

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cubicin 350 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten
Cubicin 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cubicin 350 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 350 mg daptomysiiniä.

Yhdestä millilitrasta saadaan 50 mg daptomysiiniä sekoitettuna 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

Cubicin 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg daptomysiiniä.

Yhdestä millilitrasta saadaan 50 mg daptomysiiniä sekoitettuna 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, kylmäkuivattu jauhekakku tai kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Aikuisten ja pediatristen (1–17-vuotiaiden) potilaiden komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.
- Aikuispotilaiden *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti. On suositeltavaa, että daptomysiinihoitopäätöstä tehtäessä otetaan huomioon organismin herkkyys antibakteerisille aineille, ja konsultoidaan asiantuntijaa. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.
- Aikuisten ja pediatristen (1–17-vuotiaiden) potilaiden *Staphylococcus aureus* -bakteremia. Aikuispotilailla käytön bakteremiassa on liittyvä oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin tai komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin, kun taas pediatriisilla potilailla käytön bakteremiassa on liittyvä komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin.

Daptomysiini tehoaa vain gram-positiivisiin bakteereihin (ks. kohta 5.1). Sekainfektioissa, joissa epäillään gram-negatiivisia ja/tai tietyn tyyppisiä anaerobisia bakteereja, Cubicinia tulee annostella samanaikaisesti sopivan bakteerilääkkeen (-lääkkeiden) kanssa.

Bakteerilääkkeiden asiallisen käytön virallinen ohjeistus on syytä huomioida.

4.2 Annostus ja antotapa

Kliinisissä potilastutkimuksissa daptomysiini annettiin vähintään 30 minuutin infuusiona. Kliinistä potilaskokemusta daptomysiinin annosta kahden minuutin injektiona ei ole. Tätä antotapaa on tutkittu ainoastaan terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Kliinisesti merkittäviä eroja daptomysiinin farmakokinetiikassa tai turvallisuusprofiilissa ei kuitenkaan havaittu, kun tuloksia verrattiin samansuuruisilla, 30 minuutin infuusiona annetuilla annoksilla saatuihin tuloksiin (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Annostus

Aikuiset

- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman samanaikaista *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa: Cubicin 4 mg/kg annostellaan 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: Cubicin 6 mg/kg annostellaan 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuositukset. Hoidon keston pidentäminen yli 14 vuorokauden saattaa olla tarpeen, jos yksittäisellä potilaalla havaitaan komplikaatioiden vaara.
- Tiedossa oleva tai epäilty *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti: Cubicin 6 mg/kg annostellaan 24 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, katso jäljempänä olevat annossuositukset. Hoidon keston tulee olla saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukainen.

Cubicin annostellaan laskimoon 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Cubicinia ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta.

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi (katso alla oleva taulukko ja alaviitteet) Cubicinia tulee käyttää minkä tahansa asteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) vain, kun odotettavissa olevan kliinisen hyödyn katsotaan olevan mahdollista riskiä suurempi. Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja kreatiinifosfokinaasiarvoa (CPK) tulee seurata tarkoin kaikilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on jonkinasteisesti heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Cubicinin annostusta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Annosmuutokset aikuispotilaille munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä käyttöaiheen ja kreatiniinipuhdistuman mukaan

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Suositusannoksia tulee käyttää iäkkäillä potilailla, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia iäkkäitä potilaita lukuunottamatta (ks. edellä ja kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Alla on esitetty pediatristen potilaiden ikään ja käyttöaiheeseen perustuvat suositusannostukset.

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	
(1) Pediatristen potilaiden <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremian Cubicin-hoidon vähimmäiskeston on oltava yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukainen. Voi olla tarpeen, että Cubicin-hoidon kesto on pidempi kuin 14 vuorokautta yksittäiselle potilaalle arvioitujen komplikaatioiden riskin mukaisesti. Pediatrisessa <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteremiaan liittyvässä tutkimuksessa laskimoon annetun Cubicin-hoidon keskimääräinen kesto oli 12 vuorokautta vaihteluvälillä 1–44 vuorokautta. Hoidon keston on oltava saatavilla olevien virallisten suositusten mukainen.				

Cubicin annostellaan laskimoon 0,9 % natriumkloridiliuokseen sekoitettuna (ks. kohta 6.6). Cubicinia ei tule antaa useammin kuin kerran vuorokaudessa.

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

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

Antotapa

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

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

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

Anafylaksia/yliherkkyysoireet

Anafylaktisia/yliherkkyysoireita on raportoitu Cubicin-hoidon yhteydessä. Jos Cubicin hoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio, lopeta valmisteen käyttö ja aloita asianmukainen hoito.

