farmakokineettisten suureiden keskiarvot (keskihajonta) DAP PEDBAC-11-02-tutkimuksessa pediatrisilla potilailla (ikä 1–17 vuotta), 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 _{0-24 h} ($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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.

* Populaatiofarmakokineettisellä mallilla tehty simulointi osoitti, että daptomysiiniä annoksella 12 mg/kg kerran vuorokaudessa saavilla 1–< 2-vuotiailla pediatrisilla potilailla AUC_{ss}-arvot (vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala) vaikuttavat olevan verrannollisia daptomysiiniä annoksella 6 mg/kg kerran vuorokaudessa saavien aikuisten arvoihin.

Liikalihavuus

Normaalipainoisiin ihmisiin verrattuna daptomysiinin systeeminen altistus AUC-arvona mitattuna oli noin 28 % suurempi kohtalaisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi 25–40 kg/m²) ja 42 % suurempi erittäin liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi > 40 kg/m²). Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa pelkästään liikalihavuuden takia.

Sukupuoli

Daptomysiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Farmakokineettisten tietojen ja mallinnuksen perusteella daptomysiinin AUC oli ensimmäisenä 6 mg/kg annoksen jälkeisenä päivänä HD- ja CAPD-aikuispotilailla kaksinkertainen verrattuna saman

annoksen saaneisiin aikuispotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Toisena 6 mg/kg -annoksen jälkeisenä päivänä daptomysiinin AUC oli HD- ja CAPD-aikuispotilailla noin 1,3-kertainen verrattuna toisen 6 mg/kg -annoksen saaneisiin aikuispotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tämän perusteella on suositeltavaa, että HD- ja CAPD-aikuispotilaille annetaan daptomysiiniä 48 tunnin välein annoksella, joka on suositeltu kyseisen infektiotyypin hoitoon (ks. kohta 4.2).

Daptomysiinin annostusta ei ole määritetty pediatriksille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Daptomysiinin farmakokinetiikka ei 4 mg/kg -kerta-annoksen jälkeen muutu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokan B maksan vajaatoiminta) verrattuna terveisiin vapaaehtoihin 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 liittyi vaikeusasteeltaan vähäisestä lievään degeneratiivisia/regeneratiivisia muutoksia rotan ja koiran luustolihaksissa. Luustolihasten mikroskooppiset muutokset olivat vähäisiä (niitä oli noin 0,05 prosentissa lihassäikeistä). Suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suurenemista. Fibroosia tai rbdomyolyysia 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 terapeuttiseen pitoisuuteen nähden käytettäessä annosta 6 mg/kg (30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) potilailla, 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 luustolihaskaikutustasoja korkeammilla annoksilla aikuisilla rotilla ja koirilla ja ne liittyivät lähinnä plasman C_{max} -arvoon. Perifeerisessä hermossa todetuille muutoksille oli ominaista lievä viejähäarakkeen 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 lihastoksisuutta selvittäneet *in vitro*- ja muutamat *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että toksisuus kohdistuu erilaistuneiden, spontaanisti supistuvien luustolihassolujen solukalvoon. Solupinnan spesifistä rakennetta, 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 pienemmät kuin luurankolihasstoksisuuteen liittyvät annokset.

Daptomysiini aiheutti vastasyntyneillä koirilla ilmeisiä kliinisiä löydöksiä, joita olivat nytkähtely, raajojen lihasjäykkyys ja heikentynyt kyky käyttää raajoja. Tämä aiheutti painonlaskua ja yleiskunnon heikkenemistä annoksilla ≥ 50 mg/kg/päivä ja johti hoidon keskeyttämiseen näissä annosryhmissä. Pienemmillä annoksilla (25 mg/kg/päivä) havaittiin lieviä ja palautuvia kliinisiä löydöksiä, joita olivat nytkähtely ja yksi lihasjäykkyystapaus, mutta painonlaskua ei todettu. Histopatologista korrelaatiota ei havaittu ääreis- ja keskushermostokudoksessa tai luustolihaksissa millään annoksella, ja tästä syystä haitallisten kliinisten löydösten mekanismi ja kliininen merkitys on tuntematon.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Daptomycin Reddy ei ole fysikaalisesti eikä kemiallisesti yhteensopiva glukoosia sisältävien liuosten kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen: Valmiin liuoksen käytön aikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys injektio­pullo­ssa on 12 tuntia 25 °C:ssa ja korkeintaan 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys infuusiopusseissa on 12 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

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

2 minuuttia kestävä­n injektio­n yhteydessä käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen säilytysaika injektio­pullo­ssa (ks. kohta 6.6) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (tai 48 tuntia 2–8 °C:ssa).

