

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 350 mg daptomysiiniä.

Yksi millilitra sisältää 50 mg daptomysiiniä, kun valmiste on saatettu käyttöön 7 millilitralla 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 Norameda on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Aikuisten ja pediatrien (2–17-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.
- Aikuispotilaiden *Staphylococcus aureus* -bakteremia, joka liittyy oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneeseen iho- ja pehmytkudosinfektioon.

Daptomysiini tehoaa vain grampositiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joissa epäillään gramnegatiivisia ja/tai tietyntyyppisiä anaerobisia bakteereja, Daptomycin Norameda -valmiste tulee annostella samanaikaisesti sopivan bakteerilääkkeen (-lääkkeiden) kanssa.

Bakteerilääkkeiden asiallisen käytön virallinen ohjeistus on syytä huomioida.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kliinisissä potilastutkimuksissa daptomysiini annettiin 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 Norameda 4 mg/kg annostellaan kerran vuorokaudessa 7–14 päivän ajan tai kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 5.1).
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, joihin liittyy samanaikainen *Staphylococcus aureus* -bakteremia: Daptomycin Norameda 6 mg/kg annostellaan kerran 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 Norameda 6 mg/kg annostellaan kerran 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuositukset. Hoidon keston tulee olla saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukainen.

Daptomycin Norameda annostellaan laskimoon 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Daptomycin Norameda -valmistetta saa antaa enintään kerran vuorokaudessa.

### 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 potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) vain, kun odotettavissa olevan kliinisen hyödyn katsotaan olevan mahdollista riskiä suurempi. Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja kreatiinifosfokinaasiarvoa (CK) tulee seurata tarkoin kaikilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on jonkinasteisesti heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annosmuutokset heikentyneen munuaisten toiminnan 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 PK-mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysia (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD) saaville potilaille. Daptomycin Norameda tulee annostella mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Daptomycin Norameda -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 annosteltaessa Daptomycin Norameda -valmistetta näille potilaille.

#### *Vanhukset*

Suositusannoksia tulee käyttää vanhuksilla, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia vanhuksia lukuun ottamatta (ks. edellä ja kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat (2–17-vuotiaat), joilla on komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio*

Alla on esitetty pediatristen potilaiden ikään perustuvat suositusannostukset komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon.

| Ikäryhmä       | Annostus                     | Hoidon kesto       |
|----------------|------------------------------|--------------------|
| 12–17-vuotiaat | 5 mg/kg kerran vuorokaudessa | Enintään 14 päivää |
| 7–11-vuotiaat  | 7 mg/kg kerran vuorokaudessa |                    |
| 2–6-vuotiaat   | 9 mg/kg kerran vuorokaudessa |                    |

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

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

Daptomycin Norameda -valmistetta ei saa antaa alle 1-vuotiaille pediatrisille potilaille mahdollisten muskulaaristen, neuromuskulaaristen ja/tai hermostollisten (ääreis- ja/tai keskushermostoon kohdistuvien) vaikutusten riskin vuoksi, sillä tällaisia vaikutuksia on havaittu vastasyntyneillä koirilla (ks. kohta 5.3).

Daptomysiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu *Staphylococcus aureus* -peräisessä oikeanpuoleisessa infektiivisessä endokardiitissa eikä *Staphylococcus aureus* -bakteremiassa, joka liittyy oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneeseen iho- ja pehmytkudosinfektioon. Kohdassa 5.2 kuvatun saatavissa olevan tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

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

Pediatrisille potilaille (7–17-vuotiaat) Daptomycin Norameda annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6). Pediatrisille potilaille (2–6-vuotiaat) Daptomycin Norameda 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 varotoimet**

#### Yleistä

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

### Anafylaksia/yliherkkyysreaktiot

Anafylaktisia/yliherkkyysreaktioita on raportoitu daptomysiinihoidon yhteydessä. Jos Daptomycin Norameda -hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio, lopeta valmisteen käyttö ja aloita asianmukainen hoito.

### Keuhkokuume

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että daptomysiini ei tehoa keuhkokuumeeseen. Daptomycin Norameda -valmistetta ei siksi ole tarkoitettu keuhkokuumeen hoitoon.

### Staphylococcus aureuksen aiheuttama oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti

Kliiniset tiedot daptomysiinin käytöstä *Staphylococcus aureuksesta* johtuvan oikeanpuoleisen infektiivisen endokardiitin hoidossa rajoittuvat 19 potilaaseen (ks. Kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa kohdassa 5.1).

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 riittävä näyttöä, jonka perusteella voisi tehdä johtopäätöksiä siitä, millainen kliininen teho daptomysiinillä 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 heikentyntä 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, Daptomycin Norameda -hoito voi olla syytä lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito kliinisen tarpeen mukaan.

### Lääkkeen interaktiot laboratoriotestien kanssa

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

### Kreatiini-fosfokinaasi ja myopatia

Daptomysiinihoidon aikana on raportoitu lihassärkyyn ja/tai -heikkouteen sekä myosiittiin, myoglobinemian ja rbdomyolysiin liittyen kohonneita plasman kreatiini-fosfokinaasi- (CK; MM - isoentsyymi) -arvoja (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa on huomattavia nousuja plasman CK-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 CK kaikilta potilailta hoidon alussa ja säännöllisin välein (vähintään kerran viikossa) hoidon aikana.
- Mitata CK useammin (esim. 2–3 päivän välein ainakin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan) potilailla, joilla myopatiariski on suurempi. Esimerkiksi minkä tahansa asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiinipuhdistuma < 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 CK-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 Daptomycin Norameda -valmistetta anneta potilaille, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin on liitetty myopatiaa, ellei potilaalle koituva hyöty ole riskiä suurempi.
- Tutkia potilaita säännöllisesti hoidon aikana mahdollisten myopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden varalta.
- Tarkistaa CK-arvot joka toinen päivä, jos potilaalla ilmenee selittämätöntä lihassärkyä, -aristusta, -heikkoutta tai -kramppeja. Daptomycin Norameda -hoito tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee selittämättömiä lihasoireita ja CK-arvot ovat yli viisi kertaa normaalin ylärajaa korkeammat.

#### Perifeerinen neuropatia

Potilaat, joilla Daptomycin Norameda -hoidon 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 pediatrialle 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 yhdessä hypoksisen hengitysvajeen kanssa sekä epämääräisiä keuhkoinfilttraatteja. 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 Daptomycin Norameda -hoidon 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. Daptomycin Norameda -hoito on heti keskeytettävä ja tilanteen hoito systeemisillä steroideilla tulisi aloittaa tarpeen mukaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on raportoitu daptomysiinihoidon aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi myös itsessään nostaa daptomysiinitasoa, mikä saattaa lisätä myopatariskiä (ks. edellä).

Daptomysiinin annosväliä on säädettävä potilailla, 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. Daptomycin Norameda -valmistetta tulee käyttää vain potilailla, joilla katsotaan, että odotettavissa oleva kliininen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa Daptomycin Norameda -valmistetta potilaille, joilla on jonkinasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) ennen Daptomycin Norameda -hoidon 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).

### Liikalihavuus

Liikalihavilla henkilöillä, joiden painoindeksi on  $> 40 \text{ kg/m}^2$ , mutta kreatiniinipuhdistuma  $> 70 \text{ ml/min}$ , daptomysiinin  $\text{AUC}_{0-\infty}$  oli merkittävästi koholla (keskimäärin 42 % korkeampi) normaalipainoisin 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).

### **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 daptomysiiniannoksella  $2 \text{ mg/kg}$ , muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Yhteisvaikutuksista daptomysiinin ja tobramysiinin välillä ei tiedetä, kun käytetään daptomysiinin hyväksytyjä annoksia. Daptomycin Norameda -valmisteen samanaikaisessa käytössä tobramysiinin kanssa on oltava varovainen.

Daptomysiinin ja varfariinin samanaikaisesta annosta on vähän kokemusta. Daptomysiiniä ei ole tutkittu muiden antikoagulanttien kuin varfariinin kanssa. Daptomycin Norameda -valmistetta ja varfariinia käyttävien potilaiden veren hyytymistä on seurattava usean päivän ajan sen jälkeen, kun Daptomycin Norameda -hoito on aloitettu.

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

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaissuodatuksen kautta, jolloin plasmapitoisuudet saattavat nousta käytettäessä samanaikaisesti munuaissuodatusta vähentäviä lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät). Lisäksi farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen samanaikaisen annostelun aikana additiivisten munuaissuodatuksen 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 PT/INR-kokeissa käytettyjen tiettyjen reagenssien välillä tapahtuneesta häirinnästä. Tämä johti väärään protrombiiniajan pitenemiseen ja nosti INR-arvoa. Jos daptomysiiniä saaneilla potilailla PT/INR-arvot poikkeavat selittämättömällä tavalla, on syytä epäillä *in vitro* -yhteisvaikutusta laboratoriokokeeseen. 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 Norameda -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli vain jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

### Imetys

Eräissä ihmisellä suoritetussa tapaustutkimuksessa daptomysiiniä annettiin laskimoon imettävälle äidille 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 pieni pitoisuus. Tämän vuoksi rintaruokinta on lopetettava, jos Daptomycin Norameda -valmistetta annetaan imettävälle naiselle, kunnes saadaan lisää kokemusta.

### Hedelmällisyys

Daptomysiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria 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 daptomysiinin ei otaksuta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Daptomysiiniä on annettu kliinisissä tutkimuksissa 2 011 koehenkilölle. Näissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen 4 mg/kg sai 1 221 koehenkilöä, joista 1 108 oli potilaita ja 113 terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä. 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 raportoidut haittavaikutukset ovat olleet (yleisyysluokitus 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 (AFOS) arvot), ihottuma, kutina, raajakivut, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CK), reaktiot infuusiokohdassa, pyreksia, heikkous.

Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat olleet yliherkkyysoireet, eosinofiilinen keuhkokuume, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), angioedeema ja rhabdomyolyysi.

### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin hoidon aikana sekä seuranta-aikana seuraavan yleisyysluokituksen 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 kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1. Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä**

| <b>Elinjärjestelmä</b>                   | <b>Esiintymistiheys</b>   | <b>Haittavaikutus</b>   |
|--|---|---|
| Infektiot                                | <i>Yleinen:</i><br><i>Melko harvinainen:</i><br><i>Tuntematon*:</i>   | Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot,<br><i>Candida</i> -infektio<br>Fungemia<br><i>Clostridium difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**  |
| Veri ja imukudos                         | <i>Yleinen:</i><br><i>Melko harvinainen:</i><br><i>Harvinainen:</i>   | Anemia<br>Trombosytomia, eosinofilia, kohonnut<br>INR-arvo (International Normalised Ratio, INR)<br>Pidentynyt protrombiiniaika (PT)  |
| Immuunijärjestelmä                       | <i>Tuntematon*:</i><br><br><i>Tuntematon*:</i><br><i>Tuntematon*:</i> | Yliherkkyys**, joka on ilmentynyt mm. yksittäisinä spontaanisti raportoituina angioedeema-, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä- (eli DRESS-) sekä keuhkoeosinofiliatapauksina, limakalvoihin ulottuvana rakkulaisena ihottumana sekä suun ja nielun turpoamisen tunteena Anafylaksia**<br>Infuusioreaktioita on todettu seuraavien oirein: takykardia, pihinä, pyreksia, jäykkyys, 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><br><i>Melko harvinainen:</i><br><i>Tuntematon*:</i>   | Huimaus, päänsärky<br>Parestesiat, makuainin häiriö, vapina<br>Perifeerinen neuropatia**  |
| Kuulo ja tasapainoelin                   | <i>Melko harvinainen:</i>   | Kiertohuimaus (vertigo)   |
| Sydän                                    | <i>Melko harvinainen:</i>   | Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit   |
| Verisuonisto                             | <i>Yleinen:</i><br><i>Melko harvinainen:</i>                          | Hypertensio, hypotensio<br>Punastuminen   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <i>Tuntematon*:</i>   | Eosinofiilinen keuhkokuume <sup>1</sup> **, yskä  |
| Ruoansulatuselimistö                     | <i>Yleinen:</i><br><br><i>Melko harvinainen:</i>                      | Maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, turvotus ja pingottuneisuus<br>Dyspepsia, kielitulehdus   |
| Maksa ja sappi                           | <i>Yleinen:</i><br><br><i>Harvinainen:</i>                            | Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset <sup>2</sup> (kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuus)<br>Keltaisuus  |
| Iho ja ihonalainen kudος                 | <i>Yleinen:</i><br><i>Melko harvinainen:</i>                          | Ihottuma, kutina<br>Nokkosihottuma  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            | <i>Yleinen:</i>   | Raajakipu, kohonnut seerumin  |

|   |                           |   |
|---|---------------------------|---|
|   | <i>Melko harvinainen:</i> | kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CK) <sup>2</sup><br>Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihassheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) |
|   | <i>Tuntematon*:</i>       | Rabdomyolyyssi <sup>3</sup> **  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | <i>Melko harvinainen:</i> | Munuaisten toiminnan häiriöt, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus  |
| 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 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 yleisyys on siksi luokiteltu tuntemattomaksi.

\*\* Ks. kohta 4.4.

<sup>1</sup> Samalla kun daptomysiiniin liittyvien eosinofiilisten keuhkokuumetapausten tarkka esiintymistiheys on tuntematon, tähän mennessä spontaaniraporttien raportointitiheys on erittäin alhainen (< 1/10 000).

<sup>2</sup> Joissakin myopatiatapauksissa, joihin liittyi kohonneita CK-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.

<sup>3</sup> 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 rabdomyolyyssia.

Turvallisuustiedot daptomysiiniin annosta 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon on saatu kahdesta terveillä 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 (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 ja sen merkityksettömän liukenemisen.

#### 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 tehon ja ennakoitun bakteerikuoleman kanssa *in vivo* kerta-annoksilla, jotka vastaavat ihmisen annosta 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 bakteremiset potilaat), kun niihin 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*) määrittämät bakteerien kasvun estävän pienimmän lääkepitoisuuden (MIC) raja-arvot ovat herkkä  $\leq 1$  mg/l ja vastustuskykyinen  $> 1$  mg/l.

#### Herkkyys

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

|  |
|--|
| <b>Yleisesti herkkiä lajeja</b>                                |
| <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>                                 |
| <b>Luontaisesti vastustuskykyiset organismit</b>               |
| Gramnegatiiviset organismit                                    |

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevässä kliinisessä tutkimuksessa 36 % daptomysiinillä hoidetuista potilaista täytti tulehdusreaktio-oireyhtymän (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 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 Daptomycin Norameda -valmistetta.

Satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa oli 235 *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavaa potilasta (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 MSSA-infektiota ja 8 MRSA-infektiota. Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastaneiden potilaiden hoidon onnistumisprosentit on kuvattu alla olevassa taulukossa.

| <b>Populaatio</b>                           | <b>Daptomysiini</b> | <b>Vertailuvalmiste</b> | <b>Erot onnistumisprosentissa (95 % luottamusväli)</b> |
|---|---------------------|-------------------------|--|
|   | <b>n/N (%)</b>      | <b>n/N (%)</b>          |  |
| 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.

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 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
- 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 riippuvaisen, 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 tehoanalyysiä.

Yhteenveto toimeksiantajan määrittelemistä kliinisistä tuloksista hoitotulosarvion yhteydessä:

| Kliininen onnistuminen       | Daptomysiini     | Tavanomainen hoito | Ero (%) |
|------------------------------|------------------|--------------------|---------|
|                              | n/N (%)          | n/N (%)            |         |
| 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 kokonaihoitovasteprosentti 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 kokonaihoitovasteesta lähtötilanteen patogeenityypin perusteella (mikrobiologisesti arvioitava populaatio):

| Patogeeni   | Onnistumisprosentti <sup>a</sup> |                  |
|---|----------------------------------|------------------|
|   | 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 %)      |

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Kun daptomysiini annettiin 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon, sen farmakokinetiikka oli myös tällöin suhteessa annokseen käyttöön hyväksytyillä hoitoannoksilla 4–6 mg/kg. Altistuksen (AUC ja C<sub>max</sub>) osoitettiin olevan terveillä vapaaehtoisilla samanlainen 30 minuuttia kestäneen daptomysiinin laskimoinfuusion tai 2 minuuttia kestäneen daptomysiinin laskimoinjektion jälkeen.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että daptomysiini ei imeydy merkittävässä määrin oraalisen annostelun 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 tai istukan hyvin vähäisessä määrin sekä kerta-annoksen jälkeen, että toistuvassa annostelussa.

Daptomysiini sitoutuu palautuvasti (reversiibelisti) ja pitoisuudesta riippumattomasti ihmisen plasman proteiineihin. Terveillä vapaaehtoisilla ja daptomysiinillä hoidetuilla potilailla, heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivät potilaat mukaan lukien, 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 annostelun jälkeen daptomysiinin puhdistuma plasmasta on noin 7–9 ml/h/kg ja sen munuaispuhdistuma on 4–7 ml/h/kg.

Massatase tutkimuksessa, 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

#### *Vanhukset*

Laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun 4 mg/kg daptomysiinikerta-annoksen 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 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 (< 18-vuotiaat)*

Daptomysiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin kolmella pediatrisella potilasryhmällä 4 mg/kg daptomysiinikerta-annoksen jälkeen (2–6-vuotiailla, 7–11-vuotiailla ja 12–17-vuotiailla), joilla oli todettu tai epäilty grampositiivinen infektio. Daptomysiinin farmakokinetiikka oli iältään 12-17-vuotiaille nuorille annetun daptomysiinikerta-annoksen 4 mg/kg jälkeen yleensä samankaltainen kuin terveillä, normaalin munuaistoiminnan omaavilla aikuisilla koehenkilöillä, mutta nuorten  $AUC$ -arvo ja  $C_{max}$ -arvo olivat useimmiten pienempiä. Nuoremmassa ikäryhmässä (2–6-vuotiaat ja 7-11-vuotiaat) kokonaispuhdistuma oli suurempi kuin nuorilla, minkä seurauksena altistumisen aste ( $AUC$  ja  $C_{max}$ ) jäi pienemmäksi ja eliminaation puoliintumisaika lyhyemmäksi kuin nuorilla. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu valmisteen tehoa.

Daptomysiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin erillisessä tutkimuksessa daptomysiinin 8 mg/kg tai 10 mg/kg joko 1 tai 2 tuntia kestävästä kerta-annosinfuusion antamisen jälkeen iältään 2–6-vuotiailla pediatrisilla tutkimuspotilailla, joilla oli todettu tai epäilty grampositiivinen infektio ja jotka saivat normaalia bakteerilääkitystä.

Keskimääräinen altistus ( $AUC_{0-\infty}$ ) oli kerta-annoksen 8 mg/kg jälkeen noin 429  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  ja kerta-annoksen 10 mg/kg jälkeen noin 550  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ , mikä oli samankaltainen altistus kuin aikuisilla vakaassa tilassa annoksen 4 mg/kg annon yhteydessä (495  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ). Daptomysiinin

farmakokinetiikka vaikuttaa olevan lineaarinen tutkituilla annosalueilla. Puoliintumisaika, puhdistuma ja jakautumistilavuus olivat samankaltaiset kummallakin annostuksella.

Daptomysiinin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa pediatriisilla potilailla (1–17-vuotiailla), joilla oli grampositiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Potilaat jaoteltiin 4 ryhmään (ks. kohta 5.1). Daptomysiiniä annettiin laskimoon 5–10 mg/kg 256 lapselle, joista eri ikäryhmistä valituilta 45 lapselta otettiin farmakokineettisiä näytteitä. Useiden annettujen annosten perusteella daptomysiinin  $AUC_{0-tau}$ -arvo oli 12–17-vuotiailla 387  $\mu\text{g}\cdot\text{tunti/ml}$ , 7–11-vuotiailla 438  $\mu\text{g}\cdot\text{tunti/ml}$ , 2–6-vuotiailla 439  $\mu\text{g}\cdot\text{tunti/ml}$  ja 1–<2-vuotiailla 466  $\mu\text{g}\cdot\text{tunti/ml}$ , mikä osoittaa, että painon ja iän suhteen tarkistettu annos sai aikaan samankaltaisen altistumisen daptomysiinille kaikissa ikäryhmissä.

Keskimääräinen  $C_{\text{max}}$  vaihteli välillä 62,4–81,9  $\mu\text{g/ml}$ . Terminaalinen  $t_{1/2}$  vaihteli eri ikäryhmillä välillä 3,8–5,3 tuntia vakaan tilan puhdistuman vaihdellella välillä 13,3–21,5 ml/tunti/kg. Vastaava puhdistuma oli myös korkeampi alemman ikäryhmän potilailla, joka on yhdenmukaista aikaisempien havaintojen kanssa. Näillä annoksilla saavutetut altistustasot ovat yhdenmukaisia aikuisilla saavutettujen altistustasojen kanssa, jotka havaittiin aikuisilla suoritettussa komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota koskeneessa tutkimuksessa.

#### *Liikalihavuus*

Suhteessa normaalipainoisiin ihmisiin daptomysiinin systeeminen altistus AUC-arvona mitattuna oli noin 28 % korkeampi kohtalaisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi 25–40  $\text{kg/m}^2$ ) ja 42 % korkeampi äärimmäisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi > 40  $\text{kg/m}^2$ ). 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 potilaille, joilla oli jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, daptomysiinin kokonaispuhdistuma pieneni ja systeeminen altistus (AUC) lisääntyi, kun munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma) väheni.

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

#### *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 sukupuolen, iän ja painon mukaan kaltaistettuihin vapaaehtoiisiin. Annosta ei tarvitse muuttaa annosteltaessa daptomysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Daptomysiinin farmakokinetiikka ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kliinisesti merkittävän pituisissa tutkimuksissa (14–28 päivää) daptomysiinin annosteluun liittyi vaikeusasteeltaan vähäisestä lievään degeneratiivisia/regeneratiivisia muutoksia rotan ja koiran luustolihasissa. Luustolihasien mikroskooppiset muutokset olivat vähäisiä (kohdistuivat noin 0,05 %:iin lihassäikeistä), ja suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiinifosfokinaasipitoisuuden

suurenemista. Fibroosia tai rabdomyolyysia 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) potilaille, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Koska farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaiset (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. Perifeerisissä hermoissa 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 toksisuuden kohde on erilaistuneiden, spontaanisti supistuvien lihassolujen solukalvo. Solupinnan spesifistä rakenneosaa, johon vaikutus kohdistuu, ei ole tunnistettu. Myös mitokondrioiden määrän vähenemistä tai vaurioitumista havaittiin. Tämän löydöksen rooli ja kokonaismerkitys 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 pienempiä kuin luustolihas 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  $\geq 50$  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 karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty jrsijöillä. Daptomysiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen useissa *in vivo*- ja *in vitro*-geenitoksisuuskokeissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Daptomycin Norameda 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 Kesto aika

24 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys injektio-pullossa on 12 tuntia 25 °C:ssa ja enintään 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 tai 60 minuuttia kestävä n laskimoon annettavan infuusion yhteydessä kokonaissäilytysaika (käyttökuntoon saatettu liuos injektio-pullossa 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 kestävä n laskimoon annettavan injektion yhteydessä käyttökuntoon saatetun liuoksen säilytysaika injektio-pullossa (ks. kohta 6.6) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (tai 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee kuitenkin käyttää välittömästi. Valmiste ei sisällä säilytysainetta eikä bakteriostaattia. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen/laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa 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 (pakkaus koot)

Kertakäyttöisiä, tyyppi n I, kirkkaasta lasista valmistettuja 20 ml:n injektio-pulloja, joissa kumitulppa ja alumiinisuljin sekä harmaa muovinen repäisykansi.

1 injektio-pullon tai 5 injektio-pulloa sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Daptomysiini n voi antaa laskimoon joko 30 tai 60 minuuttia kestävä n infuusiona tai 2 minuuttia kestävä n injektiona (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Infuusioliuoksen valmistus vaatii myös laimennusvaiheen, joka on kuvattu alla olevassa ohjeessa.

Daptomycin Norameda -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestävä n infuusiona laskimoon  
Daptomycin Norameda -infuusion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan saattamalla kylmäkuivattu valmiste käyttökuntoon 7 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Kylmäkuivatun valmisteen liukeneminen kestää noin 15 minuuttia. Täysin käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkasta ja siinä saattaa esiintyä pieniä kuplia tai hieman vaahtoa injektio-pullon seinämien vieressä.

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Daptomycin Norameda -infusion käyttövalmiiksi sekoittamisessa:

Kylmäkuivatun Daptomycin Norameda -valmisteen kaikkien käyttökuntoon saattamiseen liittyvien toimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropeenista 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 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen injisoi 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. Käyttökuntoon saatettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saadetut Daptomycin Norameda -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssä) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G.
6. Käyttökuntoon saatettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella (tyypillinen tilavuus 50 ml).
7. 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 injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
8. Vaihda neula uuteen, laskimoinfuusion antoon tarkoitettuun neulaan.
9. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
10. Käyttökuntoon saatettu, 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 Norameda -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon

Laskimoon annettavan Daptomycin Norameda -injektion käyttökuntoon saattamiseen ei saa käyttää vettä. Daptomycin Norameda -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

Daptomycin Norameda -injektion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan saattamalla kylmäkuivattu valmiste käyttökuntoon 7 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

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

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Daptomycin Norameda -injektion käyttökuntoon saattamisessa:

Kylmäkuivatun Daptomycin Norameda -valmisteen kaikkien käyttökuntoon saattamiseen liittyvien toimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropeenista 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 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä

- käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen injisoi 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. Käyttökuntoon saatettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetut Daptomycin Norameda -liuokset vaihtelevat väritään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
  5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssä) 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, aseta neulankärki injektiopullon sisältämän liuksen aivan pohjalle, kun vedät liuosta 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. Käyttökuntoon saatettu liuos annetaan sen jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Norameda -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

UAB Norameda  
Meistru 8A, LT-02189 Vilna  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34590

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.02.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

En ml innehåller 50 mg daptomycin efter beredning med 7 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.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Daptomycin Norameda är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Vuxna och pediatrika patienter (2 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 patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB) associerat med högersidig infektiös endokardit (RIE) eller komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

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 Norameda 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 administreringsätt 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 avsnitt 4.8 och 5.2).

#### Dosering

##### Vuxna

- cSSTI utan samtidig SAB: Daptomycin Norameda 4 mg/kg administreras en gång per dag i 7-14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt 5.1).

- cSSTI med samtidig SAB: Daptomycin Norameda 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 Norameda 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingens längd ska överensstämma med tillgängliga officiella rekommendationer.

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

#### Nedsatt njurfunktion

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska daptomycin användas till 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 avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosjustering vid nedsatt njurfunktion enligt indikation och kreatininclearance.

| Indikation  | Kreatininclearance | Doseringsrekommendation | Kommentarer    |
|---|--------------------|-------------------------|----------------|
| komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner utan <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteriemi                     | ≥ 30 ml/min        | 4 mg/kg en gång per dag | Se avsnitt 5.1 |
|   | < 30 ml/min        | 4 mg/kg var 48:e timme  | (1, 2)         |
| RIE eller komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner associerad med <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteriemi | ≥ 30 ml/min        | 6 mg/kg en gång per dag | Se avsnitt 5.1 |
|   | < 30 ml/min        | 6 mg/kg var 48:e timme  | (1, 2)         |

(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 (HD) eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD). Daptomycin Norameda ska om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid administrering av Daptomycin Norameda 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 Norameda 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).

### *Pediatrik population (2 till 17 år med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner)*

Nedan visas rekommenderade doseringsregimer för pediatrika patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner baserat på ålder.

| Åldersgrupp   | Doseringsregim          | Behandlingstid    |
|---------------|-------------------------|-------------------|
| 12 till 17 år | 5 mg/kg en gång per dag | Upp till 14 dagar |
| 7 till 11 år  | 7 mg/kg en gång per dag |                   |
| 2 till 6 år   | 9 mg/kg en gång per dag |                   |

Daptomycin Norameda administreras intravenöst i 0,9 % natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Daptomycin Norameda ska inte ges 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).

Daptomycin Norameda ska inte ges till barn under ett år 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).

Säkerheten och effekten av daptomycin hos barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* eller *Staphylococcus aureus*-bakteriemi associerat med högersidig infektiös endokardit (RIE) eller komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner har inte fastställts. Inga rekommendationer om dosering kan ges baserat på tillgänglig information som beskrivs i punkt 5.2.

#### Administreringssätt

Hos vuxna ges Daptomycin Norameda 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 Norameda som intravenös infusion administrerad under en 30-minutersperiod (se avsnitt 6.6). Hos pediatrika patienter i åldern 2 till 6 år ges Daptomycin Norameda 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 Norameda 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 Norameda. Om en allergisk reaktion mot Daptomycin Norameda inträffar, avbryt användningen och sätt in lämplig behandling.

#### Pneumoni

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

#### Högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av daptomycin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 patienter (se Klinisk effekt och säkerhet i avsnitt 5.1).

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 ska 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 läkemedel kan främja överväxt av icke-känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

#### *Clostridioides difficile*-associerad diarré

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

#### Interaktion av läkemedel med laborietest

Skenbar förlängning av protrombintiden (PT) och ökning av internationell normaliserad kvot (INR) har observerats då vissa rekombinanta tromboplastin-reagenser använts vid analysen (se 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 rhabdomyolys har rapporterats under behandling med daptomycin (se avsnitt 4.5, 4.8 och 5.3). I kliniska studier inträffade märkbara ökningar av CK i plasma till > 5 x övre normalgränsutan 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 ska 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 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 reduktashämmare, 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 Norameda ska 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, -ömhets, -svaghet eller -kramp. Behandlingen med Daptomycin Norameda ska sättas ut vid

oförklarliga muskelsymtom och 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 Norameda ska undersökas och det ska övervägas om behandlingen med daptomycin ska sättas ut (se avsnitt 4.8 och 5.3).

#### Pediatrisk population

Daptomycin ska inte ges till barn under ett år 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. 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 Norameda. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får Daptomycin Norameda ska snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t.ex. bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra läkemedel). Daptomycin Norameda ska avbrytas omedelbart och behandling med systemiska steroider ska 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 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 Norameda ska därför användas till dessa patienter endast om den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken.

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

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

#### Obesitet

Hos överviktiga med BMI (Body Mass Index) > 40 kg/m<sup>2</sup> men med kreatininclearance > 70 ml/min var AUC<sub>0-∞</sub> 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).

### **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 Noramedia och tobramycin ska 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 Noramedia och warfarin ska blodkoaguleringen monitoreras under de första dagarna efter att behandlingen med Daptomycin Noramedia påbörjats.

Erfarenhet är begränsad beträffande samtidig administrering av daptomycin med andra läkemedel som kan utlösa myopati (t.ex. HMG-reduktashämmare). Märkbar förhöjning av CK och fall av rabdomyolys har dock inträffat hos vissa patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel samtidigt med daptomycin. Det rekommenderas att andra läkemedel associerade med myopati om möjligt avbryts tillfälligt under behandlingen med Daptomycin Noramedia 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 Noramedia 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 Noramedia 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 Noramedia 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 med avseende på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På basis av rapporterade biverkningar av läkemedlet betraktas det som osannolikt att daptomycin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier behandlades 2 011 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. Biverkningar (vilka ansvariga 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 fosfat (ALP)), hudutslag, pruritus, smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinase (CK) i serum, reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni.

Mindre frekvent rapporterade, men mer allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner, eosinofil pneumoni, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem och rhabdomyolys.

