

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektio-pullo sisältää 350 mg daptomysiiniä.

Yksi millilitra sisältää 50 mg daptomysiiniä, kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 7 millilitralla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta.

Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektio-pullo sisältää 500 mg daptomysiiniä.

Yksi millilitra sisältää 50 mg daptomysiiniä, kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 10 millilitralla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine.

Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Daptomysiini on tarkoitettu aikuisille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- aikuisten ja pediatrien (1–17-vuotiaiden) potilaiden komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.
- aikuispotilaiden *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti.
Daptomysiinihoitopäätöstä tehtäessä suositellaan ottamaan huomioon organismin herkyys antibakteerisille aineille ja konsultoimaan asiantuntijaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- aikuisten ja pediatrien (1–17-vuotiaiden) potilaiden *Staphylococcus aureus* -bakteremia.
Aikuispotilailla käytön bakteremiassa on liityttävä oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin, kun taas pediatriisilla potilailla käytön bakteremiassa on liityttävä komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin..

Daptomysiini tehoaa vain gram-positiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joissa aiheuttajiksi epäillään gram-negatiivisia ja/tai tietyntyyppisiä anaerobisia bakteereja, tulee daptomysiinin kanssa samanaikaisesti annostella niihin sopivaa bakteerilääkettä (-lääkkeitä).

Bakteerilääkkeiden asianmukaisen käytön virallinen ohjeistus on syytä huomioida.

4.2 Annostus ja antotapa

Kliinisissä potilastutkimuksissa daptomysiini annettiin vähintään 30 minuutin infuusiona. Daptomysiinin annosta potilaille kahden minuutin injektiona ei ole kliinistä kokemusta. Tätä antotapaa on tutkittu ainoastaan terveillä vapaaehtoisilla. Daptomysiinin farmakokinetiikassa tai turvallisuusprofiilissa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun tuloksia verrattiin samansuuruisista, 30 minuutin infuusiona annetuista annoksista saatuihin tuloksiin (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Annostus

Aikuiset

- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman samanaikaista *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa: daptomysiiniä annetaan 4 mg/kg 24 tunnin välein 7–14 vuorokauden ajan tai kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 5.1).
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, joihin liittyy samanaikainen *Staphylococcus aureus* -bakteremia: daptomysiiniä annetaan 6 mg/kg 24 tunnin välein. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostus: katso jäljempänä oleva annosmuutostaulukko. Hoidon keston pidentäminen yli 14 vuorokauden saattaa olla tarpeen, jos yksittäisellä potilaalla havaitaan komplikaatioiden vaara.
- Tiedossa oleva tai epäilty *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti: daptomysiiniä annostellaan 6 mg/kg 24 tunnin välein. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostus: katso jäljempänä oleva annosmuutostaulukko. Hoidon keston tulee olla saatavilla olevien, virallisten ohjeiden mukainen.

Daptomysiini annetaan laskimoon 0,9 % natriumkloridi-injektio-liuoksessa (ks. kohta 6.6).

Daptomysiiniä ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

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

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Daptomysiini poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta.

Vähäisen kliinisen kokemuksen vuoksi (katso jäljempänä oleva taulukko ja alaviitteet) daptomysiiniä saa käyttää minkä tahansa asteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä aikuispotilailla (kreatiini-puhdistuma [CrCl] < 80 ml/min) vain, kun kliinisen hyödyn oletetaan olevan mahdollista riskiä suurempi. Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja kreatiini-kinaasiarvoa (CK) pitää seurata tarkoin kaikilta potilailta, joilla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Daptomysiinin annosta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 1 Annoksen muuttaminen aikuispotilaille käyttöaiheen ja kreatiniinipuhdistuman mukaan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Käyttöaihe	Kreatiniinipuhdistuma	Annossuositus	Kommentit
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman <i>S. aureus</i> -bakteremiaa	≥ 30 ml/min	4 mg/kg kerran vuorokaudessa	Ks. kohta 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg 48 tunnin välein	(1, 2)
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti tai komplisoitunut iho- tai pehmytkudosinfektio, johon liittyy <i>S. aureus</i> -bakteremia	≥ 30 ml/min	6 mg/kg kerran vuorokaudessa	Ks. kohta 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg 48 tunnin välein	(1, 2)
<p>(1) Annosteluvälin muutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja suositus perustuu farmakokineettisiin tutkimuksiin ja mallinnustuloksiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).</p> <p>(2) Samoja annosmuutoksia, jotka perustuvat terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin ja farmakokineettisiin mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysiä (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysiä (CAPD) saaville aikuispotilaille. Daptomycin Hospira tulee annostella mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä (ks. kohta 5.2).</p>			

Maksan vajaatoiminta

Daptomysiiniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla 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. Daptomysiinin annossa tälle potilasryhmälle pitää siksi noudattaa varovaisuutta.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille tulee käyttää suositusannoksia, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia iäkkäitä lukuun ottamatta (ks. edellä ja kohta 4.4).

Taulukko 2 Pediatristen potilaiden ikään ja käyttöaiheeseen perustuvat suositukset.

Ikäryhmä	Käyttöaihe			
	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremiaa		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot, johon liittyy <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia	
	Annostus	Hoidon kesto	Annostus	Hoidon kesto
12–17-vuotiaat	5 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona	Enintään 14 vuorokautta	7 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona	(1)
7–11-vuotiaat	7 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona		9 mg/kg 24 tunnin välein 30 minuutin infuusiona	
2–6-vuotiaat	9 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona		12 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona	
1–< 2-vuotiaat	10 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona		12 mg/kg 24 tunnin välein 60 minuutin infuusiona	
<p>(1) Pediatristen potilaiden <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremian Daptomycin Hospira -hoidon vähimmäiskeston on oltava yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukainen. Voi olla tarpeen, että Daptomycin Hospira -hoidon kesto on pidempi kuin 14 vuorokautta yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukaisesti. Pediatrisessa <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremiaan liittyvässä tutkimuksessa laskimoon annetun Daptomycin Hospira -hoidon keskimääräinen kesto oli 12 vuorokautta vaihteluvälin ollessa 1–44 vuorokautta. Hoidon keston on oltava saatavilla olevien virallisten suositusten mukainen.</p>				

Daptomycin Hospira annostellaan laskimoon 0,9 % natriumkloridi-injektioliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Daptomycin Hospiraa -valmistetta ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

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

Alle 1-vuotiaille pediatriksille potilaille ei tule antaa Daptomycin Hospira -valmistetta mahdollisten lihas-, hermo-lihas- ja/tai hermostovaikutusten (ääreis- ja/tai keskushermosto) riskin vuoksi. Näitä vaikutuksia havaittiin vastasyntyneillä koirilla (ks. kohta 5.3).

Antotapa

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

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

Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Jos daptomysiinihoidon aloittamisen jälkeen todetaan muu infektio kuin komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio tai oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti, on harkittava hoidon vaihtamista toiseen, sellaiseen bakteerilääkehoitoon, jonka on osoitettu tehoavan kyseiseen infektiotyypin.

Anafylaksia/yliherkkyysreaktiot

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

Keuhkokuume

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

Staphylococcus aureuksen aiheuttama oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti

Kliiniset tiedot daptomysiinin käytöstä *Staphylococcus aureuksesta* johtuvan oikeanpuoleisen infektiivisen endokardiitin hoitoon rajoittuvat 19 aikuispotilaaseen (ks. ”Kliininen teho aikuisilla” kohdassa 5.1). Daptomysiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu *Staphylococcus aureus* -peräisessä oikeanpuoleisessa infektiivisessä endokardiitissa.

Daptomysiinin tehoa sydämen tekoläppäinfektioiden tai *Staphylococcus aureuksesta* johtuvan vasemmanpuoleisen infektiivisen endokardiitin hoidossa ei ole osoitettu.

Syvät infektiot

Jos potilaalla on syvä infektio, hänelle on tehtävä viipymättä tarvittavat kirurgiset toimenpiteet (esim. haavan revisio, proteesilaitteiden poisto, tekoläppäleikkaus).

Enterokokkien aiheuttamat infektiot

Ei ole olemassa riittävää näyttöä, jonka perusteella voisi tehdä johtopäätöksiä siitä, millainen kliininen teho daptomysiinillä mahdollisesti on enterokokkien (mukaan lukien *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium*) aiheuttamien infektioiden hoidossa. Enterokokki-infektioiden (joihin liittyy tai ei liity bakteremia) hoitoon mahdollisesti sopivia daptomysiiniannoksia ei ole myöskään määritelty. Daptomysiinihoidon epäonnistumista on raportoitu enterokokkitulehduksissa, joihin liittyy useimmiten 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 hoidon aikana kehittyy superinfektio, on syytä ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Clostridioides difficile -bakteerin aiheuttama ripuli (CDAD)

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

Lääkkeen yhteisvaikutukset laboratoriotestien kanssa

Virheellistä protrombiiniajan (PT) pitenemistä ja vääriä kohonneita INR-arvoja (International Normalised Ratio) on havaittu, kun näytteiden analysoinnissa käytetään tiettyjä rekombinantteja tromboplastiini-reagensseja (ks. kohta 4.5).

Kreatiiniakinaasi ja myopatia

Daptomysiinihoidon aikana on raportoitu lihassärkyyn ja/tai -heikkouteen sekä myosiittiin, myoglobinemian ja rhabdomyolysiin liittyneitä kohonneita kreatiiniakinaasiarvoja (CK; MM-isoentsyymi) plasmassa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa on todettu CK-arvon huomattavaa suurenemista plasmassa (> 5-kertainen arvo normaaliin ylärajaan verrattuna) ilman lihasoireita useammin daptomysiinillä hoidetuilla potilailla (1,9 %) kuin vertailuvalmisteita saaneilla potilailla (0,5 %). Siitä syystä on suositeltavaa:

- mitata plasman CK kaikilta potilailta hoidon alussa ja säännöllisin välein (vähintään kerran viikossa) hoidon aikana
- mitata CK useammin (esim. 2–3 vuorokauden välein ainakin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan) potilailta, joilla on suurempi myopatian kehittymisen riski. Esimerkiksi minkä tahansa asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta (kreatiniini-puhdistuma < 80 ml/min; ks. myös kohta 4.2), mukaan lukien hemodialyysi- ja CAPD-potilaat, sekä potilailta, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjät, fibraatit ja siklosporiini).
- jos potilaan CK-arvo on lähtötilanteessa yli viisi kertaa suurempi kuin normaali yläraja, on mahdollista, että arvon suurenemisen riski daptomysiinihoidon aikana on entistä suurempi. Tämä pitää huomioida daptomysiinihoitoa aloitettaessa, ja jos daptomysiinihoito aloitetaan, näitä potilaita pitää seurata useammin kuin kerran viikossa.
- että Daptomycin Hospira -valmistetta ei anneta potilaille, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin liittyy myopatiaa, ellei potilaalle hoidosta koituvaa hyötyä ole riskiä suurempi.
- tutkia potilaat säännöllisesti hoidon aikana mahdollisten myopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi
- tarkistaa CK-arvo kahden vuorokauden välein, jos potilaalla ilmenee selittämätöntä lihassärkyä, -aristusta, -heikkoutta tai -krampeja. Daptomycin Hospira -hoito pitää lopettaa, jos potilaalle ilmaantuu selittämättömiä lihasoireita ja CK-arvo on yli viisi kertaa arvon normaalia ylärajaa suurempi.

