

1. HEITI LYFS

Daptomycin hameln 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Daptomycin hameln 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Daptomycin hameln 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur daptomycin 350 mg.

Eftir blöndun með 7 ml af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) inniheldur 1 ml af lausn 50 mg af daptomycini.

Daptomycin hameln 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur daptomycin 500 mg.

Eftir blöndun með 10 ml af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) inniheldur 1 ml af lausn 50 mg af daptomycini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.
Frostþurrkað gult eða gulleitt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Daptomycin hameln er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

- Flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (á aldrinum 1 árs til 17 ára).
- Hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus* hjá fullorðnum sjúklingum. Mælt er með því að við ákvörðun um að nota daptomycin sé tekið tillit til næmi bakteríunnar fyrir sýklalyfjum og að ákvörðunin byggist á sérfræðiráðleggingum. Sjá kafla 4.4 og 5.1.
- Blóðsýkingu af völdum *Staphylococcus aureus* hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (á aldrinum 1 árs til 17 ára). Notkun hjá fullorðnum við blóðsýkingu skal vera þegar sýkingin tengist hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans eða flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum, en hjá börnum skal notkun við blóðsýkingu vera þegar sýkingin tengist flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum.

Daptomycin er einungis virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum (sjá kafla 5.1). Þegar um er að ræða blandaðar sýkingar þar sem grunur leikur á að Gram-neikvæðar og/eða tiltekna gerðir af loftfælum bakteríum séu til staðar skal gefa Daptomycin hameln samhliða viðeigandi sýklalyfi/sýklalyfjum.

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Í klínískum rannsóknum var sjúklingum gefið daptomycin með innrennsli á a.m.k. 30 mínútum. Engin klínísk reynsla er af gjöf daptomycins með inndælingu á 2 mínútum. Þessi aðferð við lyfjagjöf var einungis rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þrátt fyrir það var enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum og öryggi daptomycins samanborið við sama skammt gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Skammtar

Fullorðnir

- Flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum þegar ekki er fyrir hendi samhliða blóðsýking af völdum *Staphylococcus aureus*: Daptomycin hameln 4 mg/kg er gefið á 24 klst. fresti í 7-14 daga eða þar til sýkingin hefur hjaðnað (sjá kafla 5.1).
- Flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum þegar einnig er fyrir hendi samhliða blóðsýking af völdum *Staphylococcus aureus*: Daptomycin hameln 6 mg/kg er gefið á 24 klst fresti. Sjá skammtabreytingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi hér á eftir. Vera má að meðferðin þurfi að standa lengur en í 14 daga, í samræmi við áætlaða hættu á fylgikvillum hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.
- Staðfest eða ætluð hjartabolsbólga í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*: Daptomycin hameln 6 mg/kg er gefið er á 24 klst. fresti. Sjá skammtabreytingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi hér á eftir. Lengd meðferðar skal vera í samræmi við gildandi opinberar ráðleggingar.

Daptomycin hameln er gefið í bláæð í 0,9% natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.6). Daptomycin hameln á ekki að nota oftar en einu sinni á sólarhring.

Mæla verður magn kreatínfosfókínasa í upphafi og með reglulegu millibili (að minnsta kosti vikulega) meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf daptomycins verður aðallega um nýru.

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá töflu og neðanmálgreinar hér að neðan) skal einungis nota Daptomycin hameln hjá fullorðnum sjúklingum með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín.) þegar talið er að klínískur ávinningur sem vænta megi vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Hafa skal náðið eftirlit með svörum við meðferð, nýrnastarfsemi og magni kreatínfosfókínasa (CK) hjá öllum sjúklingum sem eru með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Skammtar Daptomycin hameln hjá börnum með skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið staðfestir.

Skammtaaðlögun hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eftir ábendingu og kreatínínúthreinsun

Ábending	Kreatínínúthreinsun	Ráðlagður skammtur	Athugasemdir
Flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum þegar ekki er fyrir hendi blóðsýking af völdum <i>S. aureus</i>	≥30 ml/mín	4 mg/kg einu sinni á sólarhring	Sjá kafla 5.1
	<30 ml/mín	4 mg/kg á 48 klst. fresti	(1, 2)
Hjartabolsbólga í hægri helmingi hjartans eða flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum í tengslum við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i>	≥30 ml/mín	6 mg/kg einu sinni á sólarhring	Sjá kafla 5.1
	<30 ml/mín	6 mg/kg á 48 klst. fresti	(1, 2)

(1) Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun þess að aðlaga bil milli skammta í klínískum samburðarránnsóknunum og byggjast ráðleggingarnar á niðurstöðum úr rannsóknunum á lyfjahvörfum og úr lyfjahvarfalíkani (sjá kafla 4.4 og 5.2).

(2) Sama skammtaaðlögun, sem byggist á upplýsingum um lyfjahvörf hjá sjálfboðaliðum, þar með talið niðurstöður úr lyfjahvarfalíkani, er ráðlögð handa sjúklingum sem eru í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD). Ávallt þegar því verður við komið skal gefa Daptomycin hameln eftir að skilun er lokið þá daga sem skilun fer fram (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum þegar Daptomycin hameln er gefið sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Því skal gæta varúðar ef Daptomycin hameln er gefið slíkum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar

Nota skal ráðlagða skammta handa öldruðum sjúklingum, að undanskildum þeim sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá hér fyrir framan og í kafla 4.4).

Börn (1 árs til 17 ára)

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eftir aldri og ábendingu eru sýndir hér fyrir neðan.

Aldurshópar	Ábending			
	Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum þegar ekki er fyrir hendi blóðsýking af völdum <i>S. aureus</i>		Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum í tengslum við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i>	
	Skammtaáætlun	Meðferðarlengd	Skammtaáætlun	Meðferðarlengd
12 til 17 ára	5 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 30 mínútum	Allt að 14 sólarhringar	7 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 30 mínútum	(1)
7 til 11 ára	7 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 30 mínútum		9 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 30 mínútum	
2 til 6 ára	9 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum		12 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum	
1 til < 2 ára	10 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum		12 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum	

(1) Lágmarks meðferðarlengd með Daptomycin hameln hjá börnum með blóðsýkingu af völdum *S. aureus* á að vera í samræmi við hættuna á fylgikvillum hjá hverjum einstaka sjúklingi. Meðferðarlengd með Daptomycin hameln gæti þurft að vera lengri en 14 sólarhringar í samræmi við hættuna á fylgikvillum hjá hverjum einstaka sjúklingi. Í rannsókninni hjá börnum með blóðsýkingu af völdum *S. aureus* var meðallengd meðferðar með Daptomycin hameln í bláæð 12 sólarhringar, á bilinu 1 til 44 sólarhringar. Meðferðarlengd skal vera í samræmi við gildandi opinberar ráðleggingar.

Daptomycin hameln er gefið með innrennsli í bláæð í 0,9% natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.6). Daptomycin hameln á ekki að gefa oftar en einu sinni á sólarhring.

Mæla verður magn kreatínfosfókínasa í upphafi og með reglulegu millibili (að minnsta kosti vikulega) meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Ekki skal gefa börnum yngri en eins árs Daptomycin hameln vegna hættu á hugsanlegum áhrifum á vöðvakerfið, tauga- og vöðvakerfið og/eða taugakerfið (útlæga og/eða miðlæga) sem komu fram hjá nýfæddum hundum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Hjá fullorðnum er Daptomycin hameln gefið með innrennsli í bláæð (sjá kafla 6.6) á 30 mínútum eða með inndælingu í bláæð (sjá kafla 6.6) á 2 mínútum.

Hjá börnum á aldrinum 7 til 17 ára er Daptomycin hameln gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Hjá börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára er Daptomycin hameln gefið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur annar sýkingarstaður en flókin sýking í húð og mjúkvefjum eða hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans, eftir að meðferð með Daptomycin hameln hefst, skal íhuga að hefja meðferð með öðru sýklalyfi sem sýnt hefur verið fram á að hafi virkni gegn þeirri tegund sýkingar (sýkinga) sem um er að ræða.