##### 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); 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>              | Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion  |
|                               | <i>Mindre vanliga:</i>       | Fungemi  |
|                               | <i>Ingen känd frekvens*:</i> | <i>Clostridioides difficile</i> -associerad diarré **  |
| Blodet och lymfsystemet       | <i>Vanliga:</i>              | Anemi  |
|                               | <i>Mindre vanliga:</i>       | Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR)   |
|                               | <i>Sällsynta:</i>            | Förlängd protrombintid (PT)  |
| Immunsystemet                 | <i>Ingen känd frekvens*:</i> | Överkänslighet** som yttrat sig bl.a. som enstaka spontana rapporter av angioödem, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), pulmonär |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | <i>Ingen känd frekvens*:</i><br><i>Ingen känd frekvens*:</i>                      | eosinofili, bullöst utslag i slemhinnor och känsla av orofaryngeal svullnad.<br>Anafylaxi**<br><br>Infusionsreaktioner omfattande följande symtom:<br>takykardi, väsande andning, pyrexia, rigor, systemisk rodnad, vertigo, synkope och metallsmak |
| Metabolism och nutrition                                    | <i>Mindre vanliga:</i>  | Minskad aptit, hyperglykemi, rubbningar i elektrolytbalansen  |
| Psykiska störningar   | <i>Vanliga:</i>   | Ångest, sömnlöshet  |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | <i>Vanliga:</i><br><i>Mindre vanliga:</i><br><i>Ingen känd frekvens*:</i>         | Yrsel, huvudvärk<br>Parestesi, smakrubbningar, tremor<br><br>Perifer neuropati**  |
| Öron och balansorgan  | <i>Mindre vanliga:</i>  | Vertigo   |
| Hjärtat   | <i>Mindre vanliga:</i>  | Supraventrikulär takykardi, extrasystole  |
| Blodkärl  | <i>Vanliga:</i><br><i>Mindre vanliga:</i>   | Hypertension, hypotension<br>Rodnad   |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | <i>Ingen känd frekvens*:</i>  | Eosinofil pneumoni <sup>1</sup> ** <sup>2</sup> , hosta   |
| Magtarmkanalen  | <i>Vanliga:</i><br><br><i>Mindre vanliga:</i>                                     | Gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad<br>Dyspepsi, glossit  |
| Lever och gallvägar   | <i>Vanliga:</i><br><br><i>Sällsynta:</i>  | Onormala leverfunktionstester <sup>2</sup> (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfat (ALP))<br>Gulsot  |
| Hud och subkutan vävnad                                     | <i>Vanliga:</i><br><i>Mindre vanliga:</i>   | Hudutslag, pruritus<br>Urticaria  |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | <i>Vanliga:</i><br><br><i>Mindre vanliga:</i><br><br><i>Ingen känd frekvens*:</i> | Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinase (CK) <sup>2</sup> i serum<br>Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, atralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum<br>Rabdomyolys <sup>3</sup> **                             |
| Njurar och urinvägar  | <i>Mindre vanliga:</i>  | Njurfunktionsstörningar, inklusive njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin i serum  |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | <i>Mindre vanliga:</i>  | Vaginit   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | <i>Vanliga:</i><br><i>Mindre vanliga:</i>   | Reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni<br>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.

<sup>1</sup> Den exakta incidensen av eosinofil pneumoni associerad med daptomycin är okänd, då rapporteringsfrekvensen av spontana rapporter idag är mycket låg (< 1/10 000).

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 friska frivilliga. Dessa studieresultat visar att bägge administreringssätten 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](http://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.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt 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 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* och *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  $\leq 1$  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.

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

I två kliniska studier 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 svåra bölder. Dessa begränsningar hos den behandlade patientpopulationen ska beaktas när beslut fattas om Daptomycin Norameda ska användas.

I en randomiserad, kontrollerad öppen studie på 235 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 MSSA och 8 med MRSA. Frekvensen lyckade behandlingar för patienter med RIE presenteras i tabellen nedan.

| <b>Population</b>                   | <b>Daptomycin</b> | <b>Jämförelseprodukt</b> | <b>Skillnad i lyckad behandling</b> |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------------|
|                                     | <b>n/N (%)</b>    | <b>n/N (%)</b>           | <b>Frekvens (95 % KI)</b>           |
| 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-stafylokockpenicillin. 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.

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 indelades 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;
- 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 sponsordefinierat utfall vid tillfället för klinisk bedömning (TOC):

| Kliniskt lyckad behandling            | Daptomycin       | Jämförelseprodukt | % skillnad |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|------------|
|                                       | n/N (%)          | n/N (%)           |            |
| ITT (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 utvärderingsbara             | 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 allmänna patogener.

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

| Patogen | Total frekvens lyckade behandlingar <sup>a</sup> |
|---------|--|
|---------|--|

|  | n/N (%)      |                   |
|--|--------------|-------------------|
|  | Daptomycin   | Jämförelseprodukt |
| Meticillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)   | 68/69 (99 %) | 28/29 (97 %)      |
| Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 63/66 (96 %) | 34/34 (100 %)     |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                            | 17/18 (94 %) | 5/5 (100 %)       |

<sup>a</sup> Patienter som uppnått klinisk lyckad behandling (kliniskt svar ”utläkt” eller ”förbättrad”) och mikrobiologisk lyckad behandling (patogen-nivårespons ”eradikererad” eller ”förmodat eradikerad”) är klassificerade som sammantaget lyckade behandlingar.

## 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 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<sub>max</sub>) kunde visas hos friska frivilliga 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 vuxna friska frivilliga 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 friska frivilliga och 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 cytokrom 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 <sup>14</sup>C-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 njureclearance 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 ( $\geq 75$  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 (<18 år)*

Farmakokinetiken för daptomycin utvärderades hos tre pediatrika patientgrupper efter administrering av en engångsdos på 4 mg/kg daptomycin (i åldrarna 2 till 6 år, 7-11 år och 12-17 år) med en diagnostiserad eller misstänkt grampositiv infektion. Farmakokinetiken för daptomycin var efter administrering av en engångsdos på 4 mg/kg hos ungdomar i åldern 12 till 17 år likvärdig den för friska vuxna deltagare med normal njurfunktion, men AUC och  $C_{max}$  var oftast lägre hos ungdomar. Hos yngre åldersgrupper (i åldrarna 2 till 6 år och 7-11 år) var totalclearance högre än hos ungdomar, vilket resulterade i lägre exponeringsfrekvens (AUC och  $C_{max}$ ) och kortare halveringstid än hos ungdomar. I denna studie bedömdes inte läkemedlets effekt.