Perifeerinen neuropatia

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

Pediatriset potilaat

Alle 1-vuotiaille pediatrialle potilaille ei saa antaa daptomysiiniä lihas-, hermo-lihas- ja/tai hermostovaikutusten (ääreis- ja/tai keskushermosto) riskin vuoksi. Näitä vaikutuksia havaittiin vastasyntyneillä koirilla (ks. kohta 5.3).

Eosinofiilinen keuhkokuume

Daptomysiiniä saavilla potilailla on raportoitu eosinofiilista keuhkokuumetta (ks. kohta 4.8). Useimmissa daptomysiinihoitoon liittyneissä tapauksissa potilaille kehittyi kuumetta,

hengenhädistusta (johon liittyi hypoksinen hengitysvaje) sekä diffuuseja keuhkoinfiltraatteja tai organisoituvaa pneumoniaa. Suurin osa tapauksista ilmeni yli kahden viikon kuluttua daptomysiinihoidon aloittamisesta, ja oireet hävisivät daptomysiinihoidon lopettamisen sekä steroidihoidon aloittamisen myötä. Eosinofiilisen keuhkokuumeen uusiutumista on raportoitu uudelleenaltistuksen yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy daptomysiinihoidon yhteydessä tällaisia merkkejä ja oireita, potilaalle pitää tehdä välittömästi lääkärintarkastus muiden mahdollisten syiden (kuten bakteeri-infektio, sieni-infektio, loiset, muut lääkevalmisteet) poissulkemiseksi. Tutkimukseen on tarvittaessa kuuluttava bronkoalveolaarinen huuhtelu. Daptomysiinihoito on keskeytettävä heti ja hoito systeemisillä steroideilla pitää aloittaa, kun se on tarkoituksenmukaista.

Vakavat ihoreaktiot

Daptomysiinihoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) ja mahdollisesti limakalvoihin ulottuvaa rakkulaista ihottumaa (Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN)), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Lääkettä määrättäessä potilasta on neuvottava vakavien ihoreaktioiden merkeistä ja oireista ja seurattava tarkoin. Jos potilaalle ilmaantuu tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä tai oireita, daptomysiinihoito on lopetettava välittömästi ja potilaalle on harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Jos potilaalle kehittyy daptomysiinin käytön yhteydessä vakava ihoreaktio, daptomysiinihoitoa ei saa milloinkaan aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

Tubulointerstiaalinen nefriitti

Tubulointerstiaalista nefriittiä (TIN) on raportoitu daptomysiinin käytön yhteydessä valmisteen myyntiintulon jälkeen. Potilaalle on tehtävä lääkärintarkastus, jos hänelle ilmaantuu kuumetta, ihottumaa, eosinofiliaa ja/tai munuaisten vajaatoiminta tai jos munuaisten vajaatoiminta pahenee daptomysiinihoidon aikana. Jos epäillään tubulointerstiaalista nefriittiä, daptomysiinihoito on lopetettava viipymättä ja on aloitettava asianmukainen hoito ja/tai ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Daptomysiinihoidon aikana on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi myös itsessään altistaa daptomysiinipitoisuuden suurenemiselle, mikä saattaa lisätä myopatian kehittymisen riskiä (ks. edellä).

Daptomysiinin annosteluväliä on säädettävä tarvittaessa, jos aikuispotilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Annosteluvälin muutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, ja suositus perustuu pääosin farmakokineettisiin mallinnustietoihin. Daptomysiiniä saa käyttää vain, jos potilaan kliinisten hyötyjen oletetaan olevan hoidon mahdollisia riskejä suuremmat.

Daptomysiinihoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on ennen Daptomycin Hospira -hoidon aloittamista jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min). Munuaisten toimintaa kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 5.2).

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

Daptomysiinin annosta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Liikalihavuus

Lihavilla henkilöillä, joiden painoindeksi (BMI) on > 40 kg/m², mutta kreatiniinipuhdistuma > 70 ml/min, daptomysiinin AUC_{0-∞} oli merkittävästi koholla, keskimäärin 42 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokeilla. 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).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”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 indusoisi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

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

Vaikka daptomysiinin ja tobramysiinin farmakokinetiikassa havaittiin vähäisiä muutoksia, kun niitä annettiin samanaikaisesti laskimoon 30 minuuttia kestävässä infuusiona (daptomysiiniannos 2 mg/kg), muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Daptomysiinin ja tobramysiinin välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta, kun käytetään hyväksytyjä daptomysiiniannoksia. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä daptomysiiniä samanaikaisesti tobramysiinin kanssa.

Kokemus daptomysiinin ja varfariinin samanaikaisesta annosta on vähäistä. Daptomysiiniä ei ole tutkittu muiden antikoagulanttien kuin varfariinin kanssa. Daptomysiiniä ja varfariinia käyttävien potilaiden veren hyytymistä on seurattava usean vuorokauden ajan sen jälkeen, kun Daptomycin Hospira -hoito on aloitettu.

Daptomysiinin samanaikaisesta annosta muiden myopatiaa mahdollisesti laukaisevien lääkevalmisteiden (esim. HMG-CoA-reduktaasin estäjien) kanssa on vain vähän kokemusta. Joillakin aikuispotilailla, jotka käyttivät jotakin näistä lääkevalmisteista samanaikaisesti daptomysiinin kanssa, on kuitenkin todettu huomattavasti kohonneita CK-pitoisuuksia sekä rhabdomyolyyysiä. Muu lääkitys, johon on liittynyt myopatiaa, suositellaan keskeyttämään tilapäisesti, jos mahdollista, daptomysiinihoidon aikana, elleivät samanaikaisen lääkityksen hyödyt ole sen riskejä suuremmat. Jos samanaikaista lääkitystä ei voida välttää, CK-pitoisuus pitää mitata useammin kuin kerran viikossa, ja potilaita pitää seurata tarkoin mahdollisten myopatian viittaavien merkkien tai oireiden varalta (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.3).

Daptomysiini poistuu elimistöstä pääasiassa suodattamalla munuaisten kautta, jolloin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, jos samanaikaisesti käytetään munuaissuodatusta vähentäviä lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät). Samanaikaisen annon aikana myös farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen additiivisten munuaisvaikutusten takia. Siitä syystä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta annettaessa daptomysiiniä samanaikaisesti sellaisen lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään vähentävän munuaissuodatusta.

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana daptomysiinin ja joissakin protrombiiniajan (PT)/international normalized ratio (INR)-määrittelyissä käytettyjen tiettyjen reagenssien välillä on raportoitu haitallisia yhteisvaikutuksia, mikä johti virheelliseen protrombiiniajan pitenemiseen ja INR-arvon kohoamiseen. Jos daptomysiiniä saaneiden potilaiden PT/INR-arvoissa on selittämättömiä poikkeavuuksia, on syytä epäillä *in vitro* -yhteisvaikutusta laboratoriokokeen kanssa. Virheellisten tulosten mahdollisuus voidaan minimoida ottamalla PT- tai INR-näytteet lähellä ajankohtaa, jolloin daptomysiinipitoisuus plasmassa on pienimmillään (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daptomysiinistä ei ole saatavissa raskautta koskevia kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Daptomycin Hospira -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli vain jos hyöty on oletettavasti suurempi kuin mahdollinen riski.

Imetys

Yhdessä ihmistä koskevassa tapauselostuksessa daptomysiiniä annettiin imettävälle äidille laskimoon päivittäin 28 vuorokauden ajan annoksina 500 mg/vrk, ja potilaan rintamaidosta kerättiin näytteitä 24 tunnin ajanjakson ajan päivänä 27. Äidinmaidosta mitattu suurin daptomysiinipitoisuus oli 0,045 mikrog/ml, joka on pieni pitoisuus. Tämän vuoksi, kunnes saadaan lisää kokemusta, rintaruokinta on lopetettava, jos daptomysiiniä annetaan imettävälle naiselle.

Hedelmällisyys

Daptomysiinistä ei ole hedelmällisyyttä koskevia kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Raportoitujen haittavaikutusten perusteella daptomysiinin ei otaksuta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Daptomysiiniä on annettu kliinisissä tutkimuksissa 2 011 aikuiselle koehenkilölle. Näissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen 4 mg/kg sai 1 221 koehenkilöä, joista 1 108 oli potilaita ja 113 terveitä vapaaehtoisia. Pediatriassa potilailla tehdyissä tutkimuksissa daptomysiiniä annettiin 372 potilaalle komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin tai *Staphylococcus aureus* –bakteremiaan. 61 potilasta sai daptomysiiniä kerta-annoksen ja 311 potilasta sai daptomysiiniä terapeuttisen hoito-ohjelman mukaan (vuorokausiannokset vaihtelivat välillä 4–12 mg/kg). Vuorokausiannoksen 6 mg/kg sai 460 koehenkilöä, joista 304 oli potilaita ja 156 oli terveitä vapaaehtoisia. Haittavaikutusten (tutkijan mielestä mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkevalmisteesta johtuva) esiintyvyyksien on raportoitu olleen samankaltaisia sekä daptomysiinillä että vertailuhoidoilla.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat (esiintymistiheys yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)): sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, *Candida*-infektiot, anemia, ahdistuneisuus, unettomuus, huimaus, päänsärky, hypertensio, hypotensio, maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, vatsan turvotus ja pingottuneisuus, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa (kohonneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (AFOS) arvot), ihottuma, kutina, raajakivut, kohonnut kreatiinikinaasipitoisuus (CK) seerumissa, reaktiot infuusiokohdassa, kuume, heikkous.

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin hoidon aikana sekä seuranta-aikana seuraavan esiintymistiheyden mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Haittavaikutukset on esitetty esiintymistiheyden ja haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleinen:</i>	Sieni-infektiot, virtsatieinfektio, <i>Candida</i> -infektio
	<i>Melko harvinainen:</i>	Fungemia
	<i>Tuntematon*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**
Veri ja imukudos	<i>Yleinen:</i>	Anemia
	<i>Melko harvinainen:</i>	Trombosytomia, eosinofilia, kohonnut INR-arvo, leukosytoosi
	<i>Harvinainen:</i>	Pidentynyt protrombiiniaika (PT)
	<i>Tuntematon*:</i>	Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*:</i>	Yliherkkyys**, joka on ilmennyt mm. yksittäisinä, spontaanisti raportoituina seuraavina tapauksina: angioedeema, keuhkoeosinofilia, suun ja nielun turpoamisen tunne, anafylaksia**, infuusioreaktiot, joiden oireita ovat olleet: takykardia, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset, kokovartalopunoitus, kierto huimaus (vertigo), pyörtyminen 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>	Parestesiat, makuaistin häiriö, vapina, silmän ärsytys
	<i>Tuntematon*:</i>	Perifeerinen neuropatia**
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen:</i>	Kierto huimaus (vertigo)
Sydän	<i>Melko harvinainen:</i>	Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i>	Hypertensio, hypotensio
	<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, turvotus ja pingottuneisuus
	<i>Melko harvinainen:</i>	Dyspepsia, kielitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i>	Poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset ² (kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaatti-aminotransferaasi (ASAT) tai alkalinen fosfataasi (AFOS) -pitoisuus)
	<i>Harvinainen:</i>	Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i>	Ihottuma, kutina
	<i>Melko harvinainen:</i>	Nokkosihottuma

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	<i>Tuntematon*</i> :	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)**, mahdollisesti limakalvoihin ulottuva rakkulainen ihottuma (SJS tai TEN)**
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i>	Raajakipu, kohonnut kreatiiniinipitoisuus (CK) ² seerumissa
	<i>Melko harvinainen:</i>	Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihasheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) seerumissa, lihaskouristukset
	<i>Tuntematon*</i> :	Rabdomyolyysi ³ **
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen:</i>	Munuaisten toiminnan häiriöt, mukaan lukien munuaisten toiminnan loppuminen ja munuaisten vajaatoiminta, kohonnut kreatiniinipitoisuus seerumissa
	<i>Tuntematon*</i> :	Tubulointerstiaalinen nefriitti (TIN)**
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Melko harvinainen:</i>	Vaginiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i>	Infuusiokohdan reaktiot, kuume, heikkous
	<i>Melko harvinainen:</i>	Väsytys, kipu

* Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska näiden reaktioiden raportointi on vapaaehtoista ja raportit ovat peräisin potilasjoukosta, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti, joten esiintyvyys on luokiteltu tuntemattomaksi.

** Ks. kohta 4.4.

¹ Daptomysiiniin liittyvän eosinofiilisen keuhkokuumeen tarkka ilmaantuvuus on tuntematon, mutta tähän mennessä spontaaniraportoinnissa saatujen raporttien määrä on hyvin vähäinen (< 1/10 000).

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

³ Noin 50 % potilaista, joista oli olemassa kliinisiä tietoja arvioinnin pohjaksi, sairasti ennestään munuaisten vajaatoimintaa tai sai samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan rabdomyolyysia.

Turvallisuustiedot daptomysiinin annosta 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon on saatu kahdesta terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta. Näiden tutkimusten perusteella daptomysiinin kummankin antotavan (2 minuuttia kestävästä injektioon laskimoon ja 30 minuuttia kestävästä infuusion laskimoon) turvallisuus- ja siedettävyysolempi oli samankaltainen. Paikallisessa siedettävyydessä tai haittavaikutusten luonteessa ja esiintymistiheydessä ei havaittu oleellisia eroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa suositellaan elintoimintoja tukevaa 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 (kalsiumionien läsnä ollessa) sitoutumiseen sekä kasvavien että stationaarivaiheen solujen bakteerikalvoihin, mistä aiheutuu depolarisaatio ja proteiini-, DNA- ja RNA-synteesin nopea estyminen. Tämä aiheuttaa bakteerisolun kuoleman, johon liittyy erittäin vähän solulyysiä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Daptomysiinillä on nopea, pitoisuudesta riippuvainen bakterisidinen vaikutus gram-positiivisiin organismeihin *in vitro* sekä eläinmalleissa *in vivo*. Eläinmalleissa AUC/MIC ja C_{max} /MIC korreloivat tehon ja ennakoitun bakteerikuoleman kanssa *in vivo* kerta-annoksilla, jotka vastaavat aikuisen ihmisen annoksia 4 mg/kg ja 6 mg/kg kerran vuorokaudessa.

Resistenssimekanismit

Etenkin vaikeasti hoidettavia infektioita sairastavien potilaiden hoidon aikana ja/tai pitkittyneen käytön jälkeen on raportoitu kantoja, joiden herkkyys daptomysiinille on heikentynyt. Hoidon epäonnistumista on raportoitu etenkin *Staphylococcus aureus*-, *Enterococcus faecalis*- ja *Enterococcus faecium* -kantojen aiheuttamien infektioiden yhteydessä (mukaan lukien bakteeremiset potilaat), mihin on liittynyt taudinaiheuttajien daptomysiiniherkkyyden heikentymistä tai selvää resistenssiä hoidon aikana.

Daptomysiiniresistenssin mekanismeja (mekanismeja) ei täysin tunneta.

Raja-arvot

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

Herkkyyys

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

Taulukko 4 Daptomysiinille yleisesti herkät lajit ja luontaisesti vastustuskykyiset organismit

Yleisesti herkät lajit
<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 teho katsotaan olevan kliinisissä tutkimuksissa osoitettu tyydyttäväksi.

Kliininen teho aikuisilla

Kahdessa komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa 36 % daptomysiinillä hoidetuista aikuispotilaista täytti koko elimistön tulehdusreaktion (SIRSin) kriteerit. Yleisimmin hoidettu infektiotyyppi oli haavainfektio (38 % potilaista) ja 21 %:lla oli suuria märkäpesäkkeitä. Nämä hoidettaviin potilasryhmiin liittyvät rajoitteet pitää ottaa huomioon, kun päädytään käyttämään daptomysiiniä.

Satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa oli 235 *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavaa aikuispotilasta (eli 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:lla oli metisilliinille herkkä *Staphylococcus aureus* -infektio (MSSA) ja 8:lla metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus* -infektio (MRSA). Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastaneiden potilaiden hoidon onnistumisprosentit on kuvattu alla olevassa taulukossa.

Taulukko 5 Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastavien potilaiden hoidon onnistumisprosentit

Potilasryhmä	Daptomysiini n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Erot onnistumis- prosentteissa - (95 % CI)
ITT (intention to treat) -potilaat			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protocol) -potilaat			
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. Näiden epäonnistuneiden hoitojen yhteydessä kuudella daptomysiinihoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä vankomysiinihoitoa saaneella potilaalla *Staphylococcus aureuksen* herkkyys daptomysiinille heikkeni kohonneiden MIC-arvojen perusteella hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. Resistenssimekanismit edellä). Useimmilla niistä potilaista, joiden hoito epäonnistui pitkittyneen tai uusiutuneen *Staphylococcus aureus* -infektion vuoksi, oli syvä infektio eivätkä he saaneet tarvittavaa kirurgista hoitoa.

Kliininen teho pediatriisilla potilailla

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 daptomysiiniä 5 mg/kg tai tavanomaista hoitoa vertailuvalmisteella
- Ikäryhmä 2 (n=113): 7–11-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 7 mg/kg tai tavanomaista hoitoa

- Ikäryhmä 3 (n=125): 2–6-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 9 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 4 (n=45): 1–< 2-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 10 mg/kg tai tavanomaista hoitoa

DAP-PEDS-07-03-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida hoidon turvallisuutta. Toissijaisia tavoitteita olivat mm. iästä riippuvaisten, laskimoon annettavien daptomysiiniannosten tehon arviointi tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Tärkein tehon päätetapahtuma oli toimeksiantajan määrittelemä ja sokkoutetun päätutkijan määrittämä kliininen tulos hoitotulosarvion yhteydessä.

Tutkimuksessa hoitoa sai yhteensä 389 tutkittavaa, mukaan lukien 256 daptomysiiniä saanutta tutkittavaa ja 133 tavanomaista hoitoa saanutta tutkittavaa. Daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneiden hoitoryhmien kaikkien populaatioiden kliiniset onnistumisprosentit olivat vertailukelpoisia, mikä tukee ITT (Intent to treat) -populaation ensisijaista tehoanalyysiä.

Taulukko 6 Yhteenveto toimeksiantajan määrittelemistä kliinisistä tuloksista hoitotulosarvion yhteydessä

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

Myös kokonaishoitovasteprosentti oli samaa luokkaa daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneissa hoitoryhmissä, kun infektion aiheuttaja oli MRSA, MSSA tai *Streptococcus pyogenes* (ks. taulukko jäljempänä; mikrobiologisesti arvioitava populaatio). Kummassakin hoitoryhmässä vasteprosentit olivat > 94 % kaikkien näiden yleisten patogeenien aiheuttamien infektioiden hoidossa.

Taulukko 7 Yhteenveto kokonaishoitovasteesta lähtötilanteen patogeenityypin perusteella (mikrobiologisesti arvioitava populaatio)

Patogeeni	Kokonaisonnistumisprosentti ^a pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosisinfektio 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 (patogeenitason vaste ”eradikaatio” tai ”oletettu eradikaatio”), hoito luokiteltiin kokonaisuutena onnistuneeksi.

Daptomysiinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 1–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla (tutkimus DAP-PEDBAC-11-02), joilla oli *Staphylococcus aureuksen* aiheuttama bakteremia. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 2:1 seuraaviin ikäryhmiin, ja heille annettiin iän mukaiset annokset kerran vuorokaudessa enintään 42 vuorokauden ajan seuraavasti:

- Ikäryhmä 1 (n=21): 12–17-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 7 mg/kg tai tavanomaista hoitoa vertailuvalmisteella
- Ikäryhmä 2 (n=28): 7–11-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 9 mg/kg tai tavanomaista hoitoa
- Ikäryhmä 3 (n=32): 1–6-vuotiaat, jotka saivat daptomysiiniä 12 mg/kg tai tavanomaista hoitoa.

DAP-PEDBAC-11-02-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida laskimoon annettavan daptomysiinihoidon turvallisuutta tavanomaisiin antibiootteihin verrattuna. Toissijaisia tavoitteita olivat sokkoutetun arvioijan määrittämä kliininen tulos hoitotulosarvion yhteydessä (onnistunut [parantunut, lievittynyt], epäonnistunut, tai ei arvioitavissa) ja mikrobiologinen vaste (onnistunut, epäonnistunut, tai ei arvioitavissa) hoitotulosarvion yhteydessä lähtötilanteen patogeneenyyppin perusteella.

Tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 81 tutkittavaa, joista 55 sai daptomysiiniä ja 26 sai tavanomaista hoitoa. Tutkimukseen ei osallistunut 1–< 2-vuotiaita potilaita. Kaikissa populaatioissa kliiniset onnistumistumisprosentit olivat vertailukelpoiset daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneissa haaroissa.

Taulukko 8 Yhteenveto sokkoutetun arvioijan määrittelemästä kliinisestä tuloksesta hoitotulosarvion yhteydessä

	Kliininen onnistuminen pediatriisilla potilailla, joilla oli <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia		
	Daptomysiini n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Ero (%)
Korjattu ITT (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologisesti korjattu ITT (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Kliinisesti arvioitava	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Taulukko 9 Hoitotulosarvion yhteydessä määritetty mikrobiologinen tulos daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa MRSA- ja MSSA-infektioihin saaneissa haaroissa (mMITT-populaatio)

Patogeeni	Mikrobiologinen onnistumisprosentti pediatriisilla potilailla, joilla oli <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremia n/N (%)	
	Daptomysiini	Vertailuvalmiste
Metisilliinille herkkä <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Metisilliinille resistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Daptomysiinin farmakokinetiikka terveillä vapaaehtoisilla on yleisesti ottaen lineaarinen ja ajasta riippumaton annoksilla 4–12 mg/kg, kun se annetaan kerta-annoksena 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa enintään 14 vuorokauden ajan. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmanteen vuorokausiannokseen mennessä.

Kun daptomysiiniä annettiin 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon hyväksytyillä hoitoannoksilla 4–6 mg/kg, sen farmakokinetiikan todettiin myös tällöin olevan verrannollinen annokseen. Altistuksen (AUC ja C_{max}) osoitettiin terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla olevan verrannollinen 30 minuuttia kestäneen laskimoon annetun daptomysiini-infuusion jälkeen ja 2 minuuttia kestäneen laskimoon annetun daptomysiini-injektion jälkeen.

Eläinkokeet osoittivat, että daptomysiini ei imeydy merkittävässä määrin oraalisen annon jälkeen.

Jakautuminen

Daptomysiinin vakaan tilan jakautumistilavuus oli terveillä aikuisilla koehenkilöillä noin 0,1 l/kg ja se oli annoksesta riippumaton. Kudosjakautumistutkimukset rotilla osoittivat, että daptomysiini vaikuttaa läpäisevän veri-aivoesteen ja istukan vain hyvin vähäisessä määrin niin kerta-annoksen kuin toistuvan annon jälkeen.

Daptomysiini sitoutuu palautuvasti (reversiibelisti) ja pitoisuudesta riippumattomasti ihmisen plasman proteiineihin. Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla ja daptomysiinillä hoidetuilla aikuispotilailla (munuaisten vajaatoimintapotilaat mukaan lukien) keskimääräinen sitoutumisprosentti oli noin 90 %.

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 -isoentsyymien aktiivisuutta: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. On epätodennäköistä, että daptomysiini estäisi tai indusoi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

Plasman radioaktiivisuus oli terveille aikuisille annetun ¹⁴C-daptomysiini-infuusion jälkeen samankaltainen kuin mikrobiologisessa määrittämisessä 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 elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Probenesidin ja daptomysiinin samanaikainen anto ei vaikuta daptomysiinin farmakokinetiikkaan ihmisillä, mikä viittaa siihen, että daptomysiinin aktiivista erittymistä munuaistiehyiden kautta tapahtuu vain minimaalisessa määrin tai ei lainkaan.

Laskimoon annetun daptomysiinin puhdistuma plasmasta on noin 7–9 ml/h/kg, ja sen munuaispuhdistuma on 4–7 ml/h/kg.

Massatasetutkimuksessa, jossa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä ainetta, 78 % annoksesta kertyi kokonaisradioaktiivisuuden perusteella virtsaan, kun muuttumatonta daptomysiiniä kertyi virtsaan noin 50 % annoksesta. Noin 5 % radioaktiivisesta aineesta erittyi ulosteisiin.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen daptomysiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli iäkkäillä (≥ 75 -vuotiaat) noin 35 % pienempi ja keskimääräinen AUC_{0-∞}-arvo noin 58 % suurempi kuin nuorilla (18–30-vuotiaat) terveillä koehenkilöillä. 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 pitää kuitenkin selvittää ja annosta pienentää, jos on viitteitä vaikea-asteisesta munuaisten vajaatoiminnasta.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Daptomysiinin farmakokineetiikkaa arvioitiin pediatriassa tutkittavilla kolmessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, joissa daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena. Kun daptomysiiniä annettiin 4 mg/kg kerta-annoksena nuorille (12–17-vuotiaille), joilla oli gram-positiivinen infektio, painon ja eliminaation puoliintumisajan mukaan normalisoitu daptomysiinin kokonaispuhdistuma oli nuorilla samanlainen kuin aikuisilla. Kun daptomysiiniä annettiin 4 mg/kg kerta-annoksena 7–11-vuotiaille lapsille, joilla oli gram-positiivinen infektio, daptomysiinin kokonaispuhdistuma oli suurempi ja eliminaation puoliintumisaika oli lyhyempi kuin nuorilla. Kun daptomysiiniä annettiin 4, 8 tai 10 mg/kg kerta-annoksena 2–6-vuotiaille lapsille, daptomysiinin kokonaispuhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika olivat samanlaiset eri annostasoilla, ja kokonaispuhdistuma oli suurempi ja eliminaation puoliintumisaika oli lyhyempi kuin nuorilla. Kun daptomysiiniä annettiin 6 mg/kg kerta-annoksena 13–24 kuukauden ikäisille lapsille, daptomysiinin puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika olivat samanlaiset kuin 2–6-vuotiaille lapsilla, jotka saivat daptomysiiniä 4–10 mg/kg kerta-annoksena. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että lääkeainealtistus (AUC) on pediatriassa potilailla kaikilla annostasoilla yleensä pienempi kuin vastaavia annoksia saaneilla aikuisilla.

Pediatriiset potilaat, joilla on komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio

Daptomysiinin turvallisuutta, tehoa ja farmakokineetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAP-PEDS-07-03) pediatriassa potilailla (1–17-vuotiaille), joilla oli gram-positiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Taulukossa 10 on yhteenveto daptomysiinin farmakokineetikasta tämän tutkimuksen potilailla. Daptomysiinialtistus oli toistuvien annosten jälkeen samanlainen kaikissa ikäryhmissä, kun annos sovittiin painon ja iän mukaan. Näillä annoksilla havaitut farmakokineettisten suureiden arvot vastasivat komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota sairastavilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettuja arvoja (kun aikuisten annostus oli 4 mg/kg kerran vuorokaudessa).

Taulukko 10 Daptomysiinin farmakokineettisten suureiden arvot (keskiarvo (keskihajonta)) DAP-PEDS-07-03-tutkimuksessa pediatriassa potilailla (1–17-vuotiaille), joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio

Ikäryhmä	12–17-vuotiaat (N=6)	7–11-vuotiaat (N=2)^a	2–6-vuotiaat (N=7)	1–< 2-vuotiaat (N=30)^b
Annos	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infuusioaika	30 minuuttia	30 minuuttia	60 minuuttia	60 minuuttia
AUC _{0-24h} (µg×h/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
Laskennallinen t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Puhdistuma (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokineettisten suureiden arvot määritettiin tilamalleista riippumattomalla analyysillä

^a Yksittäiset arvot on ilmoitettu, koska vain kahdesta tämän ikäryhmän potilaasta saatiin farmakokineettiset näytteet farmakokineettistä analyysiä varten; AUC, laskennallinen puoliintumisaika (t_{1/2}) ja painonmukainen puhdistuma voitiin määrittää vain toiselta näistä kahdesta potilaasta

^b Farmakokineettinen analyysi tehtiin yhdistetystä farmakokineettisestä profiilista, joka perustui kaikkien potilaiden lääkeainepitoisuuksien keskiarvoon kunakin ajankohtana

Pediatriiset potilaat, joilla oli Staphylococcus aureus -bakteremia

Daptomysiinin turvallisuutta, tehoa ja farmakokineetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAP-PEDBAC-11-02) pediatriassa potilailla (1–17-vuotiaille), joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia. Taulukossa 11 on yhteenveto daptomysiinin farmakokineetikasta tämän tutkimuksen potilailla. Daptomysiinialtistus oli toistuvien annosten jälkeen samanlainen kaikissa ikäryhmissä, kun annos sovittiin painon ja iän mukaan. Näillä annoksilla havaitut farmakokineettisten suureiden arvot vastasivat *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettuja arvoja (kun aikuisten annostus oli 6 mg/kg kerran vuorokaudessa).

Taulukko 11 Daptomysiinin farmakokineettisten suureiden arvot (keskiarvo (keskihajonta)) DAP-PEDBAC-11-02-tutkimuksessa pediatriisilla potilailla (1–17-vuotiailla), joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia

Ikäryhmä	12–17-vuotiaat (N=13)	7–11-vuotiaat (N=19)	1–6-vuotiaat (N=19)*
Annos Infuusioaika	7 mg/kg 30 minuuttia	9 mg/kg 30 minuuttia	12 mg/kg 60 minuuttia
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Laskennallinen t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Puhdistuma (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokineettisten suureiden arvot laskettiin sovitamalla tutkimukseen osallistuneista yksittäisistä potilaista kerätyt harvat farmakokineettiset näytteet samaan matemaattiseen malliin

*Keskiarvo (keskihajonta) on laskettu 2–6-vuotiaille potilaille, koska tutkimukseen ei osallistunut 1–<2-vuotiaita potilaita. Populaatiofarmakokineettisellä mallilla tehty simulointi osoitti, että daptomysiiniä annoksella 12 mg/kg kerran vuorokaudessa saavilla 1–<2-vuotiailla pediatriisilla potilailla AUC-arvot (vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala) olisivat verrannollisia daptomysiiniä annoksella 6 mg/kg kerran vuorokaudessa saavien aikuisten arvoihin.

Liikalihavuus

Daptomysiinin systeeminen altistus AUC-arvona mitattuna oli kohtalaisen lihavilla (painoindeksi 25–40 kg/m²) noin 28 % suurempi ja sairaalloisen lihavilla (painoindeksi > 40 kg/m²) 42 % suurempi kuin normaalipainoisilla ihmisillä. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa pelkästään lihavuuden takia.

Sukupuoli

Daptomysiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuoleen liittyviä eroja.

Rotu

Kliinisesti merkitseviä eroja daptomysiinin farmakokinetiikassa ei olla havaittu mustaihosisilla tai japanilaisilla potilailla verrattuna valkoihosiin potilaisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun 4 mg/kg tai 6 mg/kg kerta-annoksen jälkeen daptomysiinin kokonaispuhdistuma pieneni ja systeeminen altistus (AUC) lisääntyi, kun munuaisten toiminta heikkeni (kreatiniinipuhdistuma pieneni).

Farmakokineettisten tietojen ja mallinnuksen perusteella daptomysiinin AUC oli ensimmäisenä 6 mg/kg annoksen antamisen jälkeisenä päivänä aikuisilla HD- ja CAPD-potilailla kaksinkertainen verrattuna samansuuruisen annoksen saaneisiin aikuispotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Toisena 6 mg/kg annoksen antamisen jälkeisenä päivänä daptomysiinin AUC oli aikuisilla HD- ja CAPD-potilailla noin 1,3-kertainen verrattuna toisen annoksen 6 mg/kg saaneisiin aikuispotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tämän perusteella suositellaan, että aikuiset HD- ja CAPD-potilaat saavat daptomysiiniä 48 tunnin välein kyseisen infektiootyypin hoitoon suositeltuina annoksina (ks. kohta 4.2).

Daptomysiinin annosta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Daptomysiinin farmakokinetiikka ei muutu 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta), verrattuna sukupuolen, iän ja painon mukaan kaltaistettuihin terveisiin vapaaehtoihin. Daptomysiiniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Daptomysiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daptomysiinin antoon on liittynyt hyvin vähäisiä tai lieviä degeneratiivisia/regeneratiivisia muutoksia rotan ja koiran luustolihasissa. Luustolihasissa mikroskooppiset muutokset olivat hyvin vähäisiä (kohdistuivat noin 0,05 %:iin lihassäikeistä), ja suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista. Fibroosia tai rbdomyolyysia ei havaittu. Kaikki lihasvaikutukset, myös mikroskooppiset muutokset, korjautuivat täysin tutkimuksen kestosta riippuen 1–3 kuukauden kuluessa daptomysiinin annon lopettamisen jälkeen. Sileässä lihaksessa ja sydänlihaksessa ei havaittu toiminnallisia eikä patologisia muutoksia.

Pienin havaittava rotille ja koirille myopatiaa aiheuttava pitoisuus (Lowest observable effect level, LOEL) oli 0,8–2,3-kertainen ihmisen terapeutiseen pitoisuuteen nähden käytettäessä annosta 6 mg/kg (30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Koska farmakokineettiset ominaisuudet ovat verrannolliset (ks. kohta 5.2), kummankin antotavan turvallisuusmarginaalit ovat hyvin samanlaiset.

Koirilla tehty tutkimus osoitti, että luuston myopatia väheni kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen verrattuna saman vuorokausiannoksen jakamiseen useaan pienempään annokseen, mikä viittaa siihen, että eläimille aiheutunut myopatia liittyy ensisijaisesti annosten väliseen aikaan.

Aikuisilla rotilla ja koirilla todettiin vaikutuksia perifeeriseen hermostoon annoksilla, jotka olivat luustolihasvaikutuksia aiheuttaneita annoksia suurempia. Vaikutukset liittyivät lähinnä plasman C_{max} -arvoon. Ääreishermoissa todetuille muutoksille oli tyypillistä viejähaarakkeen minimaalinen tai lievä degeneraatio, mihin liittyi usein toiminnallisia muutoksia. Sekä mikroskooppiset että toiminnalliset vaikutukset hävisivät kokonaan 6 kuukaudessa annoksen annon jälkeen. Perifeerisen hermoston vaikutuksissa turvallisuusmarginaali oli rotilla 8-kertainen ja koirilla 6-kertainen kun suurimman haitattoman annoksen huippupitoisuutta (C_{max}) verrattiin 30 minuuttia kestäneellä laskimoinfuusiolla saavutettuun huippupitoisuuteen potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta ja annos oli 6 mg/kg kerran vuorokaudessa.

Daptomysiinin lihastoksisuutta selvittäneiden *in vitro*- ja muutamien *in vivo*-tutkimusten tulokset osoittavat, että toksisuus kohdistuu erilaistuneiden, spontaanisti supistuvien lihassolujen solukalvoon. Solupinnan spesifistä rakenneosaa, johon vaikutus kohdistuu, ei ole tunnistettu. Myös mitokondrioiden määrän vähenemistä tai vaurioitumista havaittiin. Tämän löydöksen patofysiologinen merkitys on kuitenkin tuntematon, eikä sillä ollut yhteyttä lihasten supistumiseen liittyneisiin vaikutuksiin. Nuoret koirat näyttivät aikuisista koirista poiketen olevan herkempiä saamaan ääreishermovaurioita kuin luustomyopatiaa. Nuorille koirille kehittyi ääreis- ja selkäydinhermovaurioita annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin luurankolihasstoksisuuteen liittyvät annokset.

Daptomysiini aiheutti ≥ 50 mg/kg/vrk annoksilla vastasyntyneille koirille selkeinä kliinisinä löydöksinä nytkähtelyä, raajojen lihasjäykkyyttä ja heikentyneitä kykyä käyttää raajoja, mikä aiheutti painon laskua ja yleiskunnon heikkenemistä, minkä vuoksi hoito näillä annosryhmillä piti keskeyttää jo varhaisvaiheessa. Pienemmällä annoksella (25 mg/kg/vrk) havaittiin lievänä ja palautuvana kliinisenä löydöksenä nytkähtelyä ja yksi lihasjäykkyytystapaus, mutta ei vaikutusta 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 todettu viitteitä vaikutuksista hedelmällisyyteen eikä alkion/sikiön tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Daptomysiini voi kuitenkin tiineillä rotilla läpäistä istukan (ks. kohta 5.2). Daptomysiinin erittymistä imettävien eläinten maitoon ei ole tutkittu.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia jyrksijöillä ei ole tehty. Daptomysiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vivo*- ja *in vitro*-geenitoksisuuskoesarjassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Sitruunahappo (liukoisuutta lisäävä aine / stabilointiaine)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Daptomycin Hospira ei ole fysikaalisesti eikä kemiallisesti yhteensopiva glukoosia sisältävien liuosten kanssa. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytön aikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi injektio­pullo­ssa on osoitettu 12 tuntia 25 °C:ssa ja enintään 48 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa. Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys infuusiopusseissa on 12 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa.

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

2 minuuttia kestävä­n laskimoinjektion yhteydessä käyttökuntoon saatetun liuoksen säilytysaika injektio­pullo­ssa (ks. kohta 6.6) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (tai 48 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää kuitenkin käyttää välittömästi. Valmiste ei sisällä säilytysainetta eikä bakteriostaattia. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kertakäyttöinen, 15 ml:n tyypin I kirkas lasinen injektio­pullo, jossa harmaa kumitulppa ja alumiinikorkki.

Pakkauskoost: 1 injektio­pullo tai 5 injektio­pulloa.

Kaikkia pakkauskoostja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Daptomysiini voidaan antaa aikuisille laskimoon joko 30 minuuttia kestävä­nä infuusiona tai 2 minuuttia kestävä­nä injektiona. Daptomysiiniä ei saa antaa pediatri­sisille potilaille 2 minuuttia kestävä­nä injektiona. Daptomysiini pitää antaa 7–17-vuotiaille pediatri­sisille potilaille 30 minuuttia kestävä­nä infuusiona. Daptomysiini pitää antaa 60 minuuttia kestävä­nä infuusiona alle 7-vuotiaille pediatri­sisille potilaille, jotka saavat daptomysiiniä annoksella 9–12 mg/kg (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Infuusioliuoksen valmistus vaatii myös seuraavanlaisen laimennusvaiheen:

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon

Daptomycin Hospira -infuusionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-aine 7 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -infuusionesteen valmistamisessa seuraavia ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen vaahtoamisen minimoimiseksi.

1. Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopullon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
2. Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
3. Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettynä injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula laskimoinfuusion antoon tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Siirrä käyttökuntoon saatettu liuos 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin (tyypillinen tilavuus 50 ml).
10. Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos annetaan sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Seuraavien lääkeaineiden on osoitettu olevan yhteensopivia Daptomycin Hospira -infuusioliuoksen kanssa: atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, gentamisiini, flukonatsoli, levofloksasiini, dopamiini, hepariini ja lidokaiini.

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 2 minuuttia kestävässä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaat)

Laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen käyttökuntoon saattamiseen ei saa käyttää vettä. Daptomycin Hospira -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuoksella.

Daptomycin Hospira -injektionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-aine 7 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen valmistamisessa seuraavia ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen vaahtoamisen minimoimiseksi.

1. Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopullon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
2. Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
3. Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula laskimoon annettavaa injektiota varten tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttökuntoon saatettu injektio-liuos annetaan sen jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Hospira -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Mikrobiologiselta kannalta liuos pitää käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon

Daptomycin Hospira -infuusionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-aine 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -infuusionesteen valmistamisessa seuraavia ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen vaahtamisen minimoimiseksi.

1. Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopulloon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
2. Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
3. Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liuennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula laskimoinfuusion antoon tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Siirrä käyttökuntoon saatettu liuos 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin (tyypillinen tilavuus 50 ml).
10. Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos annetaan sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Seuraavien lääkeaineiden on osoitettu olevan yhteensopivia Daptomycin Hospira -infuusioliuoksen kanssa: atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, gentamisiini, flukonatsoli, levofloksasiini, dopamiini, hepariini ja lidokaiini.

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaat)

Laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen käyttökuntoon saattamiseen ei saa käyttää vettä. Daptomycin Hospira -kuiva-aineen saa saattaa käyttökuntoon vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-
liuoksella.

Daptomycin Hospira -injektionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-
aine 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia
pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen valmistamisessa seuraavia
ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää
noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen
vaahtamisen minimoimiseksi.

1. Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopulloon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
2. Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
3. Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula laskimoon annettavaa injektiota varten tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttökuntoon saatettu injektio-liuos annetaan sen jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Daptomycin Hospira -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Mikrobiologiselta kannalta liuos pitää käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002
EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017
<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO - 1 INJEKTIOPULLO
KOTELO - 5 INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
daptomysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio-pullo sisältää 350 mg daptomysiiniä.
Yksi millilitra sisältää 50 mg daptomysiiniä, kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumhydroksidi
Sitruunahappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektio-pullo
5 injektio-pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiin liuoksen säilyvyys, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
daptomysiini
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

350 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO - 1 INJEKTIOPULLO
KOTELO - 5 INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
daptomysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio-pullo sisältää 500 mg daptomysiiniä.
Yksi millilitra sisältää 50 mg daptomysiiniä, kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 10 ml:aan
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumhydroksidi
Sitruunahappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektio-pullo
5 injektio-pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiin liuoksen säilyvyys, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
daptomysiini
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Daptomycin Hospira 350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten daptomysiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Daptomycin Hospira on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Daptomycin Hospira -valmistetta
3. Miten Daptomycin Hospira -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daptomycin Hospira -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Daptomycin Hospira on ja mihin sitä käytetään

Daptomycin Hospira injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten -valmisteen vaikuttava aine on daptomysiini. Daptomysiini on bakteerilääke, joka pystyy pysäyttämään tiettyjen bakteerien kasvun. Daptomycin Hospira -valmistetta käytetään aikuisilla ja lapsilla ja nuorilla (1–17-vuotiailla) ihon tai ihonalaisten kerrosten infektioiden hoitoon. Sitä käytetään myös veren infektioiden hoitoon, kun ne liittyvät ihon infektiin.

Daptomycin Hospira -valmistetta käytetään aikuisilla myös sydämen sisäpuolisten kudosten (myös sydänläppien) infektioiden hoitoon, kun infektion aiheuttajana on *Staphylococcus aureus* -niminen bakteerityyppi. Sitä käytetään myös saman bakteerityypin aiheuttamien veren infektioiden hoitoon, kun ne liittyvät sydämen infektiin.

Infektion tai infektioiden tyypistä riippuen lääkäri saattaa määrätä sinulle myös muita bakteerilääkkeitä Daptomycin Hospira -hoidon aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Daptomycin Hospira -valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Daptomycin Hospira -valmistetta,

jos olet allerginen daptomysiinille tai natriumhydroksidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai hoitajalle. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä tai hoitajalta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Daptomycin Hospira -valmistetta:

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia. Lääkäri saattaa katsoa Daptomycin Hospira -annoksen muuttamiseksi (ks. tämän pakkausselosteen kohta 3).
- Daptomycin Hospira -valmistetta käyttävillä potilailla saattaa esiintyä joskus lihasten arkuutta, kipua tai heikkoutta (ks. lisätietoja tämän pakkausselosteen kohdasta 4). Jos tällaista esiintyy,

kerro siitä lääkärille. Hän varmistaa, että sinulta otetaan verikokeet, ja harkitsee, jatketaanko Daptomycin Hospira -hoitoasi. Oireet häviävät yleensä muutamassa päivässä Daptomycin Hospira -valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

- jos sinulla on joskus ilmennyt vaikea-asteista ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloiden muodostusta ja/tai haavaumia suussa tai vakavia munuaisvaivoja daptomysiinin käytön jälkeen.
- jos olet huomattavan ylipainoinen. Daptomysiinin pitoisuus veressä saattaa olla suurempi kuin keskipainoisilla henkilöillä, ja sinua seurataan tarkoin haittavaikutusten varalta.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin saat Daptomycin Hospira -hoitoa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista:

- Potilailla on havaittu vakavia, äkillisiä allergisia reaktioita lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös Daptomycin Hospira -valmisteen, käytön yhteydessä. Niiden oireita voivat olla hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, kasvojen, kaulan alueen tai nielun turvotus, ihottuma ja nokkosihottuma tai kuume.
- Daptomycin Hospira -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihosairauksia, joihin liittyviä oireita voivat olla
 - kuume tai kuumeen paheneminen
 - punaiset koholla olevat tai nesteen täyttämät näppylät, jotka voivat alkaa kainaloista tai rinnan tai nivusten alueelta ja leviää suurille ihoalueille
 - rakkulat tai haavaumat suussa tai sukupuolielimissä.
- Daptomycin Hospira -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia munuaisvaivoja, joiden oireita voivat olla kuume ja ihottuma.
- Käsien tai jalkaterien epätavallista pistelyä tai puutumista, tunnon katoamista tai liikkeiden vaikeutumista. Jos tällaista esiintyy, kerro siitä lääkärille. Hän päättää, jatketaanko Daptomycin Hospira -hoitoasi.
- Ripulia, etenkin jos havaitset siinä verta tai limaa tai jos ripuli muuttuu vaikea-asteiseksi tai pitkittyy.
- Kuumetta tai kuumeen nousua entistä korkeammaksi, yskää tai hengitysvaikeuksia. Nämä voivat olla oireita harvinaisesta, mutta vakavasta keuhkosairaudesta, jota kutsutaan eosinofiiliseksi keuhkokuumeeksi. Lääkäri tutkii keuhkojesi kunnon sekä päättää, voiko Daptomycin Hospira -hoitoasi jatkaa vai ei.

Daptomycin Hospira saattaa vaikuttaa veren hyytymistä selvittävien laboratorioskokeiden tuloksiin. Tulokset voivat viitata veren hyytymisen heikkenemiseen, vaikka niin ei todellisuudessa olisikaan. Sen vuoksi on tärkeää, että lääkäri huomioi sen, että saat Daptomycin Hospira -hoitoa. Kerro lääkärille, että saat Daptomycin Hospira -hoitoa.

Lääkäri ottaa verikokeita seurataksesi lihastesi tilaa sekä ennen Daptomycin Hospira -hoidon aloittamista että tihein väliajoin hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Daptomycin Hospira -valmistetta ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille, sillä eläinkokeet ovat osoittaneet, että tässä ikäryhmässä voi esiintyä vaikeita haittavaikutuksia.

Käyttö iäkkäillä

Yli 65-vuotiaille voidaan antaa sama annos kuin muille aikuisille edellyttäen, että heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

Muut lääkevalmisteet ja Daptomycin Hospira

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät seuraavia:

- statiini- tai fibraatti-nimisiä lääkkeitä (kolesterolipitoisuuden pienentämiseen) tai siklosporiinia (lääkevalmiste hylkimisen estoon elinsiirron jälkeen tai muiden sairauksien, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon). Lihaksiin kohdistuva haittavaikutusriski saattaa olla

- suurempi, jos jotakin näistä lääkkeistä (ja muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa lihaksiin) käytetään Daptomycin Hospira -hoidon aikana. Lääkäri saattaa päättää, että ei anna sinulle Daptomycin Hospira -valmistetta tai keskeyttää toisen lääkehoidon joksikin aikaa.
- Tulehduskipulääkkeitä tai COX-2-estäjiä (esim. selekoksibi). Nämä voivat vaikuttaa Daptomycin Hospira -valmisteen munuasiin kohdistuviin vaikutuksiin.
 - Suun kautta otettavia antikoagulantteja (esim. varfariinia), jotka ovat veren hyytymistä estäviä lääkkeitä. Lääkäri saattaa olla tarpeen seurata veresi hyytymisaikaa.

Raskaus ja imetys

Daptomycin Hospira -valmistetta ei yleensä anneta raskaana oleville naisille. Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä imetä, jos saat Daptomycin Hospira -valmistetta, koska lääke saattaa kulkeutua äidinmaitoon ja siten vaikuttaa lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Daptomycin Hospira -valmisteen ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Daptomycin Hospira sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Daptomycin Hospira -valmistetta annetaan

Daptomycin Hospira -valmisteen antaa sinulle tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja.

Aikuiset (18-vuotiaat ja vanhemmat)

Annos määräytyy painosi ja hoidettavan infektiotyypin mukaan. Tavanomainen aikuisten annos on 4 mg painokiloa kohden (mg/kg) kerran päivässä ihoinfektioiden hoitoon tai 6 mg painokiloa kohden (mg/kg) kerran päivässä sydämen infektion hoitoon tai ihon tai sydämen infektiioon liittyvän veren infektion hoitoon. Aikuispotilailla tämä annos annetaan suoraan verenkiertoon (laskimoon) joko noin 30 minuuttia kestävässä infuusiona tai noin 2 minuuttia kestävässä injektiona. Yli 65-vuotiaille suositellaan samansuuruisen annoksen antamista, jos heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

Jos munuaisesi eivät toimi kunnolla, Daptomycin Hospira -annosten antamista voidaan joutua harventamaan esim. siten, että lääkettä annetaan joka toinen päivä. Jos saat dialyysihoitoa ja jos seuraava Daptomycin Hospira -annos ajoittuu dialyysipäivään, Daptomycin Hospira annetaan yleensä dialyysin jälkeen.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Annos riippuu lapsilla ja nuorilla (1–17-vuotiailla) potilaan iästä ja hoidettavan infektion tyypistä. Tämä annos annetaan suoraan verenkiertoon (laskimoon) noin 30–60 minuuttia kestävässä infuusiona.

Ihoinfektioita hoidettaessa hoitokuuri kestää yleensä 1–2 viikkoa. Veren tai sydämen infektioiden ja ihoinfektioiden hoidossa lääkäri päättää, kuinka pitkään sinua hoidetaan.

Lääkkeen käyttöä ja käsittelyä koskevat yksityiskohtaiset ohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset:

Vakavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- Yliherkkyysoireita (vakavia allergisia reaktioita, joihin kuuluvat anafylaksia ja angioedeema) on raportoitu; joskus jo daptomysiini-infusion annon aikana. Tällaiset vakavat allergiset reaktiot vaativat välitöntä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista oireista:
 - rintakipu tai puristava tunne rinnassa
 - ihottuma tai nokkosihottuma
 - turvotusta nielun seudulla
 - nopea tai heikko syke
 - hengityksen vinkuminen
 - kuume
 - vilunväreet tai vapina
 - kuumat aallot
 - huimaus
 - pyörtyminen
 - metallin maku suussa.
- Kerro heti lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta. Lihaksiin liittyvät vaivat saattavat olla vakavia, ja niihin voi liittyä lihaskudoksen hajoamista (rabdomyolyysi), josta puolestaan voi aiheutua munuaisvaurio.

Muita vakavia haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu Daptomycin Hospira -valmisteen käytön yhteydessä, ovat

- harvinainen, mutta mahdollisesti vakava keuhkosairaus, jota kutsutaan eosinofiiliseksi keuhkokuumeeksi ja joka ilmenee useimmiten, kun hoito on kestänyt yli 2 viikkoa. Sen oireita voivat olla hengitysvaikeudet, yskä tai yskän paheneminen tai kuume tai kuumeen paheneminen.
- vakavat ihosairaudet, joiden oireita voivat olla
 - kuume tai kuumeen paheneminen
 - punaiset koholla olevat tai nesteen täyttämät näppylät, jotka voivat alkaa kainaloista tai rinnan tai nivusten alueelta ja levitä suurille ihoalueille
 - rakkulat tai haavaumat suussa tai sukupuolielimissä
- vakava munuaisvaiva, jonka oireita voivat olla kuume ja ihottuma.

Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, kerro heti asiasta lääkärille tai sairaanhoitajalle. Lääkäri määrää lisätutkimuksia diagnoosin tekemiseksi.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset:

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

- sieni-infektiot, kuten sammas
- virtsatieinfektio
- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- huimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet
- päänsärky
- kuume, heikko olo (astenia)
- korkea tai matala verenpaine
- ummetus, vatsakivut
- ripuli, pahoinvointi tai oksentelu
- ilmavaivat
- vatsan turvotus tai pingottuneisuus
- ihottuma tai kutina
- kipu, kutina tai punoitus infuusiokohdassa
- kipu käsissä/käsivarsissa tai jaloissa
- tavallista korkeammat maksaentsyymipitoisuudet tai kreatiini-kinaasiarvot (CK) verikokeissa.

Muut daptomysiinihoidon jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset:

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta

- verenkuvan häiriöt (esim. veren pienten hiukkasten, verihiutaleiden, määrän lisääntyminen, mikä voi lisätä veren hyytymisaipumusta, tai tiettyjen veren valkosolutyypin määrän lisääntyminen)
- ruokahalun heikkeneminen
- käsien tai jalkaterien pistely tai puutuminen, makuaistin muutokset
- vapina
- sydämen rytmin muutokset, punastelu
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia), kielen tulehdus
- ihon kutiseva ihottuma
- lihaskipu, -kouristukset tai -heikkous, lihastulehdus (myosiitti), nivelkipu
- munuaishäiriöt
- emättimen tulehdus tai ärsytys
- yleinen kipu tai heikotus, väsymys (uupumus)
- verikokeissa todettavat kohonneet verensokeri-, seerumin kreatiniini-, myoglobiini- tai laktatidehydrogenaasiarvot, pidentynyt veren hyytymisaika tai suolatasapainon häiriintyminen
- kutiavat silmät.

Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta

- ihon tai silmien keltaisuus
- pidentynyt protrombiiniaika.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Bakteerilääkkeiden käyttöön liittyvä koliitti, mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti (vaikea tai pitkäaikainen ripuli, jossa esiintyy verta ja/tai limaa ja johon liittyy vatsakipua tai kuumetta), taipumus saada helposti mustelmia, ienverenvuoto tai nenäverenvuodot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Daptomycin Hospira -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Daptomycin Hospira sisältää

- Vaikuttava aine on daptomysiini. Yksi injektio-pullo kuiva-ainetta sisältää 350 mg daptomysiiniä.
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi ja sitruunahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Daptomycin Hospira injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten on vaaleankeltainen tai vaaleanruskea kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine lasisessa injektio-pullossa. Siitä valmistetaan liuos sekoittamalla kuiva-aine liuottimeen ennen valmisteen antamista.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo tai 5 injektiopulloa.

Мyyntiluvan haltija

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: + 30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: + 357 24656165

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovanija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen lääkkeen määräämistä.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

350 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Daptomysiini voidaan antaa aikuisille laskimoon joko 30 minuuttia kestäväenä infuusiona tai 2 minuuttia kestäväenä injektiona. Toisin kuin aikuisille, daptomysiiniä ei saa antaa pediatriksille potilaille 2 minuuttia kestäväenä injektiona. Daptomysiini pitää antaa 7–17-vuotiaille pediatriksille potilaille 30 minuuttia kestäväenä infuusiona. Daptomysiini pitää antaa 60 minuuttia kestäväenä infuusiona alle 7-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka saavat daptomysiiniä annoksella 9–12 mg/kg. Infuusioliuoksen valmistus vaatii myös seuraavanlaisen laimennusvaiheen:

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon

Daptomycin Hospira -infuusionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-aine 7 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -infuusionesteen valmistamisessa seuraavia ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen vaahtoamisen minimoimiseksi.

1. Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopullon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
2. Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
3. Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä neula ylösalaisin käännettynä injektiopullon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula laskimoinfuusion antoon tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.

- Siirrä käyttökuntoon saatettu liuos 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin (tyypillinen tilavuus 50 ml).
- Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos annetaan sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Daptomycin Hospira ei ole fysikaalisesti eikä kemiallisesti yhteensopiva glukoosia sisältävien liuosten kanssa. Seuraavien lääkeaineiden on osoitettu olevan yhteensopivia Daptomycin Hospira -infuusioliuoksen kanssa: atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, gentamisiini, flukonatsoli, levofloksasiini, dopamiini, hepariini ja lidokaiini.

Kokonaissäilytysaika (käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa ja laimennettu liuos infuusiopussissa) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (24 tuntia jääkaapissa).

Laimennetun liuoksen säilyvyys infuusiopusseissa on 12 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaat)

Laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen käyttökuntoon saattamiseen ei saa käyttää vettä. Daptomycin Hospira -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-
liuoksella.

Daptomycin Hospira -injektionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-
aine 7 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia
pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen valmistamisessa seuraavia
ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-
aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen
vaahtamisen minimoimiseksi.

- Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-
injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektio-
pullon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-
ainekakun päälle.
- Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektio-
pullosta.
- Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-
aine on täysin liennut.
- Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-
aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon
saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
- Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektio-
pullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
- Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä
neula ylösalaisin käännettynä injektio-
pulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektio-
pullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun.

Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetyistä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.

7. Vaihda neula laskimoon annettavaa injektiota varten tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttökuntoon saatettu injektio-liuos annetaan sen jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi injektiopullossa on osoitettu 12 tuntia 25 °C:ssa ja enintään 48 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta liuos pitää kuitenkin käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan edellä.

Daptomycin Hospira -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Daptomycin Hospira 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten daptomysiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Daptomycin Hospira on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Daptomycin Hospira -valmistetta
3. Miten Daptomycin Hospira -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daptomycin Hospira -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Daptomycin Hospira on ja mihin sitä käytetään

Daptomycin Hospira injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten -valmisteen vaikuttava aine on daptomysiini. Daptomysiini on bakteerilääke, joka pystyy pysäyttämään tiettyjen bakteerien kasvun. Daptomycin Hospira -valmistetta käytetään aikuisilla ja lapsilla ja nuorilla (1–17-vuotiailla) ihon tai ihonalaisten kerrosten infektioiden hoitoon. Sitä käytetään myös veren infektioiden hoitoon, kun ne liittyvät ihon infektiin.

Daptomycin Hospiraa käytetään aikuisilla myös sydämen sisäpuolisten kudosten (myös sydänläppien) infektioiden hoitoon, kun infektion aiheuttajana on *Staphylococcus aureus* -niminen bakteerityyppi. Sitä käytetään myös saman bakteerityypin aiheuttamien veren infektioiden hoitoon, kun ne liittyvät sydämen infektiin.

Infektion tai infektioiden tyypistä riippuen lääkäri saattaa määrätä sinulle myös muita bakteerilääkkeitä Daptomycin Hospira -hoidon aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Daptomycin Hospira -valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Daptomycin Hospira -valmistetta,

jos olet allerginen daptomysiinille tai natriumhydroksidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai hoitajalle. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä tai hoitajalta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Daptomycin Hospira -valmistetta:

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia. Lääkäri saattaa katsoa Daptomycin Hospira -annoksen muuttamiseksi (ks. tämän pakkausselosteen kohta 3).
- Daptomycin Hospira -valmistetta käyttävillä potilailla saattaa esiintyä joskus lihasten arkuutta, kipua tai heikkoutta (ks. lisätietoja tämän pakkausselosteen kohdasta 4). Jos tällaista esiintyy, kerro siitä lääkärille. Hän varmistaa, että sinulta otetaan verikokeet, ja harkitsee, jatketaanko

Daptomycin Hospira -hoitoasi. Oireet häviävät yleensä muutamassa päivässä Daptomycin Hospira -valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

- jos sinulla on joskus ilmennyt vaikea-asteista ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloiden muodostusta ja/tai haavaumia suussa tai vakavia munuaisvaivoja daptomysiinin käytön jälkeen.
- jos olet huomattavan ylipainoinen. Daptomysiinin pitoisuus veressä saattaa olla suurempi kuin keskipainoisilla henkilöillä, ja sinua seurataan tarkoin haittavaikutusten varalta.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin saat Daptomycin Hospira -hoitoa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista:

- Potilailta on havaittu vakavia, äkillisiä allergisia reaktioita lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös Daptomycin Hospira -valmisteen, käytön yhteydessä. Niiden oireita voivat olla hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, kasvojen, kaulan alueen tai nielun turvotus, ihottuma ja nokkosihottuma tai kuume.
- Daptomycin Hospira -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihosairauksia, joihin liittyviä oireita voivat olla
 - kuume tai kuumeen paheneminen
 - punaiset koholla olevat tai nesteen täyttämät näppylät, jotka voivat alkaa kainaloista tai rinnan tai nivusten alueelta ja levitä suurille ihoalueille
 - rakkulat tai haavaumat suussa tai sukupuolielimissä.
- Daptomycin Hospira -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia munuaisvaivoja, joiden oireita voivat olla kuume ja ihottuma.
- Käsien tai jalkaterien epätavallista pistelyä tai puutumista, tunnon katoamista tai liikkeiden vaikeutumista. Jos tällaista esiintyy, kerro siitä lääkärille. Hän päättää, jatketaanko Daptomycin Hospira -hoitoasi.
- Ripulia, etenkin jos havaitset siinä verta tai limaa tai jos ripuli muuttuu vaikea-asteiseksi tai pitkittyy.
- Kuumetta tai kuumeen nousua entistä korkeammaksi, yskää tai hengitysvaikeuksia. Nämä voivat olla oireita harvinaisesta, mutta vakavasta keuhkosairaudesta, jota kutsutaan eosinofiiliseksi keuhkokuumeeksi. Lääkäri tutkii keuhkojesi kunnon sekä päättää, voiko Daptomycin Hospira -hoitoasi jatkaa vai ei.

Daptomycin Hospira saattaa vaikuttaa veren hyytymistä selvittävien laboratoriotulosten tuloksiin. Tulokset voivat viitata veren hyytymisen heikkenemiseen, vaikka niin ei todellisuudessa olisikaan. Sen vuoksi on tärkeää, että lääkäri huomioi sen, että saat Daptomycin Hospira -hoitoa. Kerro lääkärille, että saat Daptomycin Hospira -hoitoa.

Lääkäri ottaa verikokeita seurataksesi lihastesi tilaa sekä ennen Daptomycin Hospira -hoidon aloittamista että tihein väliajoin hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Daptomycin Hospira -valmistetta ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille, sillä eläinkokeet ovat osoittaneet, että tässä ikäryhmässä voi esiintyä vaikeita haittavaikutuksia.

Käyttö iäkkäillä

Yli 65-vuotiaille voidaan antaa sama annos kuin muille aikuisille edellyttäen, että heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

Muut lääkevalmisteet ja Daptomycin Hospira

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät seuraavia:

- statiini- tai fibraatti-nimisiä lääkkeitä (kolesterolipitoisuuden pienentämiseen) tai siklosporiinia (lääkevalmiste hylkimisen estoon elinsiirron jälkeen tai muiden sairauksien, kuten nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon). Lihaksiin kohdistuva haittavaikutusriski saattaa olla suurempi, jos jotakin näistä lääkkeistä (ja muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa lihaksiin) käytetään Daptomycin

Hospira -hoidon aikana. Lääkäri saattaa päättää, että ei anna sinulle Daptomycin Hospira -valmistetta tai keskeyttää toisen lääkehoidon joksikin aikaa.

- Tulehduskipulääkkeitä tai COX-2-estäjiä (esim. selekoksibi). Nämä voivat vaikuttaa Daptomycin Hospira -valmisteen munuaisiin kohdistuviin vaikutuksiin.
- Suun kautta otettavia antikoagulantteja (esim. varfariinia), jotka ovat veren hyytymistä estäviä lääkkeitä. Lääkärin saattaa olla tarpeen seurata veresi hyytymisaikaa.

Raskaus ja imetys

Daptomycin Hospira -valmistetta ei yleensä anneta raskaana oleville naisille. Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä imetä, jos saat Daptomycin Hospira -valmistetta, koska lääke saattaa kulkeutua äidinmaitoon ja siten vaikuttaa lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Daptomycin Hospira -valmisteen ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Daptomycin Hospira sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Daptomycin Hospira -valmistetta annetaan

Daptomycin Hospira -valmisteen antaa sinulle tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja.

Aikuiset (18-vuotiaat ja vanhemmat)

Annos määräytyy painosi ja hoidettavan infektiotyypin mukaan. Tavanomainen aikuisten annos on 4 mg painokiloa kohden (mg/kg) kerran päivässä ihoinfektioiden hoitoon tai 6 mg painokiloa kohden (mg/kg) kerran päivässä sydämen infektion hoitoon tai ihon tai sydämen infektiioon liittyvän veren infektion hoitoon. Aikuispotilailla tämä annos annetaan suoraan verenkiertoon (laskimoon) joko noin 30 minuuttia kestävässä infuusiona tai noin 2 minuuttia kestävässä injektiona. Yli 65-vuotiaille suositellaan samansuuruisen annoksen antamista, jos heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

Jos munuaisesi eivät toimi kunnolla, Daptomycin Hospira -annosten antamista voidaan joutua harventamaan esim. siten, että lääkettä annetaan joka toinen päivä. Jos saat dialyysihoitoa ja jos seuraava Daptomycin Hospira -annos ajoittuu dialyysipäivään, Daptomycin Hospira annetaan yleensä dialyysin jälkeen.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Annos riippuu lapsilla ja nuorilla (1–17-vuotiailla) potilaan iästä ja hoidettavan infektion tyypistä. Tämä annos annetaan suoraan verenkiertoon (laskimoon) noin 30–60 minuuttia kestävässä infuusiona.

Ihoinfektioita hoidettaessa hoitokuuri kestää yleensä 1–2 viikkoa. Veren tai sydämen infektioiden ja ihoinfektioiden hoidossa lääkäri päättää, kuinka pitkään sinua hoidetaan.

Lääkkeen käyttöä ja käsittelyä koskevat yksityiskohtaiset ohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset:

Vakavat haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- Yliherkkyysoireita (vakavia allergisia reaktioita, joihin kuuluvat anafylaksia ja angioedeema) on raportoitu; joskus jo daptomysiini-infuusion annon aikana. Tällaiset vakavat allergiset reaktiot vaativat välitöntä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista oireista:
 - rintakipu tai puristava tunne rinnassa
 - ihottuma tai nokkosihottuma
 - turvotusta nielun seudulla
 - nopea tai heikko syke
 - hengityksen vinkuminen
 - kuume
 - vilunväreet tai vapina
 - kuumat aallot
 - huimaus
 - pyörtyminen
 - metallin maku suussa.
- Kerro heti lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta tai lihasheikkoutta. Lihaksiin liittyvät vaivat saattavat olla vakavia, ja niihin voi liittyä lihaskudoksen hajoamista (rhabdomyolyysi), josta puolestaan voi aiheutua munuaisvaurio.

Muita vakavia haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu Daptomycin Hospira -valmisteen käytön yhteydessä, ovat

- harvinainen, mutta mahdollisesti vakava keuhkosairaus, jota kutsutaan eosinofiiliseksi keuhkokuumeeksi ja joka ilmenee useimmiten, kun hoito on kestänyt yli 2 viikkoa. Sen oireita voivat olla hengitysvaikeudet, yskä tai yskän paheneminen tai kuume tai kuumeen paheneminen.
- vakavat ihosairaudet, joiden oireita voivat olla
 - kuume tai kuumeen paheneminen
 - punaiset koholla olevat tai nesteeseen täyttämät näppylät, jotka voivat alkaa kainaloista tai rinnan tai nivusten alueelta ja levitä suurille ihoalueille
 - rakkulat tai haavaumat suussa tai sukupuolielimissä
- vakava munuaisvaiva, jonka oireita voivat olla kuume ja ihottuma.

Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, kerro heti asiasta lääkärille tai sairaanhoitajalle. Lääkäri määrää lisätutkimuksia diagnoosin tekemiseksi.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset:

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

- sieni-infektiot, kuten sammu
- virtsatieinfektio
- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- huimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet
- päänsärky
- kuume, heikko olo (astenia)
- korkea tai matala verenpaine
- ummetus, vatsakivut
- ripuli, pahoinvointi tai oksentelu
- ilmavaivat
- vatsan turvotus tai pingottuneisuus
- ihottuma tai kutina
- kipu, kutina tai punoitus infuusiokohdassa
- kipu käsissä/käsivarsissa tai jaloissa
- tavallista korkeammat maksaentsyymipitoisuudet tai kreatiini-kinaasiarvot (CK) verikokeissa.

Muut daptomysiinihoidon jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset:

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta

- verenkuvan häiriöt (esim. veren pienten hiukkasten, verihytaleiden, määrän lisääntyminen, mikä voi lisätä veren hyytymistäipumusta, tai tiettyjen veren valkosolutyypin määrän lisääntyminen)
- ruokahalun heikkeneminen
- käsien tai jalkaterien pistely tai puutuminen, makuaistin muutokset
- vapina
- sydämen rytmin muutokset, punastelu
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia), kielen tulehdus
- ihon kutiseva ihottuma
- lihaskipu, -kouristukset tai -heikkous, lihastulehdus (myosiitti), nivelkipu
- munuaishäiriöt
- emättimen tulehdus tai ärsytys
- yleinen kipu tai heikotus, väsymys (uupumus)
- verikokeissa todettavat kohonneet verensokeri-, seerumin kreatiniini-, myoglobiini- tai laktatidehydrogenaasiarvot, pidentynyt veren hyytymisaika tai suolatasapainon häiriintyminen
- kutiavat silmät.

Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta

- ihon tai silmien keltaisuus
- pidentynyt protrombiiniaika.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Bakteerilääkkeiden käyttöön liittyvä koliitti, mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti (vaikea tai pitkäaikainen ripuli, jossa esiintyy verta ja/tai limaa ja johon liittyy vatsakipua tai kuumetta), taipumus saada helposti mustelmia, ienverenvuoto tai nenäverenvuodot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Daptomycin Hospira -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Daptomycin Hospira sisältää

- Vaikuttava aine on daptomysiini. Yksi injektio-pullo kuiva-ainetta sisältää 500 mg daptomysiiniä.
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi ja sitruunahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Daptomycin Hospira injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten on vaaleankeltainen tai vaaleanruskea kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine lasisessa injektio-pullossa. Siitä valmistetaan liuos sekoittamalla kuiva-aine liuottimeen ennen valmisteen antamista.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo tai 5 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel:+ 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: + 30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: + 357 24656165

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovanija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen lääkkeen määräämistä.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Daptomysiini voidaan antaa aikuisille laskimoon joko 30 minuuttia kestäväenä infuusiona tai 2 minuuttia kestäväenä injektiona. Toisin kuin aikuisille, daptomysiiniä ei saa antaa pediatriksille potilaille 2 minuuttia kestäväenä injektiona. Daptomysiini pitää antaa 7–17-vuotiaille pediatriksille potilaille 30 minuuttia kestäväenä infuusiona. Daptomysiini pitää antaa 60 minuuttia kestäväenä infuusiona alle 7-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka saavat daptomysiiniä annoksella 9–12 mg/kg. Infuusioliuoksen valmistus vaatii myös seuraavanlaisen laimennusvaiheen:

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon

Daptomycin Hospira -infuusionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-aine 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -infuusionesteen valmistamisessa seuraavia ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen vaahtamisen minimoimiseksi.

1. Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopulloon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
2. Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
3. Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetystä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.
7. Vaihda neula laskimoinfuusion antoon tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.

- Siirrä käyttökuntoon saatettu liuos 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin (tyypillinen tilavuus 50 ml).
- Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos annetaan sen jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Daptomycin Hospira ei ole fysikaalisesti eikä kemiallisesti yhteensopiva glukoosia sisältävien liuosten kanssa. Seuraavien lääkeaineiden on osoitettu olevan yhteensopivia Daptomycin Hospira -infuusioliuoksen kanssa: atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, gentamisiini, flukonatsoli, levofloksasiini, dopamiini, hepariini ja lidokaiini.

Kokonaissäilytysaika (käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa ja laimennettu liuos infuusiopussissa) 25 °C:ssa ei saa ylittää 12 tuntia (24 tuntia jääkaapissa).

Laimennetun liuoksen säilyvyys infuusiopusseissa on 12 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Daptomycin Hospira -valmisteen anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaat)

Laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen käyttökuntoon saattamiseen ei saa käyttää vettä. Daptomycin Hospira -valmisteen saa saattaa käyttökuntoon vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuoksella.

Daptomycin Hospira -injektionesteen pitoisuus 50 mg/ml saadaan liuottamalla kylmäkuivattu kuiva-aine 10 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

Täysin käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, ja injektiopullon reunoilla saattaa olla muutamia pieniä kuplia tai hieman vaahtoa.

Noudata laskimoon annettavan Daptomycin Hospira -injektionesteen valmistamisessa seuraavia ohjeita:

Kylmäkuivatun Daptomycin Hospira -kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen kaikissa vaiheissa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

VÄLTÄ injektiopullon voimakasta ravistamista käyttökuntoon saattamisen aikana ja sen jälkeen vaahtoamisen minimoimiseksi.

- Polypropeeninen repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua (toimi tarvittaessa samalla tavoin natriumkloridiliuoksen sisältävän injektiopullon osalta). Älä koske kumitulppaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on läpimitaltaan korkeintaan 21 G, tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Injisoi natriumkloridiliuos tämän jälkeen HITAASTI injektiopulloon kumitulpan keskikohdan läpi suoraan kuiva-ainekakun päälle.
- Vapauta ruiskun mäntä, ja anna ruiskun männän tasata paine, ennen kuin irrotat ruiskun injektiopullosta.
- Pidä injektiopulloa kiinni sen kaulasta, kallista injektiopulloa ja pyörittele sen sisältöä, kunnes kuiva-aine on täysin liennut.
- Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkistaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttökuntoon saatetun Daptomycin Hospira -liuoksen väri vaihtelee kirkkaankeltaisesta vaaleanruskeaan.
- Poista käyttökuntoon saatettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on läpimitaltaan enintään 21 G.
- Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku, ja työnnä neula ylösalaisin käännettynä injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun.

Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännetyistä injektiopullosta kaiken liuoksen ruiskuun.

7. Vaihda neula laskimoon annettavaa injektiota varten tarkoitettuun uuteen neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttökuntoon saatettu injektioliuos annetaan sen jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi injektiopullossa on osoitettu 12 tuntia 25 °C:ssa ja enintään 48 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta liuos pitää kuitenkin käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan edellä.

Daptomycin Hospira -injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.