Mikrobiologiselta 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:ssa, ellei käyttövalmiiksi sekoitusta/laimentamista ole tehty 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöiset, tyyppin I lasista valmistetut 15 ml injektiopullot, joissa on bromobutyylikumitulppa ja keltainen 20 mm sinetöity repäisykansi (350 mg).

Kertakäyttöiset, tyyppin I lasista valmistetut 15 ml injektiopullot, joissa on bromobutyylikumitulppa ja sininen 20 mm sinetöity repäisykansi (500 mg).

1 injektiopullon tai 5 injektiopulloa sisältävät pakkaukset. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Daptomysiiniin 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 pediatrialle potilaille, jotka saavat daptomysiiniä annoksella 9–12 mg/kg (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Infuusioliuoksen valmistus vaatii myös ylimääräisen laimennusvaiheen.

Daptomycin Reddy:n anto 30 tai 60 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon

350 mg kuiva-ainetta sisältävän Daptomycin Reddy-infuusion pitoisuus 50 mg/ml saadaan aikaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9-%) natriumkloridi-injektionestettä.

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

Kylmäkuivatun valmisteen liukeneminen kestää noin 15 minuuttia. Täysin käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on kirkasta ja siinä saattaa esiintyä pieniä kuplia tai hieman vaahtoa injektiopullon seinämien vieressä.

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Reddy -valmisteen 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. Ruiskuta neste tämän jälkeen hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta. Kohdista neula injektiopullon seinämään.
- (2) Pyöritä injektiopulloa kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja anna sen seistä tämän jälkeen 10 minuuttia.

- (3) Pyöritä injektiopulloa lopuksi kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Vältä voimakasta ravistamista, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa.
- (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 Reddy -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. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullostasi, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullostasi 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 Reddy 500 mg injektio-/infuusiokuiva -aine liuosta varten

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Reddy -valmisteen 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 %) 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) Pyöritä injektiopulloa kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja anna sen seistä tämän jälkeen 10 minuuttia.
- (3) Pyöritä injektiopulloa lopuksi kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Vältä voimakasta ravistamista, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa.
- (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 Reddy -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. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa 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 käännetyistä 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 sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

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

Daptomycin Reddy 350 mg -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaille)

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

350 mg kuiva-ainetta sisältävän Daptomycin Reddy-injektion pitoisuus 50 mg/ml saadaan aikaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

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

Kylmäkuivatun valmisteen liukeneminen kestää noin 15 minuuttia. Täysin käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on kirkasta ja siinä saattaa esiintyä pieniä kuplia tai hieman vaahtoa injektiopullon seinämien vieressä.

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Reddy -valmisteen 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 %) 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) Pyöritä injektiopulloa kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja anna sen seistä tämän jälkeen 10 minuuttia.
- (3) Pyöritä injektiopulloa lopuksi kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Vältä voimakasta ravistamista, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa.
- (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 Reddy -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankehruisesta 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 liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullostaa, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetyistä injektiopullostaa 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 kestävässä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Reddy -valmisteen kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptica 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 %) 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) Pyöritä injektiopulppoa kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja anna sen seistä tämän jälkeen 10 minuuttia.
- (3) Pyöritä injektiopulppoa lopuksi kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Vältä voimakasta ravistamista tulee, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa.
- (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 Reddy -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankehruisesta vaaleanruskeaan.
- (5) Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullostaa käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G.
- (6) Käännä injektiopulppoa ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulppoon. Pidä injektiopulppoa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullostaa, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetyistä injektiopullostaa 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 kestävässä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Reddy -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95

86156 Augsburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

350 mg: 34285

500 mg: 34286

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.9.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.08.2020