Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/cubicin-500-mg-inf-coz-icin-toz-iceren-flakon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J01XX09

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUBICIN 500 mg enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Daptomisin	500 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit	k.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon.

Soluk sarı ila açık kahverengi arası bir renge sahip 500 mg steril liyofilize toz daptomisin içeren tek kullanımlık 10 ml cam flakon.

4 KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CUBICIN, erişkinlerde metisiline duyarlı ve metisiline dirençli izolatların neden olduğu sağ kalp enfektif endokarditi, Staphylococcus aureus'un neden olduğu bakteriyemiler ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. CUBICIN'in Staphylococcus aureus'a bağlı sol kalp endokarditi olan hastalarda etkinliği kanıtlanmamıştır.

CUBICIN yalnızca Gram pozitif bakterilere karşı aktiftir. Gram negatif ve/veya bazı anaerobik bakteri tiplerinden şüphelenilen karma enfeksiyonlarda, CUBICIN uygun bir antibakteriyel ajanla/ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

CUBICIN pnömoni tedavisