

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xelltempra 350 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning
Xelltempra 500 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Xelltempra 350 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering i injektionsflaskan endast med 7 ml vatten för injektionsvätskor.

Xelltempra 500 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg daptomycin.

En ml ger 50 mg daptomycin efter rekonstituering i injektionsflaskan endast med 10 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning
Svagt gul till ljust brunt frystorkat pulver eller kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xelltempra är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Vuxna och pediatrika patienter (1 till 17 år) med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSTI).
- Vuxna patienter med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus*. Det rekommenderas att organismens antibakteriella känslighet tas i beaktande innan beslut fattas om daptomycin ska användas. Beslutet ska vara baserat på råd från expert. Se avsnitt 4.4 och 5.1.
- Vuxna och pediatrika (1 till 17 år) patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB). Hos vuxna ska användning vid bakteriemi vara associerat med RIE eller med cSSTI. Hos pediatrika patienter ska användning vid bakteriemi vara associerat med cSSTI.

Daptomycin är aktivt endast mot grampositiva bakterier (se avsnitt 5.1). Vid blandade infektioner där gramnegativa och/eller vissa typer av anaeroba bakterier misstänks, ska Xelltempra administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

I kliniska studier på patienter gavs daptomycin som en infusion under minst 30 minuter. Klinisk erfarenhet av administrering av daptomycin som en 2 minuter lång injektion saknas. Detta administreringsätt har enbart studerats på friska frivilliga. Jämfört med samma dos av daptomycin givet som en 30 minuter lång intravenös infusion sågs däremot inga kliniskt viktiga skillnader avseende farmakokinetik eller säkerhetsprofil (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Dosering

Vuxna

- cSSTI utan samtidig SAB: Xelltempra 4 mg/kg administreras en gång var 24:e timme i 7-14 dagar eller tills infektionen är utläkt (se avsnitt 5.1).
- cSSTI med samtidig SAB: Xelltempra 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingen kan behöva pågå längre än 14 dagar beroende på den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten.
- Känd eller misstänkt RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*: Xelltempra 6 mg/kg administreras en gång var 24:e timme. Se nedan för dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Behandlingens längd bör överensstämma med tillgängliga officiella rekommendationer.

Xelltempra administreras intravenöst, rekonstituerat i vatten för injektionsvätskor och ytterligare spätt i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Xelltempra bör inte användas oftare än en gång per dag.

Nivåer av kreatinfosfokinas (CPK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet (se tabell och fotnoter nedan) ska Xelltempra användas till vuxna patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) när den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken. Hos alla patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion ska behandlingssvaret, njurfunktionen och kreatinkinasnivåerna (CK) följas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2). Doseringsregim för Xelltempra hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Dosjustering hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion beroende på indikation och kreatininclearance

Indikation	Kreatininclearance	Doseringsrekommendation	Kommentarer
cSSTI utan SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)
RIE eller cSSTI associerad med SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg en gång dagligen	Se avsnitt 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg var 48:e timme	(1, 2)

cSSTI = komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner; SAB = *Staphylococcus aureus*-bakteriemi
(1) Säkerheten och effekten av justeringar i doseringsintervallet har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen är baserad på farmakokinetiska studier och resultat från modellering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

(2) Samma dosjusteringar, vilka är baserade på farmakokinetiska data från friska frivilliga och resultat från farmakokinetisk modellering, rekommenderas till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD). Xelltempra ska om möjligt administreras efter avslutad dialys på dialysdagar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig vid administrering av Xelltempra till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 5.2). Data saknas beträffande patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och försiktighet ska därför iaktas när Xelltempra ges till dessa patienter.

Äldre patienter

Rekommenderade doser ska användas till äldre patienter förutom till dem med svårt nedsatt njurfunktion (se ovan och avsnitt 4.4).

Pediatrisk population (1 till 17 år)

Rekommenderade doseringsregimer för pediatrika patienter baserat på ålder och indikation visas nedan.

Åldersgrupp	Indikation			
	cSSTI utan SAB		cSSTI associerad med SAB	
	Doseringsregim	Behandlingstid	Doseringsregim	Behandlingstid
12 till 17 år	5 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	Upp till 14 dagar	7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	(1)
7 till 11 år	7 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter		9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 30 minuter	
2 till 6 år	9 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter		12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	
1 till < 2 år	10 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter		12 mg/kg en gång var 24:e timme som infusion under 60 minuter	
cSSTI = komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner; SAB = <i>Staphylococcus aureus</i> -bakteriemi; (1) Kortaste behandlingstid med Xelltempra vid SAB hos barn ska vara i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. Behandlingstiden med Xelltempra kan behöva fortgå i mer än 14 dagar om detta är i enlighet med den bedömda risken för komplikationer hos den enskilda patienten. I den pediatrika studien av SAB, var den genomsnittliga behandlingstiden med intravenöst daptomycin 12 dagar, med ett intervall på 1 till 44 dagar. Behandlingstiden ska vara i enlighet med tillgängliga officiella riktlinjer.				

Xelltempra administreras intravenöst, rekonstituerat i vatten för injektionsvätskor och ytterligare spätt i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6). Xelltempra bör inte användas oftare än en gång per dag.

Kreatinfosfokinasnivåer (CK) måste mätas vid baseline och vid regelbundna intervall (minst varje vecka) under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Barn under ett år ska inte ges Xelltempra eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

Hos vuxna ges Xelltempra som intravenös infusion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 30-minutersperiod eller som intravenös injektion (se avsnitt 6.6) administrerad under en 2-minutersperiod.

Hos pediatrika patienter i åldern 7 till 17 år ges Xelltempra som intravenös infusion administrerad under en 30-minutersperiod (se avsnitt 6.6). Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 6 år ges Xelltempra som intravenös infusion under en 60-minutersperiod (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om en infektionshärd, annan än cSSTI eller RIE, identifieras efter det att behandling med Xelltempra har inletts ska alternativ antibakteriell behandling som har visat sig effektiv för behandling av den eller de specifika infektioner som har identifierats övervägas.

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner

Anafylaxi/överkänslighetsreaktioner har rapporterats för daptomycin. Om en allergisk reaktion mot Xelltempra inträffar, avbryt användningen och sätt in lämplig behandling.

Pneumoni

Det har visats vid kliniska studier att daptomycin inte är effektivt vid behandling av pneumoni. Xelltempra är därför inte indicerat för behandling av pneumoni.

RIE orsakad av *Staphylococcus aureus*

Kliniska data från användning av daptomycin vid behandling av RIE orsakad av *Staphylococcus aureus* är begränsad till 19 vuxna patienter (se Klinisk effekt hos vuxna i avsnitt 5.1). Säkerheten och effekten av daptomycin hos barn och ungdomar under 18 år med högersidig infektiös endokardit (RIE) orsakad av *Staphylococcus aureus* har inte fastställts.