Bráðaofnæmis-/ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá bráðaofnæmis-/ofnæmisviðbrögðum við Daptomycin hameln. Ef ofnæmisviðbrögð við Daptomycin hameln koma fram á að hætta notkun og hefja viðeigandi meðferð.

Lungnabólga

Í klíniskum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að Daptomycin hameln er ekki virkt í meðferð við lungnabólgu. Daptomycin hameln er því ekki ráðlagt til meðferðar á lungnabólgu.

Hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*

Klínískar upplýsingar um notkun Daptomycin hameln við hjartapelsbólgu í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus* takmarkast við 19 fullorðna sjúklinga (sjá „Verkun hjá fullorðnum“ í kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Daptomycin hameln hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með hjartapelsbólgu í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun daptomycins hjá sjúklingum með sýkingar í gervihjartalokum eða með hjartapelsbólgu í vinstri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*.

Djúplægar sýkingar

Sjúklingar með djúplægar sýkingar eiga að gangast undir nauðsynlegar skurðaðgerðir (t.d. sárahreinsun, brottnám gervihluta, hjartalokuskipti) án tafar.

Sýkingar af völdum enterókokka

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til þess að unnt sé að draga ályktanir um hugsanlega klíniska verkun daptomycins gegn sýkingum af völdum enterókokka, þar með talið *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. Ennfremur hafa skammtar daptomycins sem gætu hentað til meðferðar við enterókokkasýkingum, með eða án blóðsýkingar ekki verið ákvarðaðir. Greint hefur verið frá meðferðum með daptomycini sem ekki báru árangur, gegn enterókokkasýkingum, sem í flestum tilvikum fylgdi blóðsýking. Í sumum tilvikum varð meðferðarbrestur í tengslum við tilkomu örvera, með minnkað næmi eða algjört ónæmi fyrir daptomycini (sjá kafla 5.1).

Ónæmar örverur

Notkun sýklalyfja getur stuðlað að ofvexti örvera sem ekki eru næmar fyrir lyfinu. Ef ofanísýking á sér stað meðan á meðferð stendur skal grípa til viðeigandi ráðstafana.

Niðurgangur tengdur *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi tengdum *Clostridioides difficile* við notkun daptomycins (sjá kafla 4.8). Ef grunur er um eða staðfest er að um niðurgang tengdan *Clostridioides difficile* er að ræða getur þurft að hætta notkun daptomycins og hefja viðeigandi meðferð.

Milliverkanir við lyf/rannsóknastofupróf

Fölsk lenging á prótrombintíma (PT) og hækkun á INR-hlutfalli (International Normalised Ratio) hafa komið fram þegar ákveðin raðbrigða tromboplastín prófefni eru notuð í prófunum (sjá kafla 4.5).

Kreatínfosfókínasi og vöðvakvilli

Greint hefur verið frá aukinni plasmabétni kreatínfosfókínasa (CK; MM-ísóensím) ásamt meðfylgjandi vöðvaverkjum og/eða vöðvamáttleysi og tilvikum um vöðvabólgu, vöðvarauðadreyra og rákvöðvalýsu meðan á meðferð með daptomycini stendur (sjá kafla 4.5, 4.8 og 5.3). Í klínískum rannsóknum var umtalsverð aukning á CK í plasma upp í > 5x eðlileg efri mörk (ULN) án vöðvaeinkenna algengari hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með daptomycini (1,9%) en hjá þeim sem fengu samanburðarlyf (0,5%). Því er mælt með eftirfarandi:

- Mæla skal CK í plasma í upphafi og síðan með reglulegu millibili (að minnsta kosti einu sinni í viku) meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum.
- Mæla skal CK oftár (t.d. á 2-3 daga fresti, að minnsta kosti fyrstu tvær vikur meðferðar) hjá sjúklingum sem eru í meiri hættu á að fá vöðvakvilla. Til dæmis sjúklingar með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín; sjá kafla 4.2), þar með talið þeir sem eru í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD) og sjúklingar sem nota önnur lyf sem þekkt er að geta valdið vöðvakvilla (t.d. HMG-CoA redúktasahemlar, fibröt og ciclosporin).
- Ekki er unnt að útiloka að sjúklingar sem í upphafi eru með hærri CK-gildi en fimmföld eðlileg efri mörk (ULN) geti verið í aukinni hættu á að verða fyrir frekari hækkun meðan á meðferð með daptomycini stendur. Þetta skal haft í huga þegar meðferð með daptomycini er hafin og ef daptomycin er gefið skal fylgjast oftár en einu sinni í viku með þeim sjúklingum sem hér um ræðir.
- Ekki skal nota Daptomycin hameln hjá sjúklingum sem nota önnur lyf sem valdið geta vöðvakvilla nema talið sé að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.
- Reglulega skal endurmeta sjúklinga meðan á meðferð stendur, með tilliti til einkenna sem gætu verið vísbending um vöðvakvilla.
- Fylgjast skal með CK gildum á tveggja daga fresti hjá öllum sjúklingum sem fá óútskýrða vöðvaverki, vöðvaeymsli, vöðvamáttleysi eða sinadrátt. Hætta skal gjöf Daptomycin hameln komi fram óútskýrð vöðvaeinkenni og CK þétni verður hærri en fimmföld eðlileg efri mörk (ULN).

Úttaugakvilli

Rannsaka skal sjúklinga sem fá einkenni sem gætu gefið til kynna úttaugakvilla meðan á meðferð með Daptomycin hameln stendur og íhuga skal að hætta gjöf daptomycins (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Börn

Ekki skal gefa börnum yngri en eins árs Daptomycin hameln vegna hættu á hugsanlegum áhrifum á vöðvakerfið, tauga- og vöðvakerfið og/eða taugakerfið (útlæga og/eða miðlæga) sem komu fram hjá nýfæddum hundum (sjá kafla 5.3).

Rauðkyrningalungnabólga (eosinophilic pneumonia)

Greint hefur verið frá rauðkyrningalungnabólgu hjá sjúklingum á meðferð með daptomycini (sjá kafla 4.8). Í flestum þeim tilvikum sem greint hefur verið frá og tengdust daptomycini, fengu sjúklingar hita, mæði ásamt súrefnisskortu vegna öndunarbilunar og útbreiddar íferðir í lungum eða trefjunarlungnabólgu. Meirihluti tilvikanna kom fram eftir meira en 2 vikna meðferð með daptomycini og gekk til baka þegar meðferð með daptomycini var hætt og sterameðferð hafin. Greint hefur verið frá endurkomu rauðkyrningalungnabólgu þegar meðferð með lyfinu var hafin að nýju. Sjúklingar sem fá þessi einkenni á meðan þeir eru á meðferð með daptomycini eiga að undirgangast lækningu án

tafar, þar með talið, ef við á, berkjuskol til að útiloka aðrar orsakir (t.d. bakteríusýkingu, sveppasýkingu, sníkjudýr, önnur lyf). Hætta skal meðferð með Daptomycin hameln tafarlaust og hefja altæka sterameðferð ef við á.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) með daptomycini, þar með talin lyfjaviðbrögð með rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS) og vessabóluútbrot með eða án áhrifa á slímu (Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða húðþekjudrepslos (TEN)) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni alvarlegra aukaverkana í húð og fylgjast náið með þeim. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram skal tafarlaust hætta notkun Daptomycin hameln og önnur meðferð íhuguð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarlegar aukaverkanir í húð við notkun daptomycins má ekki hefja meðferð með daptomycini hjá þeim sjúklingi nokkru sinni aftur.

Millivefsnýrnapiþubólga

Tilkynnt hefur verið um millivefsnýrnapiþubólgu (TIN) með daptomycini eftir markaðssetningu. Læknisfræðilegt mat skal gert hjá sjúklingum sem fá hita, útbrot, rauðkyrningager og/eða nýkomna eða versnandi skerðingu á nýrnastarfsemi meðan þeir fá Daptomycin hameln. Ef grunur er um TIN skal hætta notkun Daptomycin hameln þegar í stað og gripið til viðeigandi meðferðar og/eða aðgerða.

Skert nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi meðan á meðferð með daptomycini stendur. Alvarlega skert nýrnastarfsemi getur sem slík aukið líkurnar á hækkaðri þéttni daptomycins og þannig aukið hættuna á að fram komi vöðvakvillar (sjá hér fyrir framan).

Aðlagð þarf bil milli Daptomycin hameln skammta fyrir fullorðna sjúklinga sem eru með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun þeirrar aðlögunar á bili milli skammta í klínískum samanburðarrannsóknum og byggjast ráðleggingarnar aðallega á upplýsingum úr lyfjahvarfálíkani. Einungis skal nota Daptomycin hameln handa þeim sjúklingum sem hér um ræðir þegar talið er að væntanlegur klínískur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Gæta skal varúðar þegar Daptomycin hameln er notað handa sjúklingum sem þegar eru með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín.) áður en hafin er meðferð með Daptomycin hameln. Mælt er með að reglulega sé fylgst með nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Þar að auki er mælt með reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi þegar samhliða eru notuð lyf sem hugsanlega hafa eiturvefkanir á nýru, óháð því hver nýrnastarfsemi sjúklingsins var í upphafi (sjá kafla 4.5).

Skammtar Daptomycin hameln hjá börnum með skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið staðfestir.

Offita

Hjá offitusjúklingum með líkamspýngdarstuðul (BMI) > 40 kg/m² en með kreatínínúthreinsun > 70 ml/mín var AUC_{0-∞} fyrir daptomycin marktækt aukið (að meðaltali 42% hærra) samanborið við sambærilega einstaklinga sem ekki voru of feitir. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun daptomycins hjá þeim sem eiga við mikla offitu að stríða og því er mælt með því að varúðar sé gætt. Hins vegar liggja enn ekki fyrir neinar vísbendingar um að minnka þurfi skammta (sjá kafla 5.2).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Daptomycin umbrotnar lítið eða ekkert fyrir tilstilli cytochróm P450 (CYP450) ensíma. Ólíklegt er að daptomycin muni hamla eða örva umbrot lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 kerfisins.

Rannsóknir á milliverkunum fyrir daptomycin voru framkvæmdar með aztreonami, tobramycin, warfarini og próbenesíði.

Daptomycin hafði engin áhrif á lyfjahvörf warfarins eða próbenesíðs né breyttu þessi lyf lyfjahvörfum daptomycins. Lyfjahvörf daptomycins breyttust ekki að ráði af völdum aztreonams.

Þó að smávægilegar breytingar sækjust á lyfjahvörfum daptomycins og tobramycins þegar þau voru gefin samhliða með innrennsli í bláæð á 30 mínútum og notaður 2 mg/kg daptomycin skammtur, voru breytingarnar ekki tölfraðilega marktækar. Milliverkun milli daptomycins og tobramycins við samþykta skammta af daptomycin er óþekkt. Gæta skal varúðar þegar Daptomycin hameln er gefið samhliða tobramycin.

Reynsla af samhliða notkun Daptomycin hameln og warfarins er takmörkuð. Rannsóknir á daptomycin með öðrum segavarnarlyfjum en warfarini hafa ekki verið framkvæmdar. Fylgjast skal með segavarnarvirgni hjá sjúklingum sem fá Daptomycin hameln og warfarin saman í nokkra daga fyrst eftir að meðferð með Daptomycin hameln er hafin.

Takmörkuð reynsla er af samhliða notkun daptomycins og annarra lyfja sem geta framkallað vöðvakvilla (t.d. HMG-CoA redúktasa hemlar). Hins vegar komu fram nokkur tilvik um umtalsvert aukin CK-gildi og rákvöðvalýsu hjá fullorðnum sjúklingum sem notuðu eitthvert slíkt lyf samhliða daptomycin. Mælt er með því, ef unnt er, að hætta tímabundið notkun annarra lyfja sem tengjast vöðvakvilla, meðan á meðferð með Daptomycin hameln stendur nema ávinningurinn af samhliða notkun vegi þyngra en áhættan. Ef ekki er unnt að komast hjá samhliða notkun skal mæla CK-gildi oftast en einu sinni í viku og fylgjast náið með sjúklingum hvað varðar einkenni sem gætu gefið vöðvakvilla til kynna. Sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.3.

Úthreinsun daptomycins fer aðallega fram með síun í nýrum og plasmabéttni getur því hækkað við samhliða notkun lyfja sem minnka síun í nýrum (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og COX-2 hemlar). Þar að auki getur komið fram lyfhrifamilliverkun við samhliða gjöf vegna samlegðar-áhrifa á nýru. Því er mælt með að varúðar sé gætt þegar daptomycin er notað samhliða öðru lyfi sem þekkt er að minnkar síun í nýrum.

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um milliverkun milli daptomycins og tiltekinna prófefna sem notuð eru í sumum prófum á prótombíntíma/INR-hlutfalli (PT/INR). Þessi milliverkun olli því að prótombíntími var falskt lengdur og INR-hlutfallið hækkað. Ef óútskýrð frávik sjást á PT/INR hjá sjúklingum sem fá daptomycin skal íhuga hugsanlega in vitro milliverkun við rannsóknastofuprófið. Lágmarka má hætta á röngum niðurstöðum með því að taka blóðsýni til PT- eða INR mælingar nálægt þeim tíma þegar plasmabéttni daptomycins er lægst (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun daptomycins á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Daptomycin hameln á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til, þ.e. einungis ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstgjöf

Í tilviksrannsókn með einum sjúklingi var móður með barn á brjósti gefið daptomycin í bláæð einu sinni á sólarhring í 28 sólarhringa í skammtinum 500 mg/sólarhring og sýnum úr brjóstamjólki sjúklingsins safnað á 24 klst. tímabili á degi 27. Hæsta mældu þéttni daptomycins í brjóstamjólkinu var 0,045 míkrogr/ml sem er lág þéttni. Því á, þar til meiri reynsla liggur fyrir, að stöðva brjóstgjöf þegar Daptomycin hameln er gefið konum með barn á brjósti.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif daptomycins á frjósemi. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Miðað við þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá er talið ólíklegt að Daptomycin hameln hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í klínískum rannsóknum fengu 2.011 fullorðnir einstaklingar daptomycin. Í þessum rannsóknum fékk 1.221 einstaklingur 4 mg/kg skammt á sólarhring, af þeim voru 1.108 sjúklingar og 113 heilbrigðir sjálfboðaliðar. 460 einstaklingar fengu 6 mg/kg skammt á sólarhring, af þeim voru 304 sjúklingar og 156 heilbrigðir sjálfboðaliðar. Í rannsóknum hjá börnum fengu 372 sjúklingar daptomycin, þar af fékk 61 stakan skammt og 311 fengu skammtaáætlun fyrir flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum eða blóðsýkingu af völdum *S. aureus* (sólarhringskammtar voru á bilinu 4 mg/kg til 12 mg/kg). Tíðni aukaverkana (þ.e. sem rannsakandinn taldi hugsanlega, líklega eða örugglega tengdar lyfinu) sem greint var frá var sambærileg hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með Daptomycin hameln og þeim sem fengu samanburðarmeðferð.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá (tíðni algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)) eru: Sveppasýkingar, þvagfærasýkingar, candida sýking, blóðleysi, kvíði, svefnleysi, sundl, höfuðverkur, háþrýstingur, lágþrýstingur, verkir í meltingarvegi og kvíð, ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, vindgangur, uppþemba og þaninn kvíður, óeðlileg lifrarpróf (aukinn alanín amínótransferasi (ALT), aspartat amínótransferasi (AST) eða alkalískur fosfatasi (ALP)), útbrot, kláði, verkir í útlimum, aukinn kreatín fosfókínasi í sermi (CK), viðbrögð á innrennslisstað, hækkaður líkamshiti, þróttleysi.

Aukaverkanir sem sjaldnar er greint frá, en eru alvarlegri, eru ofnæmisviðbrögð, rauðkyrningalungnabólga (sem stöku sinnum lýsir sér sem trefjunarlungnabólga), lyfjaviðbrögð ásamt rauðkyrningageri og altækum (systemic) einkennum (DRESS), ofsabjúgur og rákvöðvalýsa.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð stóð og á eftirfylgnitímabili og eru þær flokkaðar í eftirfarandi tíðniflokka: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir (< 10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og tilkynningar eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Sveppasýkingar, þvagfærasýking, <i>Candida</i> sýking Sveppasýkingar í blóði <i>Clostridioides difficile</i> -tengdur niðurgangur**
Blóð og eitlar	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Mjög sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Blóðleysi Blóðflagnafjölgun, rauðkyrningager, hækkað INR hlutfall, hvítfrumnafjölgun Prótrombintími (PT) lengdur Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	<i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Ofnæmi** sem einstöku sinnum hefur verið greint frá og lýsir sér sem eftirfarandi, án þess að um tæmandi lista sé að ræða: Ofsabjúgur, rauðkyrningager í lungum, þrotatilfinning í munnkoki, bráðaofnæmi **,

		innrennslistengd viðbrögð m.a. eftirtalin einkenni: Hraðsláttur, öngljóð frá öndunarfærum, hækkaður líkamshiti, kuldahrollur, hörundsroði (systemic flushing), svimi, yfirlið og málmbragð í munni.
Efnaskipti og næring	<i>Sjaldgæfar:</i>	Lystarleysi, blóðsykurshækkun, ójafnvægi blóðsalta
Geðræn vandamál	<i>Algengar:</i>	Kvíði, svefnleysi
Taugakerfi	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Sundl, höfuðverkur Náladofi, brenglað bragðskyn, skjálfti, erting í auga Úttaugakvilli**
Eyru og vöndunarhús	<i>Sjaldgæfar:</i>	Svimi
Hjarta	<i>Sjaldgæfar:</i>	Ofansleglahraðsláttur, aukaslög
Æðar	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Háprýstingur, lágprýstingur Andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Rauðkyrningalungnabólga ^{1**} , hósti
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Verkir í meltingarvegi og kvið, ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, vindgangur, uppþemba og þaninn kviður Meltingartruflun, tungubólga
Lifur og gall	<i>Algengar:</i> <i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Óeðlileg lifrarpróf ² (aukinn alanín amínótransferasi (ALT), aspartat amínótransferasi (AST) eða alkalískur fosfatasi(ALP)) Gula
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Útbrot, kláði Ofsakláði Bráð og útbreidd útþotasótt með graftarbólum (AGEP), lyfjaviðbrögð ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS)**, blöðruútbrot með eða án áhrifa á slímu (SJS eða TEN)**
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Verkir í útlimum, aukinn kreatín fosfókínasi í sermi (CK) ² Vöðvabólga, aukinn vöðvarauði, vöðvamáttleysi, vöðvaverkir, liðverkir, aukinn mjólkursýrudehýdrógenasi (LDH) í sermi, sinadráttur Rákvöðvalýsa ^{3**}
Nýru og þvagfæri	<i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Skert nýrnastarfsemi, þar með talið nýrnabilun og vanstarfsemi nýrna, aukið kreatínín í sermi Millivefsnýrnapiþubólga (TIN)**
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar:</i>	Leggangabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Viðbrögð á innrennslistað, hækkaður líkamshiti, þróttleysi Þreyta, verkir

* Byggt á tilkynningum eftir markaðssetningu. Vegna þess að þessar aukaverkanir eru tilkynntar af fúsum og frjálsum vilja, frá óþekktum fjölda er ekki mögulegt að meta af öryggi tíðni þeirra og því flokkast þær undir tíðni ekki þekkt.

** Sjá kafla 4.4.

¹ Tíðni þeirra aukaverkanatilkynninga sem borist hafa hingað til er mjög lág (< 1/10.000) en hins vegar ekki er vitað nákvæmlega hver tíðni rauðkyrningalungnabólgu sem tengist meðferð með daptomycini er.

² Í sumum tilvikum vöðvakvilla með hækkuðu CK-gildi og vöðvaeinkennum reyndust sjúklingar einnig vera með hækkun á transaminösum. Líklegt var talið að þessi aukning á transaminösum tengdist áhrifum á beinagrindarvöðva. Í flestum tilvikum var hækkun transaminasa af eiturverkanastigi 1-3.og gekk til baka eftir að meðferð var hætt.

³ Þegar fengist höfðu klínískar upplýsingar um sjúklingana, sem gerðu kleift að leggja mat á viðkomandi tilvik, reyndust u.þ.b. 50% tilvikanna vera vegna sjúklinga sem voru fyrir með

skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum sem fengu samhliða önnur lyf sem þekkt er að geta valdið rákvöðvalýsu.

Upplýsingar um öryggi við gjöf daptomycins með inndælingu í bláæð á 2 mínútum eru fengnar úr tveimur lyfjahvarfarannsóknunum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Samkvæmt þessum rannsóknum var öryggi og þol við báðar aðferðirnar við gjöf daptomycins, inndælingu í bláæð á 2 mínútum og innrennsli í bláæð á 30 mínútum, sambærilegt. Enginn munur sem skipti máli var á staðbundnu þoli eða á eðli og tíðni aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Komi til ofskömmunar er mælt með stuðningsmeðferð. Daptomycin hreinsast hægt úr líkamanum með blóðskilun (u.þ.b. 15% af gefnum skammti hreinsast út á 4 klst.) eða með kviðskilun (u.þ.b. 11% af gefnum skammti hreinsast út á 48 klst.).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), önnur bakteríulyf, ATC-flokkur: J01XX09.

Verkunarháttur

Daptomycin er náttúrulegt hringtengt lipópeptíð sem er einungis virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum.

Verkunarhátturinn felst í bindingu (þegar til staðar eru kalsíumjónir) við bakteríuhimnur bæði á frumum í vaxtarfasa og kyrrstæðum fasa og af því hlýst afskautun og skjót hömlun á nýmyndun próteina, DNA og RNA. Þetta leiðir til dauða bakteríunnar með óverulegri frumusundrun.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Daptomycin hefur reynt hafa skjóta, þéttniháða bakteríudrepandi verkun gegn Gram-jákvæðum örverum in vitro og í in vivo dýralíkönunum. Í dýralíkönunum er fylgni milli AUC/MIC og C_{max}/MIC og verkunar og áætlaðs bakteríudráps in vivo þegar gefnir eru stakir skammtar sem jafngilda skömmum fyrir fullorðið fólk af stærðargráðunni 4 mg/kg og 6 mg/kg einu sinni á sólarhring.

Orsakir ónæmis

Greint hefur verið frá stofnum með minnkað næmi fyrir daptomycini, sérstaklega meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum með sýkingar sem erfitt er að meðhöndla og/eða eftir langvarandi notkun lyfsins. Sérstaklega hefur verið greint frá meðferðarbresti hjá sjúklingum með sýkingar af völdum *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eða *Enterococcus faecium*, þar með talið sjúklingum með blóðsýkingar í tengslum við tilkomu örvera með minnkað næmi eða algjört ónæmi fyrir daptomycini meðan á meðferð stóð.

Ekki er enn vitað með vissu hvað veldur ónæmi fyrir daptomycini.

Næmismörk

Næmismörk lágmarksheftistyrks (MIC) sem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hefur ákvarðað fyrir stafýlókokka og streptókokka (að undanskildum *S. pneumoniae*) er: Næmir ≤ 1 mg/l og ónæmir > 1 mg/l.

