

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Yhdessä millilitrassa on 50 mg daptomysiiniä, kun tuote on liuotettu 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.

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

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

Yhdessä millilitrassa on 50 mg daptomysiiniä, kun tuote on liuotettu 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Aikuisten ja pediatristen (2–17-vuotiaiden) potilaiden komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.
- Aikuispotilaiden *Staphylococcus aureus*-peräinen oikeapuoleinen 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 komplisoituneeseen iho- ja pehmytkudosinfektioon tai oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin.

Daptomysiini tehoaa vain gram-positiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joissa epäillään gram-negatiivisia ja/tai tietyn tyyppisiä anaerobisia bakteereja, Daptomycin Stada -valmistetta 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 tutkittavilla. 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: daptomysiini 4 g/kg annostellaan kerran vuorokaudessa 7–14 vuorokauden ajan tai kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 5.1).
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, joihin liittyy samanaikainen *Staphylococcus aureus* -bakteremia: daptomysiini 6 mg/kg annostellaan kerran 24 tunnissa. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso annossuositukset jäljempänä. Hoidon keston pidentäminen yli 14 vuorokauden saattaa olla tarpeen, jos yksittäisellä potilaalla havaitaan komplikaatioiden riski.
- Tiedossa oleva tai epäilty *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti: daptomysiini 6 mg/kg annostellaan kerran 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso annossuositukset jäljempänä. Hoidon keston tulee olla saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukainen.

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta.

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi (katso alla oleva taulukko ja alaviitteet) daptomysiinia tulee käyttää minkä tahansa asteen heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) vain, kun odotettavissa olevan kliinisen hyödyn katsotaan olevan mahdollista riskiä suurempi. Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja kreatiinifosfokinaasiarvoa (CPK) tulee seurata tarkoin kaikilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on jonkinasteisesti heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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	≥ 30 ml/min	6 mg/kg kerran vuorokaudessa	Ks. kohta 5.1

<i>S. aureus</i> -bakteremia			
	< 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 tutkittavista kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin ja PK-mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysiä (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysiä (CAPD) saaville potilaille. Daptomysiini tulee annostella mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Suositusannoksia tulee käyttää iäkkäillä, vaikeasti heikentyntä munuaisten toimintaa sairastavia iäkkäitä 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 v.	5 mg/kg kerran vuorokaudessa	Enintään 14 vuorokautta
7–11 v.	7 mg/kg kerran vuorokaudessa	
2–6 v.	9 mg/kg kerran vuorokaudessa	

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

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

Daptomysiiniä 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).

Daptomycin Stada -valmisteen 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. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Aikuisille Daptomycin Stada -valmistetta annetaan 30 minuuttia kestäväenä, laskimonsisäisenä infuusiona (ks. kohta 6.6) tai 2 minuuttia kestäväenä, laskimonsisäisenä injektiona (ks. kohta 6.6).

Pediatrisille potilaille (7–17-vuotiaat) Daptomycin Stada -valmistetta annetaan 30 minuuttia kestäväenä, laskimonsisäisenä infuusiona (ks. kohta 6.6). Pediatrisille potilaille (2–6-vuotiaat)

Daptomycin Stada -valmistetta annetaan 60 minuuttia kestäväenä, laskimonsisäisenä infuusiona (ks. kohta 6.6).

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Anafylaksia/yliherkkyysreaktiot

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

Keuhkokuume

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

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

Vastustuskykyiset mikro-organismit

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

Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

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

Lääkkeen interaktiot laboratoriotestien kanssa

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

Kreatiini-fosfokinaasi ja myopatia

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

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

Perifeerinen neuropatia

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

Pediatriset potilaat

Alle 1-vuotiaille 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 hypoksisen hengitysvajeen kera, 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 daptomysiinihoidon yhteydessä kehittyi edellä kuvattuja kaltaisia merkkejä ja oireita, olisi välittömästi tehtävä lääkärintarkastus muiden mahdollisten syiden poissulkemiseksi (kuten bakteeritulehdukset, sienitulehdukset, loiset, muut lääkevalmisteet). Selvitykseen on tarvittaessa kuuluttava keuhkokuuhtelu. Daptomysiinihoito on heti keskeytettävä ja tilanteen hoito systeemisillä steroideilla tulisi aloittaa tarpeen mukaan.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on raportoitu daptomysiinihoidon aikana. Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta 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. Daptomysiinia tulee käyttää vain potilailla, joilla katsotaan, että odotettavissa oleva kliininen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

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

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

Liikalihavuus

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Tiedot daptomysiinin samanaikaisesta annostelusta muiden mahdollisesti myopatiaa laukaisevien lääkevalmisteiden (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjien) kanssa ovat puutteelliset. Huomattavasti kohonneita CPK-tasoja sekä rbdomyolyyysiä 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 daptomysiinihoidon aikana, elleivät samanaikaisen lääkityksen edut ole riskiä suuremmat. Jos samanaikaista lääkitystä ei voida välttää, CPK-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 kumulatiivisten munuaisvaikutusten takia. Siitä syystä varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa daptomysiinia samanaikaisesti jonkun muun lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään heikentävän munuaissuodatusta.

