

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 500 mg daptomysiiniä.

Yksi millilitra sisältää 50 mg daptomysiiniä, kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 10 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 farmakokinetikassa tai turvallisuusprofiilissa ei kuitenkaan havaittu, kun tuloksia verrattiin samansuuruisilla, 30 minuutin infuusiona annetuilla annoksilla saatuihin tuloksiin (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.2).

## Annostus

### Aikuiset

- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman samanaikaista *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa: Daptomycin 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 hemodialyysiiä (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysiiä (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.

Kreatiini-fosfokinaasiarvo (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 kestävästä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6) tai 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

Pediatrisille potilaille (7–17-vuotiaat) Daptomycin Norameda annetaan 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6). Pediatrisille potilaille (2–6-vuotiaat) Daptomycin Norameda annetaan 60 minuuttia kestävästä 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 varoitukset**

#### 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/yliherkkyysoireet

Anafylaktisia/yliherkkyysoireita 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 keuhkokuumeeseen 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 riittävää 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 liittyy bakteremia. Joissakin tapauksissa hoidon epäonnistumiseen on liittynyt taudinaiheuttajien heikentynyttä herkkyyttä tai suoranaista resistenssiä daptomysiinille (ks. kohta 5.1).

### Vastustuskykyiset mikro-organismit

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

### Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

*Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvää ripulia (*Clostridium difficile* -associated diarrhoea, CDAD) on raportoitu daptomysiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos CDAD:tä epäillään tai se todetaan, 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 tromboplastiineja (ks. myös kohta 4.5).

### Kreatiiniinifosfokinaasi ja myopatia

Daptomysiinihoidon aikana on raportoitu lihassärkyyn ja/tai -heikkouteen sekä myosiittiin, myoglobinemian ja rhabdomyolysiin liittyen kohonneita plasman kreatiiniinifosfokinaasi- (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 myopatariski on suurempi. Esimerkiksi minkä tahansa asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiiniinipuhdistuma < 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 pediatrisille 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 keuhkoinfiltraatteja. 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 myopatiariskiä (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) normaalipainoisiin verrokkeihin verrattuna. Koska daptomysiinin turvallisuudesta ja tehosta erittäin ylipainoisilla ihmisillä on rajallisesti tietoa, varovaisuutta suositellaan. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole mitään viitteitä siitä, että annosta olisi syytä pienentää (ks. kohta 5.2).

### **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 munuaisvaikutusten takia. Siitä syystä varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa daptomysiiniä samanaikaisesti jonkun muun lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään heikentävän munuaissuodatusta.

Markkinoille tulon jälkeisen valvonnan aikana on raportoitu daptomysiinin ja joissakin 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 laboratorioskokeeseen. 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

Eräässä 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 yleisyysluokassa 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> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, <i>Candida</i> -infektio Fungemia <i>Clostridium difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**
Veri ja imukudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Harvinainen:</i>	Anemia Trombosytemia, eosinofilia, kohonnut INR-arvo (International Normalised Ratio, INR) Pidentynyt protrombiiniaika (PT)
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*:</i>  <i>Tuntematon*:</i> <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** Infuusioreaktioita on todettu seuraavin oirein: takykardia, pihinä, pyreksia, jäykkyys, kokovartalopunoitus, kiertohuimaus (vertigo), pyörrytys ja metallinen maku suussa
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<i>Melko harvinainen:</i>	Ruokahalun väheneminen, hyperglykemia, elektrolyyttitasapainon häiriöt
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i>	Ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Huimaus, päänsärky Parestesiat, makuaistin häiriö, vapina Perifeerinen neuropatia**
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen:</i>	Kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	<i>Melko harvinainen:</i>	Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hypotensio Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon*:</i>	Eosinofiilinen keuhkokuume***, yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i>  <i>Melko harvinainen:</i>	Maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, turvotus ja pingottuneisuus Dyspepsia, kielitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i>  <i>Harvinainen:</i>	Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset <sup>2</sup> (kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuus) Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Ihottuma, kutina Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i>	Raajakipu, kohonnut seerumin



	<i>Melko harvinainen:</i>	kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CK) <sup>2</sup> Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihasheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH)
	<i>Tuntematon*:</i>	Rabdomyolyyysi <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>	Väsymys, 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 klinisiä tietoja arvioinnin pohjaksi, oli sellaisia, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt jo ennestään, tai sellaisia, jotka saivat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan rabdomyolyyysiä.

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 siedettävyysominaisuudet 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. Terveystieteiden 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<sub>max</sub>/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.

#### *Herkyys*

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 määritelyihin 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 riippuvaisten, laskimoon annettavien daptomysiiniannosten tehon arviointi tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Tärkein tehon päätetapahtuma oli toimeksiantajan määrittelemä ja sokkoutetun päätutkijan määrittämä kliininen tulos hoitotulosarvion yhteydessä.