Næmi

Algengi ónæmis getur verið mismunandi eftir svæðum og tíma hvað varðar tilteknar tegundir og æskilegt er að afla sér staðbundinna upplýsinga um ónæmi, einkum þegar verið er að meðhöndla alvarlegar sýkingar. Eftir því sem nauðsyn krefur er rétt að leita sérfræðiráðgjafar þegar staðbundið algengi ónæmis er svo mikið að draga megi í efa notagildi lyfsins að minnsta kosti við sumum tegundum sýkinga.

Tegundir sem yfirleitt eru næmar
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Kóagúlasa-neikvæðir stafýlókókkar
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> undirteg. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptókokkar af flokki G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Örverur með eðlislægt ónæmi
Gram-neikvæðar örverur

* táknar tegundir sem talið er að staðfest hafi verið á fullnægjandi hátt í klínískum rannsóknum að séu næmar fyrir lyfinu.

Verkun hjá fullorðnum

Í tveimur klínískum rannsóknum hjá fullorðnum á flóknum sýkingum í húð og mjúkvæfjum uppfylltu 36% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með daptomycin skilmerki fyrir almennu bólgusvörunarheilkenni (systemic inflammatory response syndrome - SIRS). Algengasta tegundin af sýkingu sem var meðhöndluð var sárásýking (38% sjúklinga), en 21% voru með meiri háttar ígerðir. Hafa ber í huga þessar takmarkanir sjúklingaþýðisins sem meðhöndlað var þegar tekin er ákvörðun um að nota Daptomycin hameln.

Í slembaðri, opinni samanburðarrannsókn hjá 235 fullorðnum sjúklingum með blóðsýkingu af völdum *Staphylococcus aureus* (þ.e. að minnsta kosti ein jákvæð *Staphylococcus aureus* blóðræktun áður en fyrsti skammturinn er gefinn) reyndust 19 af 120 sjúklingum sem fengu meðferð með daptomycini, uppfylla viðmiðin varðandi hjartapelsbólgu í hægri helmingi hjartans. Af þessum 19 sjúklingum voru 11 sýktir af meticillin næmum *Staphylococcus aureus* og 8 með meticillin ónæmum *Staphylococcus aureus*. Hlutfall árangurs hjá sjúklingum með hjartapelsbólgu í hægri helmingi hjartans er sýnt í töflunni hér að neðan.

Þýði	Daptomycin	Samanburðarlyf	Munur á árangri
	n/N (%)	n/N (%)	Hlutfall (95% CI)
Allt þýðið (ITT [intention to treat] population)			
Hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
Þýði skv. rannsóknaráætlun (PP [per protocol] Population)			
Hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Meðferðarrestur vegna viðvarandi eða endurkominnar *Staphylococcus aureus* sýkingar kom fram hjá 19/120 (15,8%) þeirra sem fengu meðferð með daptomycini, 9/53 (16,7%) þeirra sem fengu meðferð með vancomycini og 2/62 (3,2%) þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með hálf-samtengdu penicillini gegn stafýlókókkum. Þar með voru taldir sex sjúklingar sem fengu meðferð með daptomycini og einn sjúklingur sem fékk meðferð með vancomycini, sem voru sýktir af *Staphylococcus aureus* sem þróaði með sér aukinn lágmarksheftistyrk (MIC) fyrir daptomycini meðan á meðferðinni stóð eða í kjölfar hennar (sjá „Orsakir ónæmis“ hér að framan). Flestir sjúklinganna sem urðu fyrir meðferðarrestri

vegna viðvarandi eða endurkominnar *Staphylococcus aureus* sýkingar, voru með djúplægar sýkingar og fengu ekki nauðsynlegt inngríp með skurðaðgerð.

Verkun hjá börnum

Lagt var mat á öryggi og verkun daptomycins hjá börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (rannsókn DAP-PEDS-07-03) með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum af völdum Gram-jákvæðra sýkla.

Sjúklingarnir voru skráðir með þrepskiptri aðferð í vel skilgreinda aldurshópa og gefnir skammtar eftir aldri einu sinni á sólarhring í allt að 14 sólarhringa samkvæmt eftirfarandi:

- Aldurshópur 1 (n=113): 12 til 17 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 5 mg/kg eða hefðbundin samanburðarmeðferð (standard-of-care comparator);
- Aldurshópur 2 (n=113): 7 til 11 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 7 mg/kg eða hefðbundin meðferð;
- Aldurshópur 3 (n=125): 2 til 6 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 9 mg/kg eða hefðbundin meðferð;
- Aldurshópur 4 (n=45): 1 til < 2 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 10 mg/kg eða hefðbundin meðferð;

Meginmarkmið rannsóknar DAP-PEDS-07-03 var að meta öryggi meðferðar. Önnur markmið voru m.a. að meta verkun aldursháðra skammta daptomycins til innrennslis samanborið við hefðbundna meðferð. Lykilendapunktur verkunar var klínísk niðurstaða skilgreind af bakhjarli á staðfestingu á árangri meðferðar (test-of-cure), sem var skilgreint af blinduðum rannsóknarlækni (medical director). Samtals 389 einstaklingar fengu meðferð í rannsókninni, þar með talið 256 einstaklingar sem fengu daptomycin og 133 sem fengu hefðbundna meðferð. Hjá öllum var klínískur ávinningur daptomycins og hefðbundinnar meðferðar sambærilegur, sem styður frumgreiningu á verkun hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (ITT).

Samantekt á klínískri niðurstöðu skilgreindri af bakhjarli, á staðfestingu á árangri meðferðar:

	Klínískur árangur hjá börnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum		
	Daptomycin n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)	% munur
Allt þýðið (intent-to-treat)	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Aðlagað (modified intent-to-treat)	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Sjúklingar sem er hægt að meta klínískt	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Sjúklingar sem er hægt að meta örverufræðilega (microbiologically evaluable (ME))	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Heildarhlutfall meðferðarsvörunar var einnig svipað hjá hópnum sem fékk daptomycin og hópnum sem fékk hefðbundna meðferð við sýkingum af völdum MÓSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (sjá töflu hér fyrir neðan; ME þýði); svörunarhlutfall var > 94% fyrir báða meðferðarhópna fyrir þessa algengu sjúkdómsvalda.

Samantekt á heildarmeðferðarsvörun miðað við tegund sjúkdómsvalds við upphaf (ME þýði):

Sjúkdómsvaldur	Heildar árangurshlutfall ^a hjá börnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum	
	Daptomycin n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)
Methicillin-næmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Methicillin-ónæmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MÓSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Einstaklingar sem náðu klínískum árangri (klíníska svörunin „lækning“ eða „bæting“) og örverufræðilegum árangri (svörun sjúkdómsvalds „uppræting“ eða „ætluð uppræting“) eru skilgreindir sem heildar meðferðarárangur.

Öryggi og verkun daptomycins var metið hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára (rannsókn DAP-PEDBAC-11-02) með blóðsýkingu af völdum *S. aureus*. Sjúklingum var slembiraðað í 2:1 hlutfalli í eftirfarandi aldurshópa og aldurháða skammta einu sinni á sólarhring í allt að 42 sólarhringa á eftirfarandi hátt

- Aldurshópur 1 (n=21): 12 til 17 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 7 mg/kg eða hefðbundin samanburðarmeðferð;
- Aldurshópur 2 (n=28): 7 til 11 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 9 mg/kg eða hefðbundin meðferð;
- Aldurshópur 3 (n=32): 1 til 6 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 12 mg/kg eða hefðbundin meðferð;

Aðalmarkmið rannsóknar DPA-PEDBAC-11-02 var að leggja mat á öryggi daptomycins í bláæð samanborið við hefðbundna meðferð með sýklalyfjum. Aukamarkmið voru m.a.: klínískar niðurstöður byggðar á blindu mati rannsóknarlæknis á klínískri svörun (árangur [lækning, bati], brestur eða ekki hægt að meta) við komu við staðfestingu á árangri meðferðar; og örverufræðileg svörun (árangur, brestur eða ekki hægt að meta) byggt á mati á sýkjandi sjúkdómsvaldi í upphafi við staðfestingu á árangri meðferðar.