Markkinoille tulon jälkeisen valvonnan aikana on raportoitu daptomysiinin ja joissakin PT/INR-kokeissa käytettyjen erityisten reagenssien välillä tapahtuneesta häirinnästä. Tämä häirintä johti väärään protrombiiniajan pitenemiseen ja nosti INR-arvoa. Jos daptomysiinia 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).

Daptomysiinia 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 daptomysiinia annettiin laskimonsisäisesti 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 daptomysiinia 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 daptomysiini ei otaksuta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Daptomysiinia on annettu kliinisissä tutkimuksissa 2 011 tutkittavalle. Näissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen 4 mg/kg sai 1 221 tutkittavaa, joista 1 108 oli potilaita ja 113 terveitä vapaaehtoisia tutkittavia. Vuorokausiannoksen 6 mg/kg sai 460 tutkittavaa, joista 304 oli potilaita ja 156 oli terveitä vapaaehtoisia tutkittavaa. Haittavaikutusten esiintyvyys (tutkijan mielestä mahdollisesti, todennäköisesti tai ehdottomasti lääkevalmisteesta johtuva) on raportoitu samankaltaisena sekä daptomysiinilla että vertailuhoidoilla.

Kaikista 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 (ALP) arvot), ihottuma, kutina, raajakivut, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CPK), reaktiot infuusiokohdassa, pyreksia, heikkous.

Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat olleet yliherkkyysoireet, eosinofiilinen keuhkokuume, lääkeihottuma eosinofilian ja systeemisten oireiden kera (DRESS), angioedeema ja rabdomyolyysi.

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleinen</i>	Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, <i>Candida</i> -infektio
	<i>Melko harvinainen</i>	Fungemia
	<i>Tuntematon*</i>	<i>Clostridium difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**
Veri ja imukudos	<i>Yleinen</i>	Anemia
	<i>Melko harvinainen</i>	Trombosytomia, eosinofilia, kohonnut INR-arvo (International Normalised Ratio, INR)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	<i>Harvinainen</i>	Pidentynyt protrombiiniaika (PT)
	<i>Tuntematon*</i>	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*</i>	Yliherkkyys**, joka on ilmentynyt mm. yksittäisinä spontaanisti raportoituna angioedeema-, eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa ilmenevinä lääkeihottuma- (eli DRESS-) sekä keuhkoeosinofiliatapauksina, limakalvoihin ulottuvana rakkulaisena ihottumana sekä suun ja nielun turpoamisen tunteena
	<i>Tuntematon*</i>	Anafylaksia**
	<i>Tuntematon*</i>	Infuusioreaktioita on todettu seuraavin 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>	Huimaus, päänsärky
	<i>Melko harvinainen</i>	Parestesia, makuaistin häiriö, vapina
	<i>Tuntematon*</i>	Perifeerinen neuropatia**
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen</i>	Kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	<i>Melko harvinainen</i>	Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Verisuonisto	<i>Yleinen</i>	Hypertensio, hypotension
	<i>Melko harvinainen</i>	Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon*</i>	Eosinofiilinen keuhkokuume ^{1**} , yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i>	Maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat,

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
		turvotus ja pingottuneisuus
	<i>Melko harvinainen</i>	Dyspepsia, kielitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen</i>	Poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset ² (kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuus)
	<i>Harvinainen</i>	Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudus	<i>Yleinen</i>	Ihottuma, kutina
	<i>Melko harvinainen</i>	Nokkosihottuma
	<i>Tuntematon*</i>	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen</i>	Raajakipu, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CPK) ²
	<i>Melko harvinainen</i>	Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihassheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut seerumin laktaattihydrogenaasipitoisuus (LDH)
	<i>Tuntematon*</i>	Rabdomyolyyssi ^{3**}
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen</i>	Heikentynyt munuaisten toiminta, munuaisten toiminnan loppuminen ja munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, 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.