Effekten av daptomycin har inte visats hos patienter med infektion på protesklaff eller vänstersidig infektiös endokardit på grund av *Staphylococcus aureus*.

Djupt liggande infektioner

Patienter med djupt liggande infektioner bör erhålla nödvändigt kirurgiskt ingrepp så fort som möjligt (t.ex. debridering, avlägsnande av protes, hjärklaffskirurgi).

Enterokockinfektioner

Data är otillräckliga för att någon slutsats ska kunna dras om möjlig klinisk effekt av daptomycin mot infektioner orsakade av enterokocker, inklusive *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*. Dessutom har ingen dosering av daptomycin fastställts som skulle kunna vara lämplig för behandling av enterokockinfektioner med eller utan bakteriemi. Behandlingssvikt med daptomycin vid behandling av enterokockinfektioner, vanligen åtföljt av bakteriemi, har rapporterats. I vissa fall har behandlingssvikt associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin (se avsnitt 5.1).

Icke känsliga mikroorganismer

Användning av antibakteriella medel kan främja överväxt av icke känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats för daptomycin (se avsnitt 4.8). Om CDAD misstänks eller bekräftas kan det bli nödvändigt att sätta ut Xelltempra och att sätta in lämplig behandling utifrån klinisk bild.

Interaktion läkemedel/laboratoriskt test

Skenbar förlängning av protrombintiden (PT) och ökning av internationell normaliserad kvot (INR) har observerats då vissa rekombinanta tromboplastin-reagenser använts vid analysen (se avsnitt 4.5).

Kreatinfosfokinas och myopati

Förhöjt kreatinfosfokinas (CK, MM-isoenzym) i plasma associerat med muskelsmärta och/eller muskelsvaghet samt fall av myosit, myoglobinemi och rabdomyolys har rapporterats under behandling med daptomycin (se avsnitt 4.5, 4.8 och 5.3). I kliniska studier inträffade märkbara öknings av CK i plasma till > 5 x övre normalgräns (ULN) utan muskelsymtom. Detta skedde oftare hos patienter behandlade med daptomycin (1,9 %) än hos dem som behandlades med jämförelseprodukter (0,5 %). Det rekommenderas därför att:

- CK i plasma mäts vid baseline och med regelbundna intervall (minst en gång i veckan) för alla patienter under behandlingen.
- CK bör mätas oftare (t.ex. varannan-var tredje dag åtminstone under de första två veckorna av behandlingen) hos patienter med större risk för myopati. T.ex. patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min, se avsnitt 4.2), inklusive de som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) och patienter som tar andra läkemedel kända för att vara associerade med myopati (t.ex. HMG-CoA reduktashämmare, fibrater och ciklosporin).
- Det kan inte uteslutas att patienter, vars CK är högre än 5 gånger den övre normalgränsen vid baseline, kan ha större risk för ytterligare öknings under behandlingen med daptomycin. Detta ska tas i beaktande vid insättande av behandling med daptomycin och, om daptomycin administreras, ska dessa patienter kontrolleras oftare än en gång i veckan.
- Xelltempra bör inte administreras till patienter som tar andra läkemedel associerade med myopati om inte den förväntade nyttan anses överväga den potentiella risken.
- Patienter undersöks regelbundet under behandlingen beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati.
- CK-värdet kontrolleras varannan dag hos patienter som utvecklar oförklarlig muskelsmärta, -ömhets, -svaghet eller -kramp. Behandlingen med Xelltempra ska sättas ut vid oförklarliga muskelsymtom om CK-värdet blir högre än 5 gånger den övre normalgränsen.

Perifer neuropati

Patienter som uppvisar tecken eller symtom som kan tyda på perifer neuropati under behandlingen med Xelltempra ska undersökas och det bör övervägas ombehandlingen med daptomycin ska sättas ut (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Pediatrik population

Barn under ett år ska inte ges Xelltempra eftersom det föreligger en möjlig risk för påverkan på det muskulära systemet, neuromuskulära systemet och/eller nervsystemet (perifera och/eller centrala nervsystemet), vilket observerades hos neonatala hundar (se avsnitt 5.3).

Eosinofil pneumoni

Eosinofil pneumoni har rapporterats hos patienter som fått daptomycin (se avsnitt 4.8). I de flesta rapporterade fallen associerade med daptomycin, fick patienterna feber, dyspné med hypoxisk respiratorisk insufficiens och diffusa lunginfiltrat eller organiserande pneumoni. Majoriteten av fallen inträffade efter mer än 2 veckor av behandling med daptomycin och förbättrades när daptomycin sattes ut och steroidterapi sattes in. Återkommande eosinofil pneumoni har rapporterats efter återinsättande. Patienter som utvecklar dessa tecken och symtom då de får Xelltempra bör snarast genomgå medicinsk utvärdering, om lämpligt innefattande bronkoalveolärt lavage för att utesluta andra orsaker (t.ex. bakterieinfektion, svampinfektion, parasiter, andra läkemedel). Xelltempra bör sättas ut omedelbart och behandling med systemiska steroider bör när så är lämpligt sättas in.

Allvarliga kutana biverkningar

Allvarliga kutana biverkningar (SCARs) inklusive läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och vesikulobullösa utslag med eller utan inblandning av mukösa membran (Stevens -Johnson Syndrom (SJS) eller Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN)), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med daptomycin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivningstillfället ska patienten uppmärksammas på symtom som kan vara tecken på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken eller symtom uppkommer som kan tyda på dessa reaktioner ska Xelltempra sättas ut omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig kutan reaktion under behandling med daptomycin ska behandlingen med daptomycin aldrig någonsin återinsättas.

Tubulointerstitial nefrit

Tubulointerstitial nefrit (TIN) har rapporterats med daptomycin efter godkännandet för försäljning. Patienter som får feber, utslag, eosinofili och/eller ny eller förvärrad nedsatt njurfunktion under behandling med Xelltempra ska genomgå medicinsk utredning. Vid misstänkt TIN ska Xelltempra sättas ut omedelbart och lämplig behandling och/eller åtgärd sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har rapporterats under behandling med daptomycin. Svårt nedsatt njurfunktion kan i sig ge upphov till förhöjd halt av daptomycin vilket kan öka risken för att myopati uppstår (se ovan).