Keuhkokuume

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että Cubicin ei tehoa keuhkokuumeeseen. Cubicinia ei siksi ole tarkoitettu keuhkokuumeen hoitoon.

Staphylococcus aureuksen aiheuttama oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti

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

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

Syvät infektiot

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

Enterokokkien aiheuttamat infektiot

Ei ole olemassa riittävä näyttöä, jonka perusteella voisi tehdä johtopäätöksiä siitä, millainen kliininen teho Cubicin-hoidolla mahdollisesti on enterokokkitulehdusten (mukaan lukien *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium*) hoidossa. Lisäksi enterokokki-infektioiden (bakteremian kanssa tai ilman) hoitoon mahdollisesti sopivia daptomysiinin annostusohjeita ei ole määritetty. Daptomysiinihoidon epäonnistumisia on raportoitu enterokokkitulehdusten yhteydessä, joihin useimmiten liittyi bakteremia. Joissakin tapauksissa hoidon epäonnistumiseen on liittynyt taudinaiheuttajien heikentyntä herkkyyttä tai suoranaista resistenssiä daptomysiinille (ks. kohta 5.1).

Vastustuskykyiset mikro-organismit

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

Clostridioides difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

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

Lääkkeen interaktiot laboratoriotestien kanssa

Vääriä protrombiinajan (PT) pitenehmiä ja kohonneita INR-arvoja (International Normalised Ratio) on havaittu, kun näytteiden analysoinnissa käytetään tiettyjä rekombinantteja tromboplastiiniagensseja (ks. kohta 4.5).

Kreatiiniinifosfokinaasi ja myopatia

Cubicin-hoidon aikana on raportoitu lihassärkyyn ja/tai -heikkouteen sekä myosiittiin, myoglobinemian ja rhabdomyolysiin liittyn kohonneita plasman kreatiiniinifosfokinaasi- (CPK; MM -isoentsyymi) -arvoja (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa on huomattavia nousuja

plasman CPK-arvoissa (> 5-kertaisia verrattuna normaalin ylärajaan) ilman lihasoireita todettu useammin Cubicinilla hoidetuissa potilaissa (1,9 %) kuin vertailuvalmisteita saaneissa potilaissa (0,5 %). Siitä syystä on suositeltavaa:

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

Perifeerinen neuropatia

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

Pediatriset potilaat

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

Eosinofiilinen keuhkokuume

Eosinofiilista keuhkokuumetta on raportoitu Cubicinia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Useimpien Cubicin-hoitoon liittyneiden tapausten yhteydessä potilaille kehittyi kuumetta, hengenahdistusta hypoksisen hengitysvajeen kera, sekä diffuuseja keuhkoinfiltraatteja tai organisoituvaa pneumoniaa. Suurin osa tapauksista ilmeni yli kahden viikon jälkeen Cubicin-hoidon aloittamisesta, ja tilanne koheni Cubicin-hoidon lopettamisen sekä steroidihoidon aloittamisen myötä. Eosinofiilisen keuhkokuumeen uusiutumista on raportoitu uudelleenaltistusten yhteydessä. Potilaille, joille Cubicin-hoidon yhteydessä kehittyi edellä kuvatun kaltaisia merkkejä ja oireita, olisi välittömästi tehtävä lääkärintarkastus muiden mahdollisten syiden poissulkemiseksi (kuten bakteeritulehdukset, sienitulehdukset, loiset, muut lääkevalmisteet). Selvitykseen on tarvittaessa kuuluttava bronkoalveolaarinen huuhtelu. Cubicin-hoito on heti keskeytettävä ja tilanteen hoito systeemisillä steroideilla tulisi aloittaa tarpeen mukaan.

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, Cubicin-hoito on lopetettava välittömästi ja potilaalle on harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Jos potilaalle kehittyi 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 Cubicin-hoidon aikana. Jos epäillään tubulointerstiaalista nefriittiä, Cubicin-hoito on lopetettava viipymättä ja on aloitettava asianmukainen hoito ja/tai ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan häiriöitä on raportoitu Cubicin-hoidon aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi myös itsessään altistaa daptomysiinitasojen nousulle, mikä saattaa suurentaa myopatian kehittymisen riskiä (ks. edellä).

Cubicinin annosväliä on säädettävä aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Annosvälimuutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja suositukset perustuvat pääosin farmakokineettisiin mallinnustietoihin. Cubicinia tulee käyttää vain potilailla, joilla katsotaan, että odotettavissa oleva kliininen hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa Cubicinia potilaille, joilla on jo jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) ennen Cubicin-hoidon aloittamista. Munuaisten toiminnan säännöllinen tarkkailu on suotavaa (ks. kohta 5.2).