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

- ² Joissakin myopatiatapauksissa, joihin liittyi kohonneita CPK-arvoja ja lihasoireita, myös potilaiden transaminaasiarvot olivat koholla. Transaminaasien kohoamiset liittyivät todennäköisesti luustolihasvaikutuksiin. Suurin osa kohonneista transaminaaseista oli 1–3 asteen toksisuutta, joka hävisi hoidon päätyttyä.
- ³ Noin 50 % potilaista, joista oli olemassa kliinisiä tietoja arvioinnin pohjaksi, oli sellaisia, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt jo ennestään, tai sellaisia, jotka saivat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan rabdomyolyyysiä.

Turvallisuustiedot daptomysiinin annosta 2 minuuttia kestävästä laskimonsisäisenä injektiona on saatu kahdesta terveillä vapaaehtoisilla tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta. Näiden tutkimusten perusteella daptomysiinin kummankin antotavan (2 minuuttia kestävästä laskimonsisäisen injektion ja 30 minuuttia kestävästä laskimonsisäisen infuusion) 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välinen suhde

Daptomysiinilla on nopea pitoisuudesta riippuvainen bakterisidinen vaikutus gram-positiivisiin organismeihin *in vitro* sekä eläinmalleissa *in vivo*. Eläinmalleissa AUC/MIC ja C_{max}/MIC korreloivat tehokkuuden ja ennakoitun bakteerikuoleman kanssa *in vivo* kerta-annoksilla, jotka vastaavat 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) joihin on liittynyt taudinaiheuttajien daptomysiiniherkkyyden heikentymistä tai selvää resistenssiä hoidon aikana.

Daptomysiiniresistenssin mekanismeja (mekanismeja) ei täysin tunneta.

Raja-arvot

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

Herkkyys

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Eräässä satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa oli 235 *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavaa 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-infektioita ja 8 MRSA-infektioita. Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastaneiden potilaiden hoidon onnistumisprosentit on kuvattu alla olevassa taulukossa.

Populaatio	Daptomysiini	Vertailuvalmiste	Erot onnistumisprosentteissa
	n/N (%)	n/N (%)	(95 % CI)
ITT (intention to treat) Populaatio			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)

PP (per protocol) Populaatio			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Hoidon epäonnistuminen pitkittyneiden tai uusiutuneiden *Staphylococcus aureus* -infektioiden vuoksi todettiin 19/120 daptomysiinihoitoa saaneesta (15,8 %), 9/53 vankomysiinihoitoa saaneesta (16,7 %) ja 2/62 stafylokokki-infektion hoitoon tarkoitettua puolisynteettistä penisilliinihoitoa saaneesta (3,2 %) potilaasta. Näistä epäonnistumisista kuudella daptomysiinihoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä vankomysiinihoitoa saaneella potilaalla *Stafylococcus 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 gram-positiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Potilaat jaoteltiin vaiheittain tarkasti määriteltyihin ikäryhmiin, ja heille annettiin iästä riippuvaisia annoksia kerran vuorokaudessa enintään 14 päivän ajan seuraavasti:

- Ikäryhmä 1 (n = 113): 12–17-vuotiaat, jotka saivat daptomysiinia 5 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 2 (n = 113): 7–11-vuotiaat, jotka saivat daptomysiinia 7 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 3 (n = 125): 2–6-vuotiaat, jotka saivat daptomysiinia 9 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 4 (n = 45): 1–< 2-vuotiaat, jotka saivat daptomysiinia 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 daptomysiinia saanutta tutkittavaa ja 133 tavanomaista hoitoa saanutta tutkittavaa. Daptomysiinia ja tavanomaista hoitoa saaneiden hoitoryhmien kaikkien populaatioiden kliiniset onnistumisprosentit olivat vertailukelpoisia, mikä tukee ITT (Intent to treat) -populaation ensisijaista tehoanalyysiiä.

Yhteenveto toimeksiantajan määrittelemistä kliinisistä tuloksista hoitotulosarvion yhteydessä:

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

Myös kokonaishoitovasteprosentti oli samaa luokkaa daptomysiinia 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 ^a n/N (%)	
	Daptomysiini	Vertailuvalmiste
Metisilliinille herkkä <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Jos hoito oli kliinisesti onnistunut (kliininen vaste ”parantunut” tai ”lievittynyt”) ja mikrobiologisesti onnistunut (patogeenitaso vastee ”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 kestävästä laskimonsisäisenä infuusiona annosteltuna kerran vuorokaudessa enintään 14 vuorokauden ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan kolmannen päivän annokseen mennessä.