En justering av dosintervallet för daptomycin måste göras för vuxna patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Säkerheten och effekten för dosjustering har inte utvärderats i kontrollerade kliniska studier och rekommendationen baseras huvudsakligen på farmakokinetisk modelleringsdata. Xelltempra ska därför användas till dessa patienter endast om den förväntade kliniska nyttan anses överväga den potentiella risken.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av Xelltempra till patienter vars njurfunktion redan är nedsatt i någon mån (kreatininclearance < 80 ml/min) innan behandlingen med daptomycin inleds. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Dessutom rekommenderas regelbunden kontroll av njurfunktionen vid samtidig administrering av potentiellt nefrotoxiska medel oavsett patientens njurstatus vid basline (se avsnitt 4.5).

Doseringsregim för Xelltempra till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Obesitet

Hos överviktiga med BMI (Body Mass Index) > 40 kg/m² men med kreatininclearance > 70 ml/min var AUC_{0-∞} för daptomycin signifikant högre (medelvärde 42 % högre) än hos normalviktig matchad kontrollgrupp. Informationen om säkerhet och effekt av daptomycin hos mycket överviktiga patienter är begränsad och försiktighet rekommenderas därför. För närvarande saknas emellertid belägg för att dosreducering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Daptomycin genomgår ringa eller ingen metabolism via cytokrom P450 (CYP450). Det är osannolikt att daptomycin hämmar eller inducerar nedbrytning av läkemedel som metaboliseras av P450-systemet.

Interaktionsstudier för daptomycin har genomförts med aztreonam, tobramycin, warfarin och probenecid. Daptomycin hade ingen effekt på farmakokinetiken för warfarin eller probenecid och dessa läkemedel påverkade inte heller farmakokinetiken för daptomycin. Farmakokinetiken för daptomycin påverkades inte signifikant av aztreonam.

Små förändringar i farmakokinetiken för daptomycin och tobramycin observerades vid samtidig administrering av en intravenös infusion under 30 minuter med daptomycin 2 mg/kg, men dessa

förändringar var inte statistiskt signifikanta. Det är okänt om interaktion föreligger mellan daptomycin och tobramycin vid godkända doser av daptomycin. Samtidig användning av daptomycin och tobramycin bör ske med försiktighet.

Erfarenhet av samtidig administrering av daptomycin och warfarin är begränsad. Studier har inte genomförts med daptomycin och andra antikoagulantia än warfarin. Hos patienter som får daptomycin och warfarin bör antikoagulant aktivitet monitoreras under de första dagarna efter att daptomycin satts in.

Erfarenhet är begränsad beträffande samtidig administrering av daptomycin med andra läkemedel som kan utlösa myopati (t.ex. HMG-reduktashämmare). Några fall av märkbar förhöjning av CK och fall av rabdomyolys har dock inträffat hos vuxna patienter som har behandlats med ett sådant läkemedel samtidigt med daptomycin. Det rekommenderas att andra läkemedel associerade med myopati om möjligt sätts ut tillfälligt under behandlingen med daptomycin om inte nyttan med samtidig administrering väger upp riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska CK mätas oftare än en gång i veckan och patienterna ska följas noggrant beträffande tecken och symtom som kan tyda på myopati. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.3.

Daptomycin utsöndras huvudsakligen genom njurfiltration och halten i plasma kan därför stiga vid samtidig administrering av läkemedel som minskar sådan filtration (t.ex. NSAID och COX-2-hämmare). Dessutom kan en farmakodynamisk interaktion förekomma under samtidig administrering på grund av additiva njureffekter. Försiktighet ska därför iaktas när daptomycin administreras samtidigt med ett annat läkemedel som är känt för att reducera njurfiltrationen.

Vid uppföljningsstudier efter att produkten godkänts för försäljning har fall rapporterats av interaktioner mellan daptomycin och vissa reagens som används i analyser för PT/INR (protrombintid/internationell normaliserad kvot). Denna interaktion ledde till skenbar förlängning av PT och förhöjning av INR. Om oförklarliga onormala PT/INR-värden observeras hos patienter, som får daptomycin, ska eventuell interaktion med laboratorieprovet *in vitro* beaktas. Risken att felaktiga resultat erhålls kan minimeras genom att prov för PT- eller INR-test tas vid tidpunkten för lägsta daptomycinkoncentration i plasma (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För daptomycin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal utveckling, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Xelltempra ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt dvs. endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken.

Amning

I en human fallstudie administrerades daptomycin intravenöst i en dos av 500 mg/dag under 28 dagar till en ammande kvinna och på dag 27 insamlades prov av kvinnans bröstmjolk under en 24-timmarsperiod. Den högst uppmätta koncentrationen av daptomycin i bröstmjölken var 0,045 mikrog/ml, vilket är en låg koncentration. Till dess att mer erfarenhet finns, ska amning avbrytas då Xelltempra administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga kliniska data på fertilitet finns tillgängligt för daptomycin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

På basis av rapporterade ogynnsamma reaktioner mot läkemedlet betraktas det som osannolikt att daptomycin påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier behandlades 2 011 vuxna deltagare med daptomycin. I dessa studier erhöll 1 221 deltagare en daglig dos på 4 mg/kg, av vilka 1 108 var patienter och 113 friska frivilliga; 460 deltagare erhöll en daglig dos på 6 mg/kg, av vilka 304 var patienter och 156 friska frivilliga. I pediatrika studier behandlades 372 patienter med daptomycin, av vilka 61 erhöll en engångsdos och 311 erhöll en terapeutisk regim för cSSTI eller SAB (dagliga doser varierande från 4 mg/kg till 12 mg/kg). Biverkningar (vilka ansvarig prövare i studien bedömde som möjligtvis, sannolikt eller definitivt relaterade till läkemedlet) observerades i liknande frekvens för daptomycin som för jämförelseprodukter.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna (frekvens vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) är: Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion, anemi, ångest, sömnlöshet, yrsel, huvudvärk, hypertension, hypotension, gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad, onormala leverfunktionstester (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfatas (ALP)), hudutslag, pruritus, smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) i serum, reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni.