Samtals 81 einstaklingur fékk meðferð í rannsókninni, þ.m.t. 55 einstaklingar sem fengu daptomycin og 26 einstaklingar sem fengu hefðbundna meðferð. Enginn sjúklingur á aldrinum 1 til <2 ára tók þátt í rannsókninni. Í öllu þýðinu var hlutfall klíníks árangurs sambærilegur hjá þeim sem fengu daptomycin borið saman við þá sem fengu hefðbundna meðferð.

Samantekt á klínískum niðurstöðum metnum af blinduðum matsaðila við staðfestingu á árangri meðferðar:

	Klínískur árangur við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i> hjá börnum		
	Daptomycin n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)	%munur
Aðlagð þýði (modified intent to-treat)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Aðlagð þýði sjúklinga sem hægt er að meta örverufræðilega	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Sjúklingar sem hægt er að meta klínískt	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Örverufræðlegar niðurstöður við staðfestingu á árangri meðferðar fyrir hópana sem fengu daptomycin og hefðbundna meðferð við sýkingum vegna methicillin-ónæmra *Staphylococcus aureus* og methicillin-næmra *Staphylococcus aureus* eru sýndar í töflunni hér á eftir (aðlagð þýði sjúklinga sem hægt er að meta örverufræðilega).

Sjúkdómsvaldur	Örverufræðlegur árangur við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i> hjá börnum n/N (%)	
	Daptomycin	Comparator
Methicillin-næmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Methicillin-ónæmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MOSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð daptomycins eru venjulega línuleg og óháð tíma í 4 til 12 mg/kg skömmtum, þegar það er gefið sem stakur skammtur daglega með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, í allt að 14 daga, hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Jafnvægisþéttni næst fyrir þriðja sólarhringsskammtinn.

Lyfjahlvörf daptomycins, gefið með inndælingu í bláæð á 2 mínútum, voru einnig skammtaháð á viðurkennda skammtabilinu sem er 4 til 6 mg/kg. Sýnt var fram á sambærilega útsetningu (AUC og C_{max}) hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum eftir gjöf daptomycins með innrennsli í bláæð á 30 mínútum og eftir inndælingu í bláæð á 2 mínútum.

Dýrarannsóknir sýndu að daptomycin frásogast ekki í marktækum mæli eftir inntöku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál daptomycins við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum var u.þ.b. 0,1 l/kg og var óháð skammti. Rannsóknir á dreifingu í vefi hjá rottum leiddu í ljós að daptomycin virðist aðeins komast að litlu leyti yfir blóð-heilaþröskuldinn og fylgjuþröskuldinn, bæði eftir staka og endurtekna skammta.

Daptomycin binst plasmapróteinum manna á afturkræfan hátt og óháð þéttni. Hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með daptomycini var próteinbinding að meðaltali 90%, þ.m.t. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Umbrot

Í rannsóknum in vitro hefur daptomycin ekki verið umbrotið fyrir tilstilli lifrarfrymisagna. Rannsóknir in vitro með lifrarþekjufrumum úr mönnum benda til þess að daptomycin hamli ekki eða örvi virkni eftirfarandi ísóforma cytokróms P450 hjá mönnum: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Ólíklegt er að daptomycin muni hamla eða örva umbrot lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 kerfisins.

Eftir innrennsli 14C-daptomycins hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, var geislavirkni í plasma svipuð þéttni sem ákvörðuð var í örveruþrófunum. Óvirk umbrotsefni fundust í þvagi sem sást með mismun á heildarþéttni geislavirkni og örveruvirkri þéttni. Í annarri rannsókn sáust engin umbrotsefni í plasma og lítið magn þriggja oxunarumbrotsefna og ein óþekkt sameind fannst í þvagi. Umbrotaleið er ekki þekkt.

Brotthvarf

Daptomycin skilst einkum út um nýru. Samhliða notkun próbenesíðs og daptomycins hefur engin áhrif á lyfjahlvörf daptomycins hjá mönnum sem bendir til þess að virk þípluseyting daptomycins sé óveruleg eða engin.

Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun daptomycins úr plasma u.þ.b. 7 til 9 ml/klst./kg og úthreinsun um nýru er 4 til 7 ml/klst./kg.

Í massajafnvægisrannsókn þar sem notað var geislamerkt efni reyndist endurheimt gefins skammts í þvagi vera 78% þegar miðað var við heildargeislavirkni, en endurheimt óbreytts daptomycins í þvagi var u.þ.b. 50% af skammtinum. Um það bil 5% af geislamerkinu sem gefið var skildist út í hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Meðal heildarútskilnaður daptomycins, eftir gjöf staks 4 mg/kg skammts af daptomycini í bláæð á 30 mínútum, var u.þ.b. 35% lægri og meðal AUC_{0-∞} var u.þ.b. 58% hærra hjá öldruðum einstaklingum (≥ 75 ára) samanborið við hjá heilbrigðum ungum einstaklingum (18 til 30 ára). Engin munur var á C_{max} . Líklegast er að mismunurinn sé vegna venjulegrar minnkunar á nýrnastarfsemi sem kemur fram hjá öldruðum.

Engin aðlögun á skömmtum er nauðsynleg sakir aldurs eingöngu. Hins vegar skal meta nýrnastarfsemi og minnka skammtinn ef vísbendingar eru um alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Börn og unglingar (1 til 17 ára)

Lyfjahlvörf daptomycins hjá börnum voru metin í 3 stakskammta lyfjahvarfarannsóknum. Eftir stakan 4 mg/kg skammt af daptomycini var heildarúthreinsun samkvæmt þyngdarstaðli og helmingunartíma

brothvarfs daptomycins hjá unglíngum (12 til 17 ára) með gram-jákvæða sýkingu svipuð og hjá fullorðnum. Eftir stakan 4 mg/kg skammt af Daptomycin hameln var heildarúthreinsun hjá börnum (7 til 11 ára) með gram-jákvæða sýkingu meiri en hjá unglíngum, hins vegar var helmingunartími brothvarfs styttri. Eftir stakan 4, 8 eða 10 mg/kg skammt af daptomycini var heildarúthreinsun og helmingunartími brothvarfs daptomycins hjá börnum 2-6 ára svipaður við mismunandi skammta; heildarúthreinsun var meiri og helmingunartími brothvarfs var styttri en hjá unglíngum. Eftir stakan 6 mg/kg skammt af daptomycini var heildarúthreinsun og helmingunartími brothvarfs daptomycins hjá börnum (13-24 mánaða) svipaður og hjá börnum 2-6 ára sem fengu stakan 4-10 mg skammt. Niðurstöður þessara rannsókna sýna að útsetning (AUC) hjá börnum við alla skammta er yfirleitt minni en hjá fullorðnum við sambærilega skammta.

Börn með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum

Gerð var 4. stigs rannsókn (DAP-PEDS-07-03) til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf daptomycins hjá börnum (1 árs til 17 ára, meðtalin) með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum af völdum Gram-jákvæðra sýkingarvalda. Lyfjahvörf daptomycins hjá sjúklingum í þessari rannsókn eru tekin saman í töflu 2. Eftir að gefnir höfðu verið endurteknir skammtar var útsetning fyrir daptomycini svipuð fyrir mismunandi aldurshópa eftir aðlögun skammta byggt á líkamsþyngd og aldri. Útsetning í plasma sem náðist við þessa skammta var í samræmi við það sem náðist í rannsókninni hjá fullorðnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum (eftir 4 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum).