Tutkimuksessa hoitoa sai yhteensä 389 tutkittavaa, mukaan lukien 256 daptomysiiniä saanutta tutkittavaa ja 133 tavanomaista hoitoa saanutta tutkittavaa. Daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneiden hoitoryhmien kaikkien populaatioiden kliiniset onnistumisprosentit olivat vertailukelpoisia, mikä tukee ITT (Intent to treat) -populaation ensisijaista 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 kokonaishoitovasteprosentti oli samaa luokkaa daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneissa hoitoryhmissä, kun infektion aiheuttaja oli MRSA, MSSA tai *Streptococcus pyogenes* (ks. taulukko jäljempänä; mikrobiologisesti arvioitava populaatio). Kummassakin hoitoryhmässä vasteprocentit olivat > 94 % kaikkien näiden yleisten patogeenien aiheuttamien infektioiden hoidossa.

Yhteenveto kokonaishoitovasteesta lähtötilanteen patogeenityypin perusteella (mikrobiologisesti arvioitava populaatio):

Patogeeni	Onnistumisprosentti <sup>a</sup>	
	n/N (%)	
	Daptomysiini	Vertailuvalmiste
Metisilliinille herkkä <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

<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 Farmakokineetiikka

Daptomysiinin farmakokineetiikka 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 farmakokineetiikka 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 indusoi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

Plasman radioaktiivisuus oli terveille aikuisille annetun <sup>14</sup>C-daptomysiini-infuusion jälkeen samankaltainen kuin mikrobiologisessa määrittämissä 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.

Massatasetutkimuksessa, 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<sub>0-∞</sub>-arvo noin 58 % suurempi iäkkäillä tutkimuspotilailla (> 75-vuotiailla) verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä (18–30-vuotiailla). Huippupitoisuudessa (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>-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<sub>max</sub>) 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<sub>0-∞</sub>) oli kerta-annoksen 8 mg/kg jälkeen noin 429 µg\*hr/ml ja kerta-annoksen 10 mg/kg jälkeen noin 550 µg\*hr/ml, mikä oli samankaltainen altistus kuin aikuisilla vakaassa tilassa annoksen 4 mg/kg annosyhteydessä (495 µg\*hr/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 farmakokinetiikkaa 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 luustolihaksissa. Luustolihasten mikroskooppiset muutokset olivat vähäisiä (kohdistuivat noin 0,05 % :iin lihassäikeistä), ja suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suurenemista. Fibroosia tai rabdomyolyyasia ei havaittu. Kaikki lihasvaikutukset, myös mikroskooppiset muutokset, korjaantuivat täysin tutkimuksen kestosta riippuen 1–3 kuukauden

kuluessa annon lopettamisesta. Sileässä lihaksessa ja sydänlihaksessa ei havaittu toiminnallisia eikä patologisia muutoksia.

Pienin havaittava (LOEL) rotille ja koirille myopatiaa aiheuttava pitoisuus oli 0,8–2,3-kertainen ihmisen terapeutiseen pitoisuuteen nähden käytettäessä annosta 6 mg/kg (30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) potilaille, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Koska farmakokineettiset ominaisuudet ovat 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 lihastoksisuutta 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 luustolihasvaurioiden liittyvät annokset.

Daptomysiini aiheutti vastasyntyneillä koirilla ilmeisiä klinisiä 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 klinisiä 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 tiimeillä rotilla (ks. kohta 5.2). Daptomysiinin erittymistä imettävien eläinten maitoon ei ole tutkittu.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty jyrssiöillä. 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 kestävän 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 kestävän 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).

Mikrobiologisesti 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 aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Käyttökuntoon saatetun tai käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kertakäyttöisiä, tyyppin 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 hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Daptomysiini voi antaa laskimoon joko 30 tai 60 minuuttia kestävänä infuusiona tai 2 minuuttia kestävänä 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 kestävänä infuusiona laskimoon  
Daptomycin Norameda -infuusion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan saattamalla kylmäkuivattu valmiste käyttökuntoon 10 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 -infuusion 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 10 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 injektiopullon 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 liuennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saadetut Daptomycin Norameda -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankehertävästä 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 käännettynä injektiopullon. 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 kestäväna 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 kestäväna 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 10 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 10 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 injektiopullon 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 saatetut Daptomycin Norameda -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankehertävästä 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 liuoksen aivan pohjalle, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetyistä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
  7. Vaihda neula uuteen, laskimoinjektion antoon tarkoitettuun neulaan.
  8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
  9. 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  
Meistrų 8A, LT-02189 Vilna  
Liettua

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

34591

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.8.2018