Mindre frekvent rapporterade, men mer allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner, eosinofil pneumoni (vilket emellanåt yttrar sig som organiserande pneumoni), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem och rabdomyolys.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar rapporterades under behandling och uppföljningsperiod med följande frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter godkännande för försäljning

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i>	Svampinfektioner, urinvägsinfektion, candidainfektion
	<i>Mindre vanliga:</i>	Fungemi
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -associerad diarré**
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga:</i>	Anemi
	<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, eosinofili, ökning av internationell normaliserad kvot (INR), leukocytos
	<i>Sällsynta:</i>	Förlängd protrombintid (PT)
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Trombocytopeni

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Överkänslighet**, nämnd i enstaka spontana rapporter, omfattade men var inte begränsad till angioödem, pulmonär eosinofili, känsla av orofaryngeal svullnad, anafylaxi**, infusionsreaktioner omfattande följande symtom: takykardi, väsande andning, pyrexia, rigor, systemisk rodnad, vertigo, synkope och metallsmak
Metabolism och nutrition	<i>Mindre vanliga:</i>	Minskad aptit, hyperglykemi, elektrolytobalans
Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i>	Ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Yrsel, huvudvärk Parestesi, smakrubbningar, tremor, ögonirritation
	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Perifer neuropati**
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i>	Vertigo
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Supraventrikulär takykardi, extrasystole
Blodkärll	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Hypertension, hypotension Rrodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens*:</i>	Eosinofil pneumoni ^{1**} , hosta
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Gastrointestinal- och buksmärta, illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens, uppblåsthet och buksvullnad Dyspepsi, glossit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> <i>Sällsynta:</i>	Onormala leverfunktionstester ² (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) eller alkaliskt fosfatas (ALP)) Gulsot
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Hudutslag, pruritus Urticaria Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)**, vesikulobullösa utslag med eller utan inblandning av mukösa membran (SJS eller TEN)**
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*:</i>	Smärta i armar och ben, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) ² i serum Myosit, förhöjt myoglobin, muskulär svaghet, muskelsmärta, artralgi, ökad laktatdehydrogenas (LD) i serum, muskelkramper Rabdomyolys ^{3**}
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens*</i>	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt och njurinsufficiens, förhöjt kreatinin i serum Tubulointerstitial nefrit (TIN)**

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga:</i>	Vaginit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga: Mindre vanliga:</i>	Reaktioner på infusionsstället, pyrexia, asteni Trötthet, smärta

* Baserat på rapporter efter marknadsföring. Eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna en tillförlitlig frekvens, och kategoriseras därför som ingen känd frekvens.

** Se avsnitt 4.4.

¹ Den exakta incidensen av eosinofil pneumoni associerad med daptomycin är okänd, då rapporteringsfrekvensen av spontana rapporter idag är mycket låg (< 1/10 000).

² I vissa fall av myopati med förhöjt CK och muskelsymtom uppvisade patienterna även förhöjda transaminaser. Dessa transaminasökningar var sannolikt relaterade till skelettmuskeleffekterna. De flesta transaminasökningar var av toxicitetsgrad 1-3 och gick tillbaka när behandlingen sattes ut.

³ När klinisk information om patienterna blev tillgänglig för bedömning, fastställdes att ca 50 % av fallen inträffade hos patienter med nedsatt njurfunktion sedan tidigare eller patienter som samtidigt behandlades med läkemedel kända för att ge upphov till rabdomyolys.

Säkerhetsdata avseende administrering av daptomycin som en 2 minuter lång intravenös injektion har erhållits från två farmakokinetiska studier på vuxna friska frivilliga. Dessa studieresultat visar att bägge administreringssätten av daptomycin, 2 minuter lång intravenös injektion respektive 30 minuter lång intravenös infusion, har en jämförbar säkerhets- och tolerabilitetsprofil. Ingen relevant skillnad förelåg vad gäller lokal tolerabilitet eller biverkningstyp/biverkningsfrekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I fall av överdosering rekommenderas stödbehandling. Daptomycin utsöndras långsamt ur kroppen genom hemodialys (ca 15 % av den administrerade dosen elimineras på 4 timmar) eller genom peritonealdialys (ca 11 % av den administrerade dosen elimineras på 48 timmar).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, Övriga antibakteriella medel, ATC-kod: J01XX09

Verkningsmekanism

Daptomycin är en cyklisk, naturlig lipopeptid som är aktiv endast mot grampositiva bakterier.

Verkningsmekanismen omfattar bindning (i närvaro av kalciumjoner) till bakteriemembran hos både växande och stationära celler, vilket orsakar depolarisering och leder till snabb inhibition av protein-, DNA- och RNA-syntes. Resultatet är bakteriedöd med försumbar celllys.

PK/PD-förhållande

Daptomycin uppvisar snabb, koncentrationsberoende, baktericid aktivitet mot grampositiva organismer *in vitro* och i djurmodeller *in vivo*. I djurmodeller korrelerar AUC/MIC och C_{max}/MIC med effekt och predikterad bakteriedöd *in vivo* vid engångsdoser motsvarande humana vuxna doser om 4 mg/kg och 6 mg/kg en gång dagligen.

Resistens

Stammar med nedsatt känslighet för daptomycin har rapporterats, speciellt under behandling av patienter med svårbehandlade infektioner och/eller efter långvarig administrering. Behandlingssvikt har särskilt rapporterats hos patienter med infektioner orsakade av *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inklusive bakteriemiska patienter, och har under behandling associerats med en selektion av organismer med nedsatt känslighet eller resistens mot daptomycin.

Resistensmekanismerna för daptomycin är inte helt kända.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för daptomycin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Känslighet

Resistensens utbredning kan variera geografiskt och tidsmässigt för vissa arter och det är önskvärt att ha lokal information till hands i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expert rådfrågas om prevalensen av lokal resistens är sådan att medlets nytta är ifrågasatt för åtminstone vissa infektionstyper.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulansnegativa stafylokocker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Grupp G streptokocker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Naturligt resistenta organismer
Gramnegativa organismer

* anger arter mot vilka det anses att aktivitet har visats i kliniska studier i tillfredsställande utsträckning.

Klinisk effekt hos vuxna

I två kliniska studier på vuxna av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner uppfyllde 36 % av patienterna som behandlades med daptomycin kriterierna för systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS). Den vanligaste typen av behandlad infektion var sårinfektion (38 % av patienterna) medan 21 % hade större abscesser. Dessa begränsningar hos den behandlade patientpopulationen ska beaktas när beslut fattas om daptomycin ska användas.

I en randomiserad, kontrollerad öppen studie på 235 vuxna patienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (dvs. minst en positiv blododling av *Staphylococcus aureus* innan erhållen första dos) uppfyllde 19 av de 120 patienterna behandlade med daptomycin kriteriet för RIE. Av dessa 19 patienter var 11 infekterade med meticillinkänslig och 8 med meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Frekvensen lyckade behandlingar för patienter med RIE presenteras i tabellen nedan.

Population	Daptomycin	Jämförelseprodukt	Skillnad i lyckad behandling
	n/N (%)	n/N (%)	Frekvens (95 % KI)
ITT (intention to treat) population			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protocol) population			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Behandlingssvikt på grund av recidiv eller ihållande *Staphylococcus aureus*-infektioner observerades hos 19/120 (15,8 %) av patienterna behandlade med daptomycin, 9/53 (16,7 %) av patienterna behandlade med vankomycin och 2/62 (3,2 %) av patienterna behandlade med ett semisyntetiskt anti-stafylokockpenicillin. Bland dessa sviktande patienter var sex patienter behandlade med daptomycin och en patient behandlad med vankomycin infekterade med *Staphylococcus aureus* som utvecklade förhöjda MIC-värden av daptomycin under eller efter behandling (se "Resistens" ovan). De flesta patienter som sviktade på grund av ihållande eller recidiverande *Staphylococcus aureus*-infektioner hade djupt liggande infektioner och erhöll inte nödvändigt kirurgiskt ingrepp.