Tafla 2 Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfa daptomycins hjá börnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum (1 til 17 ára) í rannsókn DAP-PEDS-07-03

Aldursbil	12-17 ára (N=6)	7-11 ára (N=2) ^a	2-6 ára (N=7)	1 til <2 ára (N=30) ^b
Skammtur	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Innrennslistími	30 mínútur	30 mínútur	60 mínútur	60 mínútur
AUC _{0-24h} (µg×klst/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Helmingunartími (klst)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Úthreinsun/þyngd (ml/klst/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Lyfjahvarfabreytur metnar með greiningu án hólfa

^aGreint frá einstökum gildum vegna þess að aðeins tveir sjúklingar í þessum aldurshópi gáfu lyfjahvarfasýni til að hægt væri að framkvæma lyfjahvarfagreiningu; AUC, helmingunartíma og úthreinsun/þyngd var aðeins hægt að ákvarða fyrir einn af sjúklingunum tveimur

^bLyfjahvarfagreining gerð á samsöfnuðum lyfjahvarfabáttum með meðalþéttni allra einstaklinga á hverjum tímapunkti

Börn með blóðsýkingu af völdum *S. aureus*

Gerð var 4. stigs rannsókn (DAP-PEDS-11-02) til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf daptomycins hjá börnum (1 árs til 17 ára, meðtalin) með blóðsýkingu af völdum *S. aureus*. Lyfjahvörf daptomycins hjá sjúklingum í þessari rannsókn eru tekin saman í töflu 3. Eftir að gefnir höfðu verið endurteknir skammtar var útsetning fyrir daptomycini svipuð hjá mismunandi aldurshópum eftir aðlögun skammta byggt á líkamsþyngd og aldri. Útsetning í plasma sem náðist við þessa skammta var í samræmi við það sem náðist í rannsókninni hjá fullorðnum með blóðsýkingu af völdum *S. aureus* (eftir 6 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum).

Tafla 3 Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfa daptomycins hjá börnum með blóðsýkingu af völdum *S. aureus* (1 til 17 ára) í rannsókn DAP-PEDBAC-11-02

Aldursbil	12-17 ára (N=13)	7-11 ára (N=19)	1 til 6 ára (N=19)*
Skammtur	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Innrennslistími	30 mínútur	30 mínútur	60 mínútur
AUC _{0-24h} (µg×klst/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Helmingunartími	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)

(klst)			
Úthreinsun/þyngd (ml/klst/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Lyfjahvarfabreytur metnar með aðferð byggðri á líkani með fáum lyfjahvarfasýnum sem safnað var frá einstaka sjúklingi í rannsókninni.

*Meðaltal (staðalfrávik) reiknað fyrir sjúklinga á aldrinum 2 til 6 ára vegna þess að enginn sjúklingur á aldrinum 1 til <2 ára tók þátt í rannsókninni. Eftirlíking með því að nota lyfjahvarfalíkan þýðis sýndi fram á að AUC_{ss} (flatarmál undir þéttiferlinum við jafnvægi (ss)) fyrir daptomycin hjá börnum á aldrinum 1 til <2 ára sem fengu 12 mg/kg einu sinni á sólarhring væri sambærilegt við hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 6 mg/kg einu sinni á sólarhring.

Offita

Miðað við einstaklinga sem ekki eiga við offitu að stríða var útsetning fyrir daptomycini í líkamanum skv. mælingum á AUC u.þ.b. 28% meiri hjá þeim sem eiga við í meðallagi mikla offitu að stríða (líkamsþyngdarstuðull, BMI 25-40 kg/m²) og 42% meiri hjá þeim sem eiga við mjög mikla offitu að stríða (líkamsþyngdarstuðull, BMI > 40 kg/m²). Hins vegar er engin aðlögun á skömmtum talin nauðsynleg sakir offitu einnar saman.

Kyn

Ekki hefur komið í ljós neinn klínískt marktækur kynjamunur á lyfjahvörfum daptomycins.

Kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum daptomycins hjá einstaklingum af afrískum eða japönskum kynþætti miðað við einstaklinga af hvítum kynþætti.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir að fullorðnum sjúklingum með mismunandi alvarlega skerta nýrnastarfsemi var gefinn stakur 4 mg/kg eða 6 mg/kg skammtur af daptomycini með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, minnkaði heildarúthreinsun (CL) daptomycins og almenn útsetning (AUC) jókst vegna skertrar nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsunar).

Samkvæmt lyfjahvarfaupplýsingum og lyfjahvarfalíkani er AUC fyrir daptomycin fyrsta sólarhringinn eftir gjöf 6 mg/kg skammts handa fullorðnum sjúklingum í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD) 2-falt hærra en hjá fullorðnum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fengu sama skammt. Á öðrum sólarhring eftir gjöf 6 mg/kg skammts handa fullorðnum sjúklingum í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD) er AUC fyrir daptomycin um það bil 1,3-falt hærra en eftir annan 6 mg/kg skammt hjá fullorðnum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Á grundvelli þessa er ráðlagt að fullorðnir sjúklingar í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun fái daptomycin á 48 klst. fresti í ráðlögðum skömmtum fyrir þá sýkingu sem verið er að meðhöndla (sjá kafla 4.2).

Skammtaáætlun fyrir Daptomycin hameln hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið staðfest.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf daptomycins eftir að gefinn er stakur 4 mg/kg skammtur breytast ekki hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B flokkun á skertri lifrarstarfsemi) samanborið við heilbrigða sjálfbodaliða sem eru sambærilegir hvað varðar kyn, aldur og þyngd. Engin þörf er á að aðlaga skammta þegar daptomycin er gefið sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Ekki hefur verið lagt mat á lyfjahvörf daptomycins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C flokkun).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf daptomycins hafði í för með sér óverulegar til vægar hrörnnunar-/endurmyndunarbreytingar í beinagrindarvöðvum hjá rottum og hundum. Smásæjar breytingar á beinagrindarvöðvum voru óverulegar (u.þ.b. 0,05% af vöðvatrefjum urðu fyrir breytingum) og við stærri skammta fylgdu þeim hækkanir á CK. Hvorki kom fram bandvefsmýndun né rákvöðvalýsa. Háð því hversu lengi rannsóknin

varði, gengu öll áhrif á vöðva, þ.m.t. smásæjar breytingar, að fullu til baka innan 1-3 mánaða eftir að notkun lyfsins var hætt. Ekki komu fram neinar starfrænar eða sjúklegar breytingar á sléttum vöðvum eða hjartavöðva.

LOEL (lowest observable effect level) fyrir vöðvakvilla hjá rottum og hundum kom fram við útsetningu sem var 0,8-2,3 föld sú meðferðarþéttni hjá mönnum sem fæst þegar sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eru gefnir 6 mg/kg skammtar (innrennsli í bláæð á 30 mínútum). Vegna þess að lyfjahlvörfin (sjá kafla 5.2) eru sambærileg eru öryggismörk fyrir báðar íkomuleiðirnar mjög svipuð. Rannsókn á hundum sýndi fram á að vöðvakvilli í beinagrindarvöðvum minnkaði við gjöf einu sinni á sólarhring samanborið við sama heildardagsskammt skipt í nokkra skammta, sem bendir til þess að vöðvakvilli hjá dýrum tengist aðallega tímanum milli skammta.

Áhrif á úttaugar komu fram við notkun stærri skammta en þeirra sem höfðu í för með sér áhrif á beinagrindarvöðva hjá fullorðnum rottum og hundum og tengdust aðallega C_{max} í plasma. Breytingar á úttaugum einkenndust af óverulegri til vægri hrörnun á taugasímum og höfðu oft í för með sér starfrænar breytingar. Bæði smásæju áhrifin og starfrænu áhrifin höfðu algerlega gengið til baka innan 6 mánaða eftir að notkun lyfsins var hætt. Öryggismörk fyrir áhrif á úttaugar eru 8 föld hjá rottum og 6 föld hjá hundum, byggt á samanburði gilda C_{max} við NOEL (no observed effect level) við gildi C_{max} sem náðust eftir skömmtun með 6 mg/kg innrennsli í bláæð á 30 mínútum einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Niðurstöður úr *in vitro* og nokkrum *in vivo* rannsóknum sem hannaðar voru til að kanna verkunarhátt eiturverkana á vöðva af völdum daptomycins benda til þess að eiturverkanir beinist fyrst og fremst að frumuhimnu sérhæfðra vöðvafrumna sem dragast saman af sjálfu sér. Ekki er vitað hvaða einstaki þáttur það er í frumuhimnunni sem daptomycin beinist sérstaklega gegn. Einnig sást eyðilegging á hvatberum, en mikilvægi og meinafræðileg þýðing þess er ekki þekkt. Þetta tengdist ekki áhrifum á vöðvasamdrátt.

Öfugt við fullorðna hunda virtust ungir hundar næmari fyrir meinsemdum í úttaugum heldur en kvillum í beinagrindarvöðvum. Ungir hundar fengu meinsemdir í úttaugar og mænutaugar við minni skammta en þá sem höfðu í för með sér eiturverkanir á beinagrindarvöðva.

Hjá nýfæddum hundum olli daptomycin greinilegum klínískum einkennum vöðvakippa, vöðvastirðleika í útlimum og skertri notkun útlíma, sem leiddi til skertrar líkamsþyngdar og heildarlíkamsástands við skammta ≥ 50 mg/kg/sólarhring og olli því að hætta þurfti meðferð snemma hjá þessum hópum. Við lægri skammta (25 mg/kg/sólarhring) komu fram væg klínísk einkenni vöðvakippa sem gengu til baka og eitt tilvik stirðleika í vöðvum án áhrifa á líkamsþyngd. Engin vefjameinafræðileg samsvörun var í vefjum útlæga og miðlæga taugakerfisins eða beinagrindarvöðvum við neinn skammt og verkunarháttur og klínískt mikilvægi þessara óhagstæðu klínísku vísbendinga er því ekki þekkt.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu engin merki um áhrif á frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs eða þroska eftir fæðingu. Hins vegar kemst daptomycin gegnum fylgjuna hjá ungafullum rottum (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið rannsakað hvort daptomycin skilst út í mjólk hjá mjólkandi dýrum.

Ekki fóru fram langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Daptomycin olli hvorki stökkbreytingum né litningabrenslun í safni rannsókna á eiturverkunum á erfðaeftir *in vivo* og *in vitro*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfið er hvorki eðlis- né efnafræðilega samrýmanlegt lausnum sem innihalda glúkósa. Ekki má blanda lyfinu saman við önnur lyf en þau sem eru nefnd í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi í 12 klst. við 25°C og allt að 48 klst. við 2°C – 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef blandað lyf er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og venjulega ætti ekki að geyma lyfið lengur en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema blöndun hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í innrennslispoka í 12 klst. við 25°C og allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát. Ef blandað lyf er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Við innrennsli í bláæð á 30 mínútum má samanlagður geymslutími (blandaðrar lausnar í hettuglasi og þynntrar lausnar í innrennslispoka, sjá kafla 6.6) við 25°C ekki vera lengri en 12 klst (eða 24 klst við 2°C-8°C).

Við inndælingu í bláæð á 2 mínútum, má geymslutími blandaðrar lausnar í hettuglasinu (sjá kafla 6.6) við 25°C ekki vera lengri en 12 klst. (eða 48 klst. við 2°C-8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymsla utan kælis (fyrir blöndun):

Einnig má geyma Daptomycin hameln utan kælis við hitastig allt að 25°C í að hámarki 1 mánuð, en eftir það skal því fargað. Ekki skal setja lyfið aftur í kæli eftir að það hefur verið geymt utan kælis. Ekki má geyma lyfið fram yfir fyrningardagsetninguna.

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði eftir blöndun og eftir blöndun og þynningu lyfsins í kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Daptomycin hameln 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Einnota 15 ml glær hettuglös úr gleri, lokuð með gráum töppum úr brómóbútýl lyo gúmmíi og álhettu með gulu smelluloki úr plasti.

Daptomycin hameln 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Einnota 15 ml glær hettuglös úr gleri, lokuð með gráum töppum úr brómóbútýl lyo gúmmíi og álhettu með bláu smelluloki úr plasti.

Fáanlegt í pakkningum með 1, 5 eða 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa má fullorðnum daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða með inndælingu í bláæð á 2 mínútum. Daptomycin má ekki gefa með inndælingu í bláæð á 2 mínútum hjá börnum. Börn á

aldrinum 7 til 17 ára eiga að fá daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Hjá börnum yngri en 7 ára sem fá 9-12 mg/kg skal gefa daptomycin á 60 mínútum. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Undirbúningur lausnarinnar fyrir innrennsli krefst viðbótar þynningarskrefs sem lýst er hér á eftir.

Daptomycin hameln gefið með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum

50 mg/ml styrkleiki af Daptomycin hameln 350 mg innrennslistofni, lausn fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

50 mg/ml styrkleiki af Daptomycin hameln 500 mg innrennslistofni, lausn fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á u.þ.b. 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Daptomycin hameln 350 mg stungulyfs-/innrennslistofn, lausn

Við undirbúning Daptomycin hameln fyrir innrennsli í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum: Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Daptomycin hameln er blandað eða þynnt.

Við blöndun:

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við annað yfirborð. Draga skal 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Daptomycin hameln lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Síðan skal þynna blönduðu lausnina með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) (dæmigert rúmmál er 50 ml).

Við þynningu:

1. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með nýrri sæfðri nál sem er 21 gauge eða minni að þvermáli með því að hvolfa hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja lausnina sem þörf er á úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
2. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
3. Flytjið þann skammt sem þarf af blönduðu lausninni í 50 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%).
4. Síðan skal gefa blönduðu og þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Daptomycin hameln 500 mg stungulyfs-/innrennslistofn, lausn

Við undirbúning Daptomycin hameln fyrir innrennsli í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum: Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Daptomycin hameln er blandað eða þynnt.

Við blöndun:

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa

honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við annað yfirborð. Draga skal 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.

2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Daptomycin hameln lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Síðan skal þynna blönduðu lausnina með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) (dæmigert rúmmál er 50 ml).

Við þynningu:

1. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með nýrri sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli með því að hvolfa hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja lausnina sem þörf er á úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
2. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
3. Flytjið þann skammt sem þarf af blönduðu lausninni í 50 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%).
4. Síðan skal gefa blönduðu og þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Sýnt hefur verið fram á að eftirfarandi lyf eru samrýmanleg þegar þeim er bætt út í innrennslislausnir sem innihalda Daptomycin hameln: Aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dópamín, heparín og lídókaín.

Daptomycin hameln gefið með inndælingu í bláæð á 2 mínútum (aðeins fullorðnir sjúklingar)

Ekki skal nota vatn við blöndun Daptomycin hameln til inndælingar í bláæð. Einungis skal blanda Daptomycin hameln með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

50 mg/ml styrkleiki af Daptomycin hameln 350 mg stungulyfsstofni, lausn fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

50 mg/ml styrkleiki af Daptomycin hameln 500 mg stungulyfsstofni, lausn fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á u.þ.b. 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Daptomycin hameln 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Við undirbúning Daptomycin hameln fyrir inndælingu í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum: Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Daptomycin hameln er blandað.

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sóttþreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við annað yfirborð. Draga skal 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.

2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Daptomycin hameln lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli.
6. Hvolfa skal hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal nýja sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja alla lausnina úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
7. Skipta skal um nál fyrir inndælinguna í bláæð.
8. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
9. Síðan skal gefa blönduðu lausnina hægt í bláæð á 2 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Daptomycin hameln 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Við undirbúning Daptomycin hameln fyrir inndælingu í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Daptomycin hameln er blandað.

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við annað yfirborð. Draga skal 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nárlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blandaða lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Daptomycin hameln lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli.
6. Hvolfa skal hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal nýja sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja alla lausnina úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
7. Skipta skal um nál fyrir inndælinguna í bláæð.
8. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
9. Síðan skal gefa blönduðu lausnina hægt í bláæð á 2 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Daptomycin hameln hettuglös eru einungis einnota.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir blöndun (sjá kafla 6.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1
31787 Hameln
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Daptomycin hameln 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn: IS/1/26/015/01

Daptomycin hameln 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn: IS/1/26/015/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. febrúar 2026

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. febrúar 2026