Kun daptomysiini annettiin 2 minuuttia kestävästä laskimonsisäisenä injektiona, sen farmakokinetiikka oli myös tällöin suhteessa annokseen käyttöön hyväksytyillä hoitoannoksilla 4–6 mg/kg. Altistuksen (AUC ja C_{max}) osoitettiin olevan terveillä vapaaehtoisilla samanlainen 30 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen daptomysiini-infuusion tai 2 minuuttia kestäneen laskimonsisäisen daptomysiiniinjektion jälkeen.

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

Jakautuminen

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

Daptomysiini sitoutuu palautuvasti (reversiibelisti) ja pitoisuusriippuvaisesti 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 määrityksessä todettu pitoisuus. Virtsassa havaittiin inaktiivisia metaboliitteja, jotka määritettiin radioaktiivisten kokonaispitoisuuksien ja mikrobiologisesti aktiivisten pitoisuuksien eron perusteella. Erillisessä tutkimuksessa ei havaittu metaboliitteja plasmassa ja virtsassa havaittiin vain pieniä määriä kolmea oksidatiivista metaboliittia ja yhtä tunnistamatonta yhdistettä. Metaboliapaikkaa ei ole tunnistettu.

Eliminaatio

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Probenesidin ja daptomysiinin samanaikainen annostus ei vaikuta daptomysiinin farmakokinetiikkaan ihmisillä, mikä viittaa siihen, että

daptomysiinin aktiivista erittymistä munuaistiehyiden kautta tapahtuu vain minimaalisessa määrin tai ei lainkaan.

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

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät

Laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun daptomysiinin 4 mg/kg kerta-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 vakavasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta.

Lapset ja nuoret (< 18-vuotiaat)

Daptomysiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin kolmella pediatriisella potilasryhmällä daptomysiinin 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen (2–6-vuotiailla, 7–11-vuotiailla ja 12–17-vuotiailla), joilla oli todettu tai epäilty Gram-positiivinen infektio. Daptomysiinin farmakokinetiikka oli iältään 12–17-vuotiaille nuorille annetun daptomysiinikerta-annoksen 4 mg/kg jälkeen yleensä samankaltainen kuin terveillä, normaalin munuaistoiminnan omaavilla aikuisilla tutkittavilla, mutta nuorten AUC -arvo ja C_{max} -arvo olivat useimmiten pienempiä. Nuoremmissa ikäryhmissä (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 daptomysiini 8 mg/kg tai 10 mg/kg joko 1 tai 2 tuntia kestävästä kerta-annos infuusion antamisen jälkeen iältään 2–6-vuotiailla pediatriisilla tutkimuspotilailla, joilla oli todettu tai epäilty Gram-positiivinen 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 annos 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 gram-positiivisten patogeeneiden aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Potilaat jaoteltiin 4 ryhmään (ks. kohta 5.1). Daptomysiinia annettiin laskimonsisäisesti 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 $\mu\text{g}\cdot\text{tunti}/\text{ml}$, 7–11-vuotiailla 438 $\mu\text{g}\cdot\text{tunti}/\text{ml}$, 2–6-vuotiailla 439 $\mu\text{g}\cdot\text{tunti}/\text{ml}$ ja 1–<2-vuotiailla 466 $\mu\text{g}\cdot\text{tunti}/\text{ml}$, joka osoittaa että painon ja iän suhteen tarkistettu annos sai aikaan samankaltaisen altistumisen daptomysiinille kaikissa ikäryhmissä.

Keskimääräinen C_{\max} vaihteli välillä 62,4–81,9 µg/ml. Terminaalinen $t_{1/2}$ vaihteli eri ikäryhmillä välillä 3,8–5,3 tuntia vakaan tilan puhdistuman vaihdella 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 altistuspitoisuudet ovat yhdenmukaisia aikuisilla saavutettujen altistuspitoisuuksien kanssa, jotka havaittiin aikuisilla suoritetussa 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 kg/m²) ja 42 % korkeampi äärimmäisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi > 40 kg/m²). Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa pelkästään liikalihavuuden takia.