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

Cubicinin annostusta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Liikalihavuus

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

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 indusoi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

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

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

Cubicinin ja varfariinin samanaikaisesta annosta on vähän kokemusta. Cubicinia ei ole tutkittu muiden antikoagulanttien kuin varfariinin kanssa. Cubicinia ja varfariinia käyttävien potilaiden veren hyytymistä on seurattava usean vuorokauden ajan sen jälkeen, kun Cubicin-hoito on aloitettu.

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

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaissuodatuksen kautta, jolloin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta käytettäessä samanaikaisesti munuaissuodatusta vähentäviä lääkkeitä (esim. tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät). Lisäksi farmakodynaaminen yhteisvaikutus on mahdollinen samanaikaisen annostelun aikana kumulatiivisten munuaisvaikutusten takia. Siitä syystä varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa daptomysiiniä samanaikaisesti jonkun muun lääkevalmisteen kanssa, jonka tiedetään heikentävän munuaissuodatusta.

Markkinoille tulon jälkeisen valvonnan aikana on raportoitu daptomysiinin ja joissakin protrombiiniajan (PT)/international normalized ratio (INR)-määrityksissä käytettyjen tiettyjen reagenssien välillä tapahtuneesta reagoinnista. Tämä johti väärään protrombiiniajan pitenemiseen ja nosti INR-arvoa. Jos daptomysiiniä saaneilla potilailla PT/INR-arvot poikkeavat selittämättömällä tavalla, on syytä epäillä *in vitro* yhteisvaikutusta laboratorikokeeseen. Virheellisten tulosten mahdollisuutta voidaan minimoida ottamalla PT- tai INR-näytteet lähellä ajankohtaa, jolloin daptomysiinin plasmapitoisuudet ovat alimmillaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Daptomysiinin käytöstä ei ole kliinistä tietoa raskauteen liittyen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Cubicinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä, eli vain jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Imetys

Eräässä ihmisellä suoritetussa tapaustutkimuksessa Cubicinia annettiin laskimoon imettävälle äidille päivittäin 28 vuorokauden ajan annoksina 500 mg/vrk, ja potilaan rintamaidosta kerättiin näytteitä 24 tunnin ajanjakson ajan päivänä 27. Rintamaidosta mitattu suurin daptomysiinipitoisuus oli 0,045 µg/ml, joka on matala pitoisuus. Tämän vuoksi rintaruokinta on lopetettava, jos Cubicinia annetaan imettävälle naiselle, kunnes saadaan lisää kokemusta.

Hedelmällisyys

Daptomysiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Raportoitujen haittavaikutusten perusteella Cubicinin ei otaksuta vaikuttavan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Cubicinia 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 koehenkilöitä. Pediatriassa potilailla tehdyissä tutkimuksissa Cubicinia annettiin 372 potilaalle komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin tai *Staphylococcus aureus* –bakteremiaan. 61 potilasta sai Cubicinia kerta-annoksen ja 311 potilasta sai Cubicinia 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 koehenkilöitä. Haittavaikutusten esiintyvyys (tutkijan mielestä mahdollisesti, todennäköisesti tai ehdottomasti lääkevalmisteesta johtuva) on raportoitu samankaltaisena sekä Cubicinilla että vertailuhoidoilla.

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet (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 (ALP) arvot), ihottuma, kutina, raajakivut, kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus (CPK), reaktiot infuusiokohdassa, pyreksia, heikkous.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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 arviointiin):

Haittavaikutukset on esitetty esiintymistiheyden ja haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Sieni-infektiot, virtsatieinfektiot, <i>Candida</i> -infektio Fungemia <i>Clostridioides difficile</i> -bakteeriin liittyvä ripuli**
Veri ja imukudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Anemia Trombosytomia, eosinofilia, kohonnut INR-arvo (International Normalised Ratio, INR), leukosytoosi Pidentynyt protrombiiniaika (PT) Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*:</i>	Yliherkkyysoireet**, joka on ilmentynyt mm. yksittäisinä spontaanisti raportoituina angioedeema- ja keuhkoeosinofiliatapauksina sekä suun ja nielun turpoamisen tunteena, anafylaksia**, infuusioreaktioita on todettu seuraavien oirein: takykardia, hengityksen vinkuna, pyreksia,

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
		vilunväristykset, kokovartalopunoitus, kierto huimaus (vertigo), pyörrytys ja metallinen maku suussa
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Melko harvinainen:</i>	Ruokahalun väheneminen, hyperglykemia, elektrolyyttitasapainon häiriöt
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i>	Ahdistuneisuus, unettomuus
Hermosto	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Huimaus, päänsärky Parestesia, makuaistin häiriö, vapina, silmän ärsytys Perifeerinen neuropatia**
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen:</i>	Kierto huimaus (vertigo)
Sydän	<i>Melko harvinainen:</i>	Supraventrikulaarinen takykardia, lisälyönnit
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hypotensio Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon*</i>	Eosinofiilinen keuhkokuume ^{1**} , yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Maha-suolikanavan ja vatsan kipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, turvotus ja pingottuneisuus Dyspepsia, kielitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> <i>Harvinainen:</i>	Poikkeavat maksantoimintakokeiden tulokset ² (kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) tai alkalisen fosfataasin (ALP) pitoisuus) Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Ihottuma, kutina Nokkosihottuma Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)**, mahdollisesti limakalvoihin ulottuva rakkulainen ihottuma (SJS tai TEN)**
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Raajakipu, kohonnut seerumin kreatiini fosfokinaasipitoisuus (CPK) ² Myosiitti, kohonnut myoglobiinipitoisuus, lihasheikkous, lihassärky, nivelkipu, kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH), lihaskouristukset Rabdomyolyyysi ^{3**}
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen:</i> <i>Tuntematon*:</i>	Munuaisten toiminnan häiriöt, mukaan lukien vaikea munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan heikkeneminen sekä kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus Tubulointerstiaalinen nefriitti (TIN)**
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Melko harvinainen:</i>	Vaginiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> <i>Melko</i>	Infuusiokohdan reaktiot, pyreksia, heikkous

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	<i>harvinainen:</i>	Väsymys, kipu

- * Perustuu valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska näiden reaktioiden raportointi on vapaaehtoista ja raportit ovat peräisin potilasjoukosta, jonka kokoa ei tiedetä, näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti. Kyseisten haittavaikutusten esiintyvyys on siksi luokiteltu tuntemattomaksi.
- ** Ks. kohta 4.4.
- ¹ Samalla kun daptomysiiniin liittyvien eosinofiilisten keuhkokuumetapausten tarkka esiintymistiheys on tuntematon, tähän mennessä spontaaniraporttien raportointitiheys on erittäin alhainen (< 1/10 000).
- ² Joissakin myopatiatapauksissa, joihin liittyi kohonneita CPK-arvoja ja lihasoireita, myös potilaiden transaminaasiarvot olivat koholla. Transaminaasien kohoamiset liittyivät todennäköisesti luustolihasvaikutuksiin. Suurin osa kohonneista transaminaaseista oli 1-3 asteen toksisuutta, joka hävisi hoidon päätyttyä.
- ³ Noin 50 % potilaista, joista oli olemassa kliinisiä tietoja arvioinnin pohjaksi, oli sellaisia, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt jo ennestään, tai sellaisia, jotka saivat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään aiheuttavan rabdomyolyyysiä.

Turvallisuustiedot daptomysiiniin annosta 2 minuuttia kestävästä injektiona laskimoon on saatu kahdesta terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdystä farmakokineettisestä tutkimuksesta. Näiden tutkimusten perusteella daptomysiiniin kummankin antotavan (2 minuuttia kestävä injektio laskimoon ja 30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) turvallisuus- ja siedettävyysominaisuudet olivat samankaltaiset. Paikallisessa siedettävyydessä tai haittavaikutusten luonteessa ja esiintymistiheydessä ei havaittu oleellisia eroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välinen suhde

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

Resistenssimekanismit

Etenkin vaikeasti hoidettavia infektioita sairastavien potilaiden ja/tai pitkittyneen käytön jälkeen on raportoitu kantoja, joiden herkkyys daptomysiinille on heikentynyt. Hoidon epäonnistumisia on raportoitu etenkin *Staphylococcus aureus*-, *Enterococcus faecalis*- ja *Enterococcus faecium* -kantojen aiheuttamien tulehdusten yhteydessä (mukaan lukien bakteeremiset potilaat), joihin 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 vastustuskykyinen > 1 mg/l.

Herkkyyks

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

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

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

Kliininen teho aikuisilla

Kahdessa komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita käsittelevässä kliinisessä tutkimuksessa 36 % Cubicinilla hoidetuista aikuispotilaista täytti tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS:n) kriteerit. Yleisimmin hoidettu infektioyhtymä oli haavainfektio (38 % potilaista), kun puolestaan 21 %:lla oli pahoja paiseita. Nämä hoidettaviin potilasryhmiin liittyvät rajoitteet tulee ottaa huomioon kun päädytään käyttämään Cubicinia.

Eräässä satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa oli 235 *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa sairastavaa aikuispotilasta (vähintään yksi *Staphylococcus aureus* -positiivinen tulos veriviljelystä ennen ensimmäisen annoksen saamista), joista 19/120 Cubicin-hoitoa saaneesta potilaasta täytti oikeanpuoleisen infektiivisen endokardiitin kriteerit. Näistä 19 potilaasta 11 sairasti metisilliinille herkkää *Staphylococcus aureus* -infektiota (MSSA) ja 8 metisilliinille resistenttiä

Staphylococcus aureus -infektiota (MRSA). Oikeanpuoleista infektiivistä endokardiittia sairastaneiden potilaiden hoidon onnistumisprosentit on kuvattu alla olevassa taulukossa.

Populaatio	Daptomysiini n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Erot onnistumis- prosentissa (95 % CI)
ITT (intention to treat) Populaatio			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protocol) Populaatio			
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Hoidon epäonnistuminen pitkittyneiden tai uusiutuneiden *Staphylococcus aureus* -infektioiden vuoksi todettiin 19/120 Cubicin-hoitoa saaneesta (15,8 %), 9/53 vankomysiinihoitoa saaneesta (16,7 %) ja 2/62 stafylokokki-infektion hoitoon tarkoitettua puolisynteettistä penisilliinihoitoa saaneesta (3,2 %) potilaasta. Näistä epäonnistumisista kuudella Cubicin-hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä vankomysiinihoitoa saaneella potilaalla *Stafylococcus aureuksen* herkkyys daptomysiinille heikkeni kohonneiden MIC-arvojen perusteella hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. Resistenssimekanismit edellä). Useimmilla niistä potilaista, joiden hoito epäonnistui pitkittyneen tai uusiutuneen *Staphylococcus aureus* -infektion vuoksi, oli syvä infektio eivätkä he saaneet tarvittavaa kirurgista hoitoa.

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.

Yhteenveto toimeksiantajan määrittelemistä kliinisistä tuloksista hoitotulosarvion yhteydessä:

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

Myös kokonaishoitovasteprosentti oli samaa luokkaa 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.

Yhteenveto kokonaishoitovasteesta lähtötilanteen patogeenityypin perusteella (mikrobiologisesti arvioitava populaatio):

Patogeeni	Kokonaisonnistumisprosentti ^a pediatrisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio 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 pediatrisilla 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 patogeenityypin 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 onnistumisprosentit olivat vertailukelpoiset daptomysiiniä ja tavanomaista hoitoa saaneissa haaroissa.

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 %

Alla olevassa taulukossa on esitetty 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

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

Kun daptomysiini annettiin 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon, sen farmakokinetiikka oli myös tällöin suhteessa annokseen käyttöön hyväksytyillä hoitoannoksilla 4-6 mg/kg. Altistuksen (AUC ja C_{max}) osoitettiin olevan terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla verrannollinen 30 minuuttia kestäneen daptomysiinin laskimoinfuusion tai 2 minuuttia kestäneen daptomysiinin laskimoinjektion jälkeen.

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

Jakautuminen

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

Daptomysiini sitoutuu palautuvasti (reversiibelisti) ja pitoisuudesta riippumatta ihmisen plasman proteiineihin. Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla ja daptomysiinillä hoidetuilla aikuispotilailla, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat mukaan lukien, keskimäärin noin 90 % sitoutui proteiineihin.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa daptomysiini ei metaboloitunut ihmisen maksan mikrosomien välityksellä. *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksasoluilla osoittavat, ettei daptomysiini estä eikä indusoi seuraavien ihmisen sytokromi P450 -isomuotojen aktiivisuutta: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. On

epätodennäköistä, että daptomysiini estäisi tai indusoisi P450-järjestelmän välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa.

Plasman radioaktiivisuus oli terveille aikuisille annetun ¹⁴C-daptomysiini-infuusion jälkeen samankaltainen kuin mikrobiologisessa määrittämissä todettu pitoisuus. Virtsaissa havaittiin inaktiivisia metaboliitteja, jotka määritettiin radioaktiivisten kokonaispitoisuuksien ja mikrobiologisesti aktiivisten pitoisuuksien eron perusteella. Erillisessä tutkimuksessa ei havaittu metaboliitteja plasmassa ja virtsassa havaittiin vain pieniä määriä kolmea oksidatiivista metaboliittia ja yhtä tunnistamatonta yhdistettä. Metaboliapaikkaa ei ole tunnistettu.

Eliminaatio

Daptomysiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Probenesidin ja daptomysiinin samanaikainen annostus ei vaikuta daptomysiinin farmakokinetiikkaan ihmisillä, mikä viittaa siihen, että daptomysiinin aktiivista erittymistä munuaistiehyiden kautta tapahtuu vain minimaalisessa määrin tai ei lainkaan.

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Laskimoon 30 minuutin kuluessa annetun Cubicin 4 mg/kg kerta-annoksen jälkeen daptomysiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli noin 35 % pienempi ja keskimääräinen AUC_{0-∞}-arvo noin 58 % suurempi iäkkäillä tutkimuspotilailla (≥ 75-vuotiailla) verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä (18-30-vuotiailla). Huippupitoisuudessa (C_{max}) ei esiintynyt eroja. Havaitut erot johtuivat todennäköisimmin iäkkäillä potilailla havaittavasta munuaisten toiminnan normaalista heikkenemisestä.

Pelkästään iän takia annosta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten toiminta tulee kuitenkin selvittää ja annosta vähentää, jos on viitteitä vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Daptomysiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatriisilla tutkittavilla kolmessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, joissa daptomysiiniä annettiin kerta-annoksena. Kun Cubicinia 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 Cubicinia 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 Cubicinia 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 Cubicinia annettiin 6 mg/kg kerta-annoksena 13–24 kuukauden ikäisille lapsille, daptomysiinin puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika olivat samanlaiset kuin 2–6-vuotiailla lapsilla, jotka saivat Cubicinia 4–10 mg/kg kerta-annoksena. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että lääkeainealtistus (AUC) on pediatriisilla potilailla kaikilla annostasoilla yleensä pienempi kuin vastaavia annoksia saaneilla aikuisilla.

Pediatriiset potilaat, joilla on komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio

Daptomysiinin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAP-PEDS-07-03) pediatriisilla potilailla (1–17-vuotiailla), joilla oli gram-positiivisten patogeenien aiheuttama komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio. Taulukossa 2 on yhteenveto daptomysiinin farmakokinetiikasta tämän tutkimuksen potilailla. Daptomysiinialtistus oli toistuvien annosten jälkeen

samanlainen kaikissa ikäryhmissä, kun annos sovitetiin painon ja iän mukaan. Näillä annoksilla havaitut farmakokineettisten suureiden arvot vastasivat komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosisfektiota sairastavilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettuja arvoja (kun aikuisten annostus oli 4 mg/kg kerran vuorokaudessa).

Taulukko 2 Daptomysiinin farmakokineettisten suureiden arvot (keskiarvo (keskihajonta)) DAP-PEDS-07-03-tutkimuksessa pediatriisilla potilailla (1–17-vuotiailla), joilla oli komplisoitunut iho- ja pehmytkudosisfektio

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 analyysistä 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 farmakokinetiikkaa arvioitiin vaiheen IV tutkimuksessa (DAP-PEDBAC-11-02) pediatriisilla potilailla (1–17-vuotiailla), joilla oli *Staphylococcus aureus* -bakteremia. Taulukossa 3 on yhteenveto daptomysiinin farmakokinetiikasta tämän tutkimuksen potilailla. Daptomysiinialtistus oli toistuvien annosten jälkeen samanlainen kaikissa ikäryhmissä, kun annos sovitetiin 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 3 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	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infuusioaika	30 minuuttia	30 minuuttia	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 sovittamalla 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

Suhteessa normaalipainoisiin ihmisiin daptomysiinin systeeminen altistus AUC-arvona mitattuna oli noin 28 % korkeampi kohtalaisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi 25-40 kg/m²) ja 42 %

korkeampi äärimmäisen liikalihavilla henkilöillä (painoindeksi > 40 kg/m²). Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa pelkästään liikalihavuuden takia.

Sukupuoli

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

Rotu

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kun daptomysiiniä annettiin laskimoon 30 minuutin kuluessa 4 mg/kg tai 6 mg/kg kerta-annoksena aikuispotilaille, joilla oli jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, daptomysiinin kokonaispuhdistuma pieneni ja systeeminen altistus (AUC) lisääntyi, johtuen heikentyneestä munuaisten toiminnasta (kreatiniinipuhdistuma vähentyi).

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

Cubicinin annostusta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Daptomysiinin annosteluun on liittynyt vaikeusasteeltaan vähäisestä lievään degeneratiivisia/regeneratiivisia muutoksia rotan ja koiran luustolihasessa. Luustolihasen mikroskooppiset muutokset olivat vähäisiä (kohdistuivat noin 0,05 %:iin lihassäikeistä) ja suurempiin annoksiin liittyi lisäksi kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suurenemista. Fibroosia tai rbdomyolyysia ei havaittu. Kaikki lihasvaikutukset, myös mikroskooppiset muutokset, korjaantuivat täysin tutkimuksen kestosta riippuen 1-3 kuukauden kuluessa annon lopettamisesta. Sileässä lihaksessa ja sydänlihaksessa ei havaittu toiminnallisia eikä patologisia muutoksia.

Pienin havaittava (LOEL) rotille ja koirille myopatiaa aiheuttava pitoisuus oli 0,8-2,3-kertainen ihmisen terapeuttiseen pitoisuuteen nähden käytettäessä annosta 6 mg/kg (30 minuuttia kestävä infuusio laskimoon) potilaille, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Koska farmakokineettiset ominaisuudet ovat 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 pieneen annokseen, mikä viittaa siihen, että eläimille aiheutunut myopatia liittyy ensisijaisesti annosteluvälin pituuteen.

Vaikutuksia perifeeriseen hermostoon todettiin luustolihasvaikutustasoja korkeammilla annoksilla aikuisilla rotilla ja koirilla ja ne liittyivät lähinnä plasman C_{max} -arvoon. Perifeerisessä hermossa todetuille muutoksille oli ominaista lievä viejähaarakkeen degeneraatio ja niihin liittyi usein toiminnallisia muutoksia. Sekä mikroskooppiset että toiminnalliset vaikutukset hävisivät kokonaan 6 kuukaudessa annoksen jälkeen. Ääreishermoveikutusten turvallisuusmarginaali oli rotilla 8-kertainen ja koirilla 6-kertainen 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.

Daptomysiiniin lihas toksisuutta selvittäneet *in vitro*- ja muutamat *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että toksisuus kohdistuu erilaistuneiden, spontaanisti supistuvien luustolihas solujen solukalvoon. Solupinnan spesifistä rakenneseosaa, johon vaikutus kohdistuu, ei ole tunnistettu. Myös mitokondrioiden määrän vähenemistä tai vaurioitumista havaittiin. Tämän löydöksen patofysiologinen merkitys on kuitenkin tuntematon, eikä sillä ollut lihasten supistumiseen liittyvää vaikutusta.

Toisin kuin aikuiset koirat nuoret koirat näyttivät olevan herkempiä saamaan perifeerisiä hermovaurioita luustomyopatiaan verrattuna. Nuorilla koirilla kehittyi perifeerisen ja selkäydinhermon vaurioita annoksilla, jotka olivat alhaisemmat kuin luurankolihas toksisuuteen liittyvät annokset.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cubicin 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

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen: Valmiin liuoksen käytön aikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys injektio-pullossa on 12 tuntia 25 °C ja jopa 48 tuntia 2 °C – 8 °C. Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys infuusiopusseissa on 12 tuntia 25 °C tai 24 tuntia 2 °C – 8 °C.

30 minuuttia kestävä infuusion yhteydessä kokonaissäilytysaika (käyttövalmiiksi sekoitettu 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).

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

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

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cubicin 350 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Kertakäyttöisiä, tyyppin I, kirkkaasta lasista valmistettuja 10 ml injektiopulloja, joissa tyyppin I kumitulpat ja alumiinisulkimet sekä keltaiset muoviset repäisykannet.

Cubicin 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Kertakäyttöisiä, tyyppin I, kirkkaasta lasista valmistettuja 10 ml injektiopulloja, joissa tyyppin I kumitulpat ja alumiinisulkimet sekä siniset muoviset repäisykannet.

1 injektiopullon tai 5 injektiopulloa sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Cubicinin anto 30 tai 60 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon

350 mg kuiva-ainetta sisältävän Cubicin-infuusion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

500 mg kuiva-ainetta sisältävän Cubicin-infuusion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

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

Cubicin 350 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Cubicin-infuusion käyttövalmiiksi sekoittamisessa: Kylmäkuivatun Cubicinin kaikkien sekoittamistoimenpiteiden tai laimennuksen yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

Sekoittaminen:

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Cubicin-liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla (tyypillinen tilavuus 50 ml).

Laimennus:

1. Poista tarvittava määrä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä uutta steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G kääntämällä injektiopullon ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota ruisku ja työnnä neula ylösalaisin käännettyyn injektiopulloon. Pidä injektiopulloa ylösalaisin käännettynä siten, että neulankärki on aivan injektiopullossa olevan liuoksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullosta tarvittavan määrän liuosta ruiskuun.
2. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
3. Siirrä tarvittava käyttövalmiiksi sekoitettu annos 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu, laimennettu liuos annetaan tämän jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Cubicin 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Cubicin-infuusion käyttövalmiiksi sekoittamisessa: Kylmäkuivatun Cubicinin kaikkien sekoittamistoimenpiteiden tai laimennuksen yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

Sekoittaminen:

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Cubicin-liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos laimennetaan tämän jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla (tyypillinen tilavuus 50 ml).

Laimennus:

1. Poista tarvittava määrä käyttövalmiiksi sekoitettua liuosta (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä uutta steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G kääntämällä injektiopullon ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota ruisku ja työnnä neula ylösalaisin kääntettyyn 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 tarvittavan määrän liuosta ruiskuun.
2. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
3. Siirrä tarvittava käyttövalmiiksi sekoitettu annos 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu, laimennettu liuos annetaan tämän jälkeen 30 tai 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Seuraavat aineet ovat osoittautuneet yhteensopiviksi Cubicinia sisältävien infuusioliuosten kanssa: atstreonaami, keftatsidiimi, keftriaksoni, gentamysiini, flukonatsoli, levofloksasiini, dopamiini, hepariini ja lidokaiini.

Cubicinin anto 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon (vain aikuispotilaille)

Laskimoon annettavan Cubicin-injektion käyttövalmiiksi sekoittamiseen ei saa käyttää vettä. Cubicin-valmisteen saa sekoittaa käyttövalmiiksi vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen.

350 mg kuiva-ainetta sisältävän Cubicin-injektion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 7 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

500 mg kuiva-ainetta sisältävän Cubicin-injektion pitoisuus 50 mg/ml aikaansaadaan sekoittamalla kylmäkuivattu valmiste 10 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

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

Cubicin 350 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Cubicin-injektion käyttövalmiiksi sekoittamisessa: Kylmäkuivatun Cubicinin kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuoksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 7 ml:aa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Cubicin-liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G.
6. Käännä injektiopullo ylösalaisin, jotta liuos valuu tulppaa vasten. Ota uusi ruisku ja työnnä neula ylösalaisin kääntettyyn 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 uuteen, laskimoinjektion antoon tarkoitettuun neulaan.

8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan tämän jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Cubicin 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

Noudata seuraavia ohjeita laskimoon annettavan Cubicin-injektion käyttövalmiiksi sekoittamisessa: Kylmäkuivatun Cubicinin kaikkien sekoittamistoimenpiteiden yhteydessä tulee soveltaa aseptista tekniikkaa.

1. Polypropyleenistä valmistettu repäisykansi poistetaan niin, että kumitulpan keskiosa tulee esille. Pyyhi kumitulppa alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla tai muulla antiseptisellä liuksella ja anna kuivua. Älä koske kumitulppaan tai anna sen koskea mihinkään muuhun pintaan puhdistuksen jälkeen. Vedä ruiskuun 10 ml:aa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä käyttämällä steriiliä siirtoneulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G tai laitetta, jossa ei ole neulaa. Tämän jälkeen ruiskuta neste hitaasti injektiopulloon kumitulpan läpi sen keskiosan kohdalta osoittaen neulaa kohti injektiopullon seinämää.
2. Injektiopulloa pyöritetään kevyesti, jotta valmiste kostuu kauttaaltaan, ja tämän jälkeen sen annetaan seistä 10 minuuttia.
3. Lopuksi injektiopulloa pyöritetään kevyesti muutaman minuutin ajan kirkkaan liuksen aikaansaamiseksi. Voimakasta ravistamista tulee välttää vaahtoamisen estämiseksi.
4. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulee tarkastaa ennen käyttöä huolellisesti sen varmistamiseksi, että tuote on liennut ja ettei siinä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Käyttövalmiiksi sekoitetut Cubicin-liuokset vaihtelevat väriltään vaaleankeltaisesta vaaleanruskeaan.
5. Poista käyttövalmiiksi sekoitettu liuos (50 mg daptomysiiniä ml:ssa) hitaasti injektiopullosta käyttämällä steriiliä neulaa, joka on halkaisijaltaan korkeintaan 21 G.
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 liuksen pohjalla, kun vedät liuosta ruiskuun. Ennen kuin poistat neulan injektiopullosta, vedä mäntä ääriasentoon, jotta saat ylösalaisin käännettystä injektiopullosta kaiken liuksen ruiskuun.
7. Vaihda neula uuteen, laskimoinjektion antoon tarkoitettuun neulaan.
8. Poista ilma, isot kuplat ja mahdollinen ylimääräinen liuos saadaksesi tarvittavan annoksen.
9. Käyttövalmiiksi saatettu liuos annetaan tämän jälkeen hitaasti 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Cubicin-injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Cubicin 350 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 tammikuu 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29 marraskuu 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.9.2021

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