Klinisk effekt hos pediatrika patienter

Säkerhet och effekt för daptomycin studerades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år (studie DAP-PEDS-07-03) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Patienterna inkluderades stegvis i väldefinierade åldersgrupper och gavs åldersberoende doser en gång dagligen i upp till 14 dagar enligt följande:

- Åldersgrupp 1 (n=113): 12 till 17 år behandlades med daptomycin med dosen 5 mg/kg eller med standardbehandling (jämförelseprodukt);
- Åldersgrupp 2 (n=113): 7 till 11 år - behandlades med daptomycin med dosen 7 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 3 (n=125): 2 till 6 år - behandlades med daptomycin med dosen 9 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 4 (n=45): 1 till < 2 år - behandlades med daptomycin med dosen 10 mg/kg eller med standardbehandling.

Den primära målsättningen med studien DAP-PEDS-07-03 var att utvärdera säkerheten med behandlingen. Sekundära mål inkluderade en bedömning av effekten av åldersberoende doser av intravenöst daptomycin i jämförelse med standardbehandling. Det viktigaste effektmåttet var det sponsordefinierade utfallet vid tillfället för klinisk bedömning (test-of-cure, TOC), som definierades av en blindad medicinsk expert. Totalt 389 patienter behandlades i studien, av vilka 256 patienter fick daptomycin och 133 patienter fick standardbehandling. I samtliga populationer var frekvensen kliniskt lyckade behandlingar jämförbara mellan daptomycin och standardbehandlingen, vilket stöder den primära effektanalysen i ITT-populationen.

Sammanfattning av sponsordefinierat utfall vid tillfället för klinisk bedömning (TOC):

	Kliniskt lyckad behandling vid pediatrik cSSTI		% skillnad
	Daptomycin n/N (%)	Jämförelseprodukt n/N (%)	
Intent-to-treat (ITT)	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifierad intent-to-treat	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Kliniskt utvärderingsbara	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologiskt utvärderingsbara (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Det sammantagna behandlingssvaret var också jämförbart mellan grupperna som fått daptomycin respektive standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA, MSSA och *Streptococcus pyogenes* (se tabellen nedan; i den mikrobiologiskt utvärderingsbara populationen (ME)); frekvensen av de som

svarat på behandlingen var > 94 % i båda behandlingsarmarna vid dessa gemensamma patogener.

Sammanfattning av det sammantagna behandlingssvaret efter typ av patogen vid baseline (ME populationen):

Patogen	Total frekvens lyckade behandlingar ^a mot pediatrik cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Jämförelseprodukt
Meticillinkänsliga <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Patienter som uppnått klinisk lyckad behandling (kliniskt svar ”utläkt” eller ”förbättrad”) och mikrobiologisk lyckad behandling (patogen-nivårespons ”eradikerad” eller ”förmodat eradikerad”) är klassificerade som sammantaget lyckade behandlingar.

Säkerheten och effekten av daptomycin utvärderades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år (studien DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriemi orsakad av *Staphylococcus aureus*. Patienterna blev randomiserade i förhållandet 2:1 till åldersgrupper och erhöll åldersbaserade doser en gång dagligen i upp till 42 dagar på följande vis:

- Åldersgrupp 1 (n=21): 12 till 17 år behandlades med daptomycin med dosen 7 mg/kg eller med standardbehandling (jämförelseprodukt);
- Åldersgrupp 2 (n=28): 7 till 11 år behandlades med daptomycin med dosen 9 mg/kg eller med standardbehandling;
- Åldersgrupp 3 (n=32): 1 till 6 år behandlades med daptomycin med dosen 12 mg/kg eller med standardbehandling

Den primära målsättningen med studien DAP-PEDBAC-11-02 var att utvärdera säkerheten med intravenös daptomycin jämfört med standardbehandling med antibiotika. Sekundära mål inkluderade: kliniskt utfall baserat på den blindade utvärderarens bedömning av kliniskt svar (lyckad behandling [utläkt, förbättrad], misslyckad behandling eller icke utvärderingsbar behandling) vid besöket för TOC samt mikrobiologiskt svar (lyckad behandling, misslyckad behandling eller icke utvärderingsbar behandling) baserat på utvärdering av baseline infektiös patogen vid TOC.

Totalt 81 patienter behandlades i studien, av vilka 55 patienter fick daptomycin och 26 patienter fick standardbehandling. Inga patienter i åldern 1 till < 2 år inkluderades i studien. I samtliga populationer var frekvensen kliniskt lyckade behandlingar jämförbara mellan grupperna som fick daptomycin och standardbehandling.

Sammanfattning av det kliniska utfallet vid TOC (definierat av blindad utvärderare):

	Kliniskt lyckad behandling vid pediatrik SAB		% skillnad
	Daptomycin n/N (%)	Jämförelseprodukt n/N (%)	
Modifierad intent-to-treat (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologiskt modifierad intent-to-treat (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Kliniskt utvärderingsbara	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Det mikrobiologiska utfallet vid TOC för behandlingsgrupperna som fick daptomycin och standardbehandling för infektioner orsakade av MRSA och MSSA presenteras i tabellen nedan (mMITT-population).

Patogen	Frekvens lyckad mikrobiell behandling vid pediatrik SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Jämförelseprodukt
Meticillinkänslig <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för daptomycin är generellt linjär och oberoende av tid vid doser om 4 till 12 mg/kg administrerat som en daglig engångsdos via en 30 minuter lång intravenös infusion i upp till 14 dagar till vuxna friska frivilliga. Steady-state-koncentrationer uppnås vid den tredje dagliga dosen.

Daptomycin uppvisar dosproportionell farmakokinetik i det godkända terapeutiska dosintervallet 4 till 6 mg/kg även efter administrering av en 2 minuter lång intravenös injektion. En jämförbar exponering (AUC och C_{max}) kunde visas hos friska vuxna efter administrering av daptomycin som en 30 minuter lång intravenös infusion eller en 2 minuter lång intravenös injektion.

Djurstudier har visat att daptomycin inte absorberas i signifikant utsträckning efter oral administrering.

Distribution

Distributionsvolymen av daptomycin vid steady-state var ca 0,1 l/kg hos friska vuxna oberoende av dos. Studier av distributionen i vävnad hos råttor visade att daptomycin endast minimalt förefaller penetrera blod-hjärnbarriären och placentabarriären både efter engångsdos och upprepade doser.

Daptomycin binds reversibelt till humana plasmaproteiner oberoende av koncentration. Hos vuxna friska frivilliga och vuxna patienter behandlade med daptomycin var proteinbindningen i genomsnitt omkring 90 % inklusive hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Metabolism

I studier *in vitro* metaboliserades daptomycin inte av humana levermikrosomer. Studier *in vitro* med humana hepatocyter indikerar att daptomycin inte hämmar eller inducerar aktivitet hos följande humana cytochrom P450-isoformer: (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4). Det är osannolikt att daptomycin hämmar eller inducerar nedbrytningen av läkemedel som metaboliseras av P450-systemet.

Efter infusion av ^{14}C -daptomycin hos friska vuxna, var radioaktiviteten i plasma likvärdig med koncentrationen som uppmättes i mikrobiologisk analys. Inaktiva metaboliter observerades i urin, bestämt som skillnaden i de totala radioaktiva koncentrationerna och de mikrobiologiskt aktiva koncentrationerna. I en separat studie upptäcktes inga metaboliter i plasma, dock detekterades mindre mängder av tre oxidativa metaboliter och en oidentifierad förening i urin. Plats för metabolism har inte identifierats.

Eliminering

Daptomycin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Samtidig administrering av probenecid och daptomycin har ingen effekt på farmakokinetiken för daptomycin hos människa. Detta tyder på minimal eller ingen aktiv tubulär utsöndring av daptomycin.

Efter intravenös administrering är plasmaclearance av daptomycin cirka 7 till 9 ml/h/kg och njurclearance är 4 till 7 ml/h/kg.

Vid en massbalansstudie med radioaktivt märkt substans återfanns 78 % av den administrerade dosen med avseende på total radioaktivitet i urin, medan oförändrat daptomycin i urinen var cirka 50 % av dosen. Omkring 5 % av administrerat radioaktivt märkt substans utsöndrades i feces.

Särskilda populationer

Äldre

Efter administrering av en intravenös engångsdos av daptomycin på 4 mg/kg under en 30 minuter lång period var genomsnittligt totalclearance av daptomycin ca 35 % lägre och genomsnittligt $AUC_{0-\infty}$ var ca 58 % högre hos äldre (≥ 75 år) jämfört med hos friska yngre (18-30 år). Det var ingen skillnad i C_{max} . Skillnaderna observerades troligen till följd av sådan försämring av njurfunktionen som normalt ses hos äldre patienter.

Det krävs ingen dosjustering enbart efter ålder. Patientens njurstatus ska dock bedömas och dosen minskas vid tecken på svårt nedsatt njurfunktion.

Barn och ungdomar (1 till 17 år)

Farmakokinetiken för daptomycin hos pediatrika patienter utvärderades i en farmakokinetisk studie baserad på 3 engångsdoser. Efter administrering av en engångsdos om 4 mg/kg av daptomycin var totalclearance, normaliserat för vikt och halveringstid för daptomycin hos ungdomar (12-17 års ålder) med grampositiv infektion, likvärdig den för vuxna. Efter administrering av en engångsdos om 4 mg/kg av daptomycin var totalclearance för daptomycin hos barn i 7-11 års ålder med grampositiv infektion högre än hos ungdomar medan halveringstiden var kortare. Efter administrering av en engångsdos om 4, 8 eller 10 mg/kg av daptomycin var totalclearance och halveringstid för daptomycin hos barn i 2-6 års ålder likvärdig vid de olika doseringarna; totalclearance var högre och halveringstiden var kortare än hos ungdomar. Efter administrering av en engångsdos om 6 mg/kg av daptomycin var clearance och halveringstid för daptomycin hos barn i åldern 13-24 månader likvärdig den för barn som erhållit en engångsdos om 4-10 mg/kg. Resultaten från dessa studier visar att oavsett dosering, är exponeringen (AUC) hos pediatrika patienter i allmänhet lägre än hos vuxna vid jämförbara doser.

Pediatrika patienter med cSSTI

En fas 4-studie (DAP-PEDS-07-03) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik för daptomycin hos pediatrika patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med cSSTI orsakade av grampositiva patogener. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 2. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i cSSTI-studien med vuxna (efter administrering av 4 mg/kg en gång dagligen till vuxna).

Tabell 2 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatrika patienter med cSSTI (1 till 17 års ålder) i studien DAP-PEDS-07-03

Åldersintervall	12-17 år (N=6)	7-11 år (N=2) ^a	2-6 år (N=7)	1 till < 2 år (N=30) ^b
Dos	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusionstid	30 minuter	30 minuter	60 minuter	60 minuter
AUC_{0-24h} ($\mu g \times h/ml$)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} ($\mu g/ml$)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Apparent $t_{1/2}$ (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/vikt ($ml/h/kg$)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med icke-kompartiment analys

^aIndividuella värden rapporterades eftersom endast två patienter i den här åldersgruppen lämnade prov som behövdes för den farmakokinetiska analysen; AUC; apparent $t_{1/2}$ och CL/vikt kunde endast bestämmas för en av de två patienterna.

^bFarmakokinetisk analys utförd på den poolade farmakokinetiska profilen med genomsnittliga koncentrationer från patienter vid varje tidpunkt

Pediatrika patienter med SAB

En fas 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) genomfördes för att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av daptomycin hos pediatrika patienter (inkluderande 1 till 17 år gamla) med SAB. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter i denna studie sammanfattas i tabell 3. Efter administrering av multipla doser var exponeringen för daptomycin likvärdig mellan de olika åldersgrupperna efter dosjustering för kroppsvikt och ålder. De exponeringar som uppnåddes i plasma efter dessa doser var likvärdiga med de som uppnåddes i SAB-studien med vuxna (efter administrering av 6 mg/kg en gång dagligen till vuxna).

Tabell 3 Medel (standardavvikelse) för farmakokinetiska parametrar för daptomycin hos pediatrika patienter med SAB (1 till 17 års ålder) i studien DAP-PEDBAC-11-02

Åldersintervall	12-17 år (N=13)	7-11 år (N=19)	1 till 6 år (N=19)*
Dos	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusionstid	30 minuter	30 minuter	60 minuter
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)
Apparent t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vikt (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Värden på farmakokinetiska parametrar uppskattade med hjälp av ett modell-baserat tillvägagångssätt med ett begränsat antal insamlade farmakokinetiska prov från enskilda patienter i studien.

* Medelvärde (standardavvikelse) beräknat för patienter i åldern 2 till 6 år, eftersom inga patienter i åldern 1 till < 2 år inkluderades i studien. Simulering med hjälp av en populationsfarmakokinetisk modell visade att AUCss (arean under koncentration-tidskurvan vid steady state) för daptomycin hos pediatrika patienter i åldern 1 till < 2 år som fått 12 mg/kg en gång dagligen var jämförbar med AUCss hos vuxna patienter som fått 6 mg/kg en gång dagligen.

Obesitet

I jämförelse med normalviktiga personer var systemisk exponering för daptomycin, uppmätt som AUC, ca 28 % högre hos måttligt överviktiga personer (BMI 25-40 kg/m²) och 42 % högre hos mycket överviktiga personer (BMI > 40 kg/m²). Dosanpassning betraktas dock inte som nödvändig baserat enbart på obesitet.

Kön

Inga kliniskt signifikanta könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för daptomycin har observerats.

Etnicitet

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för daptomycin har observerats hos svarta eller japanska personer jämfört med kaukasiska personer.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en engångsdos daptomycin om 4 mg/kg eller 6 mg/kg intravenöst under en 30 minuter lång period, till vuxna med olika grad av nedsatt njurfunktion, minskade totalclearance (CL) av daptomycin medan systemisk exponering (AUC) ökade med minskande njurfunktion (kreatininclearance).

Baserat på farmakokinetiska data och modellering var AUC för daptomycin under den första dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) 2 gånger högre än den observerad hos vuxna patienter med normal njurfunktion och som erhöll samma dos. På den andra dagen efter administrering av en dos 6 mg/kg till vuxna patienter som genomgår hemodialys eller CAPD var AUC för daptomycin ungefär 1,3 gånger högre än den observerad efter en andra dos 6 mg/kg till vuxna patienter med normal njurfunktion. Det rekommenderas därför att vuxna patienter som genomgår hemodialys eller kontinuerlig ambulant peritonealdialys (CAPD) får daptomycin en gång var 48:e timme i dos rekommenderad för den typ av infektion som behandlas (se avsnitt 4.2).

Doseringsregimen för daptomycin hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för daptomycin förändras inte hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B nedsatt leverfunktion) i jämförelse med friska frivilliga av samma kön, ålder och vikt efter en engångsdos på 4 mg/kg. Dosen behöver därför inte anpassas vid administrering av daptomycin till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för daptomycin hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av daptomycin med minimala till lindriga degenerativa/regenerativa förändringar i skelettmuskulatur hos råttor och hund. De mikroskopiska förändringarna i skelettmuskulaturen var minimala (ungefär 0,05 % av myofibrerna var påverkade) och vid de högre doserna åtföljdes de av förhöjt CK. Ingen fibros eller rabdomyolys observerades. Alla muskeleffekter, inklusive mikroskopiska förändringar, var helt reversibla inom 1-3 månader efter behandlingens slut beroende på studiens längd. Inga funktionella eller patologiska förändringar observerades i glatt- eller hjärtmuskulatur.

Den lägsta nivån för observerbar effekt (LOEL) för myopati hos råttor och hund inträffade vid exponering vid 0,8 till 2,3 gånger den humana behandlingsdosen 6 mg/kg (30 minuter lång intravenös infusion) hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom farmakokinetiken (se avsnitt 5.2) är jämförbar är säkerhetsmarginalerna för de båda administreringssätten mycket likartade.

En studie på hundar visade att myopati i skelettmuskulatur reducerades vid administrering en gång dagligen jämfört med uppdelad dosering med samma totala dagliga dos, vilket antyder att de myopatiska effekterna hos djur främst var relaterade till tid mellan doser.

Effekter på perifera nerver observerades vid högre doser än dem som associeras med effekter på skelettmuskulatur hos fullvuxna råttor och hundar och var huvudsakligen relaterade till C_{max} i plasma. Förändringar i perifera nerver kännetecknades av minimal till lätt axonal degeneration och åtföljdes ofta av funktionsförändringar. Både de mikroskopiska och funktionella effekterna hade helt försvunnit inom 6 månader efter behandlingens slut. Säkerhetsmarginalen för perifer nervpåverkan hos råttor och hundar är 8 respektive 6 gånger baserat på jämförelse av C_{max} värden för icke-observerbara effekter (NOEL) med det C_{max} som åstadkoms vid dosering med dosen 6 mg/kg som en 30 minuter lång intravenös infusion en gång dagligen till patienter med normal njurfunktion.

Resultaten från *in vitro*- och ett antal *in vivo*-studier, med målsättning att undersöka mekanismen för muskeltoxicitet av daptomycin, tyder på att plasmamembranet på differentierade, spontant kontraherande muskelceller är angreppspunkten för toxicitet. Den specifika komponent på cellytan som är det direkta målet har inte identifierats. Mitokondriell förlust/skada observerades också, men vilken roll eller betydelse detta har för patofysiologin är emellertid okänd. Detta fynd var inte associerat med några effekter på muskelkontraktion.

Juvenila hundar, i motsats till fullvuxna hundar, tycks vara känsligare för skador på perifera nerver än på skelettmuskulatur. Juvenila hundar utvecklade skador på perifera nerver och spinalnerver vid lägre doser än de som associeras med toxicitet i skelettmuskulatur.

Hos neonatala hundar orsakade daptomycin uttalade kliniska tecken på muskelryckningar samt försämrad funktion och muskelstelhet i extremiteterna, vilket resulterade i minskad kroppsvikt och nedsatt allmäntillstånd vid doser ≥ 50 mg/kg/dag. Detta föranledde attbehandling sattes ut tidigt i de grupper som erhöll dessa doser. Vid lägre dosnivåer (25 mg/kg/dag) observerades milda och reversibla kliniska tecken på muskelryckningar samt ett fall av muskelstelhet utan någon påverkan på kroppsvikten. Det förelåg ingen histopatologisk korrelation i vävnad i det perifera och centrala nervsystemet eller i skelettmuskulaturen vid någon dosnivå, och mekanismen och klinisk relevans för dessa negativa kliniska fynd är därmed okända.

Reproduktionstoxikologiska prov visade inga tecken på effekter på fertilitet, embryonal utveckling, och/eller fosterutveckling eller postnatal utveckling. Daptomycin kan emellertid passera placenta hos dräktigt råtta (se avsnitt 5.2). Utsöndring av daptomycin i mjölk hos digivande djur har inte studerats.

Långtidsstudier av carcinogenicitet har inte utförts på gnagare. Daptomycin befanns inte vara mutagen eller klastogen i en serie tester av genotoxicitet *in vivo* och *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin
Histidin
Isoleucin
Saltsyra, koncentrerat (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Xelltempra är inte fysikaliskt eller kemiskt kompatibelt med lösningar som innehåller glukos.

Använd INTE koksaltlösningbaserade lösningar för rekonstituering i injektionsflaskan eftersom detta resulterar i en hyperosmotisk lösning som kan ge reaktioner på infusionsstället om den rekonstituerade produkten administreras som en intravenös injektion under en period om 2 minuter.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan har visats för 12 timmar vid 25 °C och upp till 72 timmar vid 2 °C–8 °C.

Efter spädning (som utfördes omedelbart efter beredning):

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den spädda lösningen i infusionspåse har visats för 12 timmar vid 25 °C och 48 timmar vid 2 °C–8 °C.

Efter beredning och spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för i 12 timmar vid 25 °C och 48 timmar vid 2 °C–8 °C, vilket relaterar till den totala förvaringstiden (rekonstituerad lösning i injektionsflaska och utspädd lösning i infusionspåse).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Produkten innehåller inga konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte rekonstituering/utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution samt efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Xelltempra 350 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med propp av brombutylgummi av typ I och aluminiumkapsyl med vitt snäpp-lock av plast.

Xelltempra 500 mg pulver till injektionsvätska/infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska för engångsbruk i klart glas av typ I med propp av brombutylgummi av typ I och aluminiumkapsyl med lila snäpp-lock av plast.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det finns andra formuleringar av daptomycin som bereds och förvaras på annat sätt. Följ noga de steg för beredning och förvaring som beskrivs i denna märkning.

Till vuxna kan daptomycin administreras intravenöst som en infusion under 30 minuter eller som en injektion under 2 minuter. Daptomycin ska inte administreras som en 2 minuter lång injektion till pediatrika patienter. Pediatrika patienter i åldern 7 till 17 år ska ges daptomycin som en infusion under 30 minuter. Hos pediatrika patienter som är yngre än 7 år och som ges en dos om 9-12 mg/kg, ska daptomycin administreras under 60 minuter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Beredningen av lösningen för infusion kräver ett extra utspädningssteg, vilket beskrivs nedan.

Xelltempra som en 30 eller 60 minuter lång intravenös infusion

Xelltempra får rekonstitueras i injektionsflaskan endast med vatten för injektionsvätskor.

En koncentration om 50 mg/ml av Xelltempra för infusion erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml **vatten för injektionsvätskor** för en styrka på 350 mg eller med 10 ml **vatten för injektionsvätskor** för en styrka på 500 mg.

Den frystorkade produkten tar mindre än 3 minuter att lösa upp. Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

För beredning av Xelltempra som intravenös infusion, följ nedanstående instruktioner:
Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering eller spädning av frystorkat Xelltempra.

För rekonstituering:

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml **vatten för injektionsvätskor** i en injektionsspruta för en styrka på 350 mg eller dra upp 10 ml **vatten för injektionsvätskor** i en injektionsspruta för en styrka på 500 mg med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter, och injicera sedan i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter eller snurra innehållet i injektionsflaskan ett par minuter efter behov för att erhålla en helt rekonstituerad lösning.
3. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Xelltempra kan variera i färg från svagt gul till ljus brun.
4. Den rekonstituerade lösningen ska därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (normal volym 50 ml).

För spädning:

1. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en ny steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter genom att vända injektionsflaskan

- upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att den lösning som krävs dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
2. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
 3. Överför den önskade rekonstituerade dosen till 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
 4. Den rekonstituerade och utspädda lösningen ska därefter infunderas intravenöst under 30 eller 60 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Följande har visats vara kompatibla vid tillsats till infusionslösningar som innehåller Xelltempra: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin och lidokain.

Xelltempra som en 2 minuter lång intravenös injektion (endast vuxna patienter)

Xelltempra får rekonstitueras i injektionsflaskan endast med vatten för injektionsvätskor.

Använd INTE saltlösning för rekonstituering i flaskan, eftersom detta resulterar i en hyperosmotisk lösning som kan ge reaktioner på infusionsstället om den rekonstituerade produkten administreras som en intravenös injektion under en period om 2 minuter.

En koncentration om 50 mg/ml Xelltempra till injektionsvätska erhålls genom beredning av den frystorkade produkten med 7 ml vatten för injektionsvätskor för en styrka på 350 mg eller med 10 ml vatten för injektionsvätskor för en styrka på 500 mg.

Den frystorkade produkten tar mindre än 3 minuter att lösa upp. Den rekonstituerade produkten är en klar lösning. Det kan finnas några små bubblor eller skum runt kanten på injektionsflaskan.

För beredning av Xelltempra som intravenös injektion, följ nedanstående instruktioner:

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid rekonstituering av frystorkat Xelltempra.

1. Ta av snäpp-locket i polypropen så att gummiproppens centrala delar blir synliga. Torka av gummiproppens topp med en alkoholservett eller annan antiseptisk lösning och låt den torka. Efter rengöring, rör inte gummiproppen och låt den inte vidröra någon annan yta. Dra upp 7 ml vatten för injektionsvätskor i en injektionsspruta för en styrka på 350 mg eller dra upp 10 ml vatten för injektionsvätskor för en styrka på 500 mg med en steril överföringsnål som är 21 gauge eller mindre i diameter och injicera sedan långsamt i injektionsflaskan genom mittpunkten i gummiproppen. Nålen ska riktas mot flaskans vägg.
2. Roter eller snurra flaskan några minuter tills en fullständigt rekonstituerad lösning erhålls.
3. Före användning ska den rekonstituerade lösningen kontrolleras visuellt för att säkerställa att produkten har lösts upp och att inga partiklar är kvar. Rekonstituerade lösningar med Xelltempra kan variera i färg från svagt gul till ljust brun.
4. Avlägsna långsamt den rekonstituerade vätskan (50 mg daptomycin/ml) från injektionsflaskan med en steril nål som är 21 gauge eller mindre i diameter.
5. Vänd injektionsflaskan upp och ner så att lösningen rinner ner mot gummiproppen. Använd en ny injektionsspruta och för in nålen i den upp och nervända flaskan. Fortsätt hålla flaskan upp och ner och dra upp lösningen i sprutan medan nålen hålls längst ner i lösningen. Innan nålen tas ur, dra ut kolven så långt det går så att all lösning dras upp från den upp och nervända injektionsflaskan.
6. Byt till en ny nål inför den intravenösa injektionen.
7. Avlägsna luft, stora bubblor och eventuellt överskott av lösning så att korrekt dos erhålls.
8. Den rekonstituerade lösningen ska därefter administreras som en långsam intravenös injektion under 2 minuter enligt anvisning i avsnitt 4.2.

Injektionsflaskor med Xelltempra är endast avsedda för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter rekonstituering (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Köpenhamn S, Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

350 mg: 66339
500 mg: 66340

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-10-21
Datum för den senaste förnyelsen:

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-21