Sukupuoli

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Daptomysiinin laskimonsisäisesti 30 minuutin kuluessa annetun 4 mg/kg ja 6 mg/kg kerta-annoksen jälkeen potilaille, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, 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 daptomysiinia 48 tunnin välein annoksella, joka on suositeltu kyseisen infektio-tyypin hoitoon (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Daptomysiinin farmakokinetiikka ei 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen muutu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokan B maksan vajaatoiminta) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin suhteutettuna sukupuolen, iän ja painon mukaan. Annosta ei tarvitse muuttaa annosteltaessa daptomysiinia potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Daptomysiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisesti merkittävän pituisissa tutkimuksissa (14–28 päivää) daptomysiinin annosteluun liittyi vaikeusasteeltaan vähäisestä lievään degeneratiivisia/regeneratiivisia muutoksia rotan ja koiran luustolihasessa. Luustolihasen mikroskooppiset muutokset olivat vähäisiä (kohdistuivat noin 0,05 %:iin lihassäikeistä) ja suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiini-fosfokinaasipitoisuuden suurenemista. Fibroosia tai rhabdomyolyyssia 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 laskimonsisäinen infuusio) 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. Perifeerisessä hermossa todetuille muutoksille oli ominaista lievä viejähaarakkeen degeneraatio ja niihin liittyi usein toiminnallisia muutoksia. Sekä mikroskooppiset että toiminnalliset vaikutukset hävisivät kokonaan 6 kuukaudessa annoksen jälkeen. Ääreishermoveikutusten turvallisuusmarginaali oli rotilla 8-kertainen ja koirilla 6-kertainen suurimman haitattoman annoksen yhteydessä tehdyn alimpien pitoisuuksien (C_{max}) vertailun perusteella, kun alin pitoisuus saavutettiin 30 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona annetulla annoksella 6 mg/kg kerran vuorokaudessa potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Daptomysiinin lihastoksisuutta selvittäneet *in vitro*- ja muutamat *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että toksisuuden kohde on erilaistuneiden, spontaanisti supistuvien luustolihasosien 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 hermoveurioita luustomyopatiaan verrattuna. Nuorilla koirilla kehittyi perifeerisen ja selkäydinhermon vaurioita annoksilla, jotka olivat alhaisemmat kuin luustolihasstoksisuuteen liittyvät annokset.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Daptomycin Stada 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

2 vuotta.

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

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

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

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kertakäyttöinen, tyypin I lasista valmistettu 15 ml injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja keltainen 20 mm sinetöity repäisykansi.

Kertakäyttöinen, tyypin I lasista valmistettu 15 ml injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja sininen 20 mm sinetöity repäisykansi.

Saatavana 1 injektiopullon tai 5 injektiopullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Daptomysiini voi antaa laskimonsisäisesti joko 30 tai 60 minuuttia kestävä infuusiona tai 2 minuuttia kestävä injektiona (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Infuusioliuoksen valmistus vaatii myös ylimääräisen laimennusvaiheen.

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

Daptomycin Stada 350 mg -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona

Daptomycin Stada -infuusion pitoisuus 50 mg/ml saadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Stada -valmisteen kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptica tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen 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. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Stada -liokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G: Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullosta kaiken liuksen ruiskuun.
6. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla (tyypillinen tilavuus 50 ml).
7. Vaihda neula uuteen, laskimonsisäisen infuusion antoon tarkoitettuun neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttövalmiiksi sekoitettu, laimennettu liuos annetaan sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Stada 350 mg -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä injektiona

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

Daptomycin Stada -injektion pitoisuus 50 mg/ml saadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Stada -valmisteen kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 ml:aa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen 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. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Stada -liukset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G: Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuksen pohjalla, kun vedät liosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullosta kaiken liuksen ruiskuun.
6. Vaihda neula uuteen, laskimonsisäisen injektion antoon tarkoitettuun neulaan.
7. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
8. Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan sen jälkeen 2 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä injektiona kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Stada -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

Daptomycin Stada 500 mg -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona

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

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Stada -valmisteen kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen 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. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Stada -liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G:
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 käännettystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
6. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla (tyypillinen tilavuus 50 ml).
7. Vaihda neula uuteen, laskimonsisäisen infuusion antoon tarkoitettuun neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttövalmiiksi sekoitettu, laimennettu liuos annetaan sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Stada 500 mg -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä injektiona

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

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

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

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

Kylmäkuivatun Daptomycin Stada -valmisteen kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun

- pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 ml:aa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen 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 liuksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
 4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi että tuote on luennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Daptomycin Stada -liukset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
 5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G:
Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullosta kaiken liuksen ruiskuun.
 6. Vaihda neula uuteen, laskimonsisäisen injektion antoon tarkoitettuun neulaan.
 7. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
 8. Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan sen jälkeen 2 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä injektiona kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Stada -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

350 mg: 34285
500 mg: 34286

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.9.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.8.2018