Farmakokinetiken för daptomycin undersöktes i en separat studie efter administrering av en engångsdos som infusion på 8 mg/kg eller 10 mg/kg daptomycin på antingen 1 eller 2 timmar hos barn i åldern 2 till 6 år som hade diagnostiserad eller misstänkt grampositiv infektion och fått normalt antibakteriellt läkemedel.

Den genomsnittliga exponeringen ( $AUC_{0-\infty}$ ) var ungefär 429  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  efter en engångsdos på 8 mg/kg och cirka 550  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  efter en engångsdos på 10 mg/kg, vilket liknade exponeringen för vuxna i stabilt tillstånd i samband med administrering av 4 mg/kg (495  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ ). Farmakokinetiken för daptomycin förefaller vara linjär i de studerade doserna. Halveringstid, clearance och distributionsvolym var likartade vid båda doser.

En fas 4-studie 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. Patienterna indelades i 4 grupper (se avsnitt 5.1). Daptomycin administrerades intravenöst 5-10 mg/kg hos 256 barn, varav farmakokinetiska prover togs från 45 barn i olika åldersgrupper. Baserat på flera givna doser var  $AUC_{0-\tau}$  för daptomycin 387  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  hos 12-17 åringar, 438  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  hos 7-11 åringar, 439  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  hos 2-6 åringar och 466  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  hos 1 <2 åringar, vilket indikerar att den reviderade dosen för vikt och ålder resulterade i liknande exponering för daptomycin i alla åldersgrupper.

Medelvärde för genomsnittligt  $C_{max}$  varierade mellan 62,481,9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Den terminala halveringstiden varierade i olika åldersgrupper från 3,8 till 5,3 timmar medan clearance vid steady state varierade från 13,3 till 21,5 ml/timme/kg. Liknande clearance var också högre hos patienter i den lägre åldersgruppen, vilket överensstämmer med tidigare fynd. Exponeringsnivåer som uppnås vid dessa doser överensstämmer med de exponeringsnivåer som uppnått hos vuxna som observerats i en studie av komplicerad hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI) hos vuxna.

### *Obesitet*

I jämförelse med normalviktiga personer var systemisk exponering för daptomycin, uppmätt som AUC, ca 28 % högre hos måttligt överviktiga personer (BMI 25-40  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) och 42 % högre hos mycket överviktiga personer (BMI > 40  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). 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 på 4 mg/kg eller 6 mg/kg intravenöst under en 30 minuter lång period, till patienter med olika grad av nedsatt njurfunktion, minskade totalclearance 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 på 6 mg/kg till patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulans peritonealdialys (CAPD) 2 gånger högre än den observerad hos patienter med normal njurfunktion och som erhöll samma dos. På den andra dagen efter administrering av en dos på 6 mg/kg till patienter som genomgår hemodialys eller CAPD var AUC för daptomycin ungefär 1,3 gånger högre än den observerad efter en andra dos på 6 mg/kg till patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas därför att patienter som genomgår hemodialys eller CAPD får daptomycin en gång var 48:e timme i dos rekommenderad för den typ av infektion som behandlas (se avsnitt 4.2).

### *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 associerades med minimala till lindriga degenerativa/regenerativa förändringar i skelettmuskulatur hos råttor och hund vid kliniskt långvarigt signifikanta studier (14-28 dagar). 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 administreringssätten 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 muskelstelhet och försämrad funktion i extremiteterna, vilket resulterade i minskad kroppsvikt och nedsatt allmäntillstånd vid doser  $\geq 50$  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 dräktigt rått (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 Norameda 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**

24 månader.

Efter beredning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för den beredda lösningen i injektionsflaskan har visats i 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 en 30 eller 60 minuter lång intravenös infusion ska den totala förvaringstiden (beredd 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 beredd 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 ska läkemedlet användas omedelbart. Läkemedlet innehåller inga konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering på användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte beredning/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning samt efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med gummipropp och aluminiumkapsyl med grått 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

Daptomycin kan administreras intravenöst som en infusion under 30 eller 60 minuter eller som en injektion under 2 minuter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

### Daptomycin Norameda som en 30 eller 60 minuter lång intravenös infusion

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

Den frystorkade produkten tar cirka 15 minuter att lösa upp. Den beredda produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

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

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 injektionsflaskan försiktigt några minuter tills en klar beredd lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den beredda lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar innan användning. Beredda lösningar med Daptomycin Norameda kan variera i färg från svagt gul till ljust brun.
5. Avlägsna långsamt den beredda vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Den beredda lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (normal volym 50 ml).
7. 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.
8. Byt till en ny nål, som är avsedd för intravenös infusion.
9. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
10. Den beredda 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: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin och lidokain.

### Daptomycin Norameda som en 2 minuter lång intravenös injektion

Använd inte vatten för beredning av Daptomycin Norameda för intravenös injektion. Daptomycin Norameda ska enbart beredas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

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

Den frystorkade produkten tar cirka 15 minuter att lösa upp. Den beredda produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

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

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 beredd lösning erhålls. För att undvika skumning av produkten ska flaskan inte skakas kraftigt.
4. Före användning ska den beredda lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Beredda lösningar med Daptomycin Norameda kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
5. Avlägsna långsamt den beredda 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, som är avsedd för intravenös injektion.
8. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
9. Den beredda lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Injektionsflaskor med Daptomycin Norameda är endast avsedda för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UAB Norameda  
Meistrų 8A, LT-02189 Vilna  
Litauen

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34590

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23.11.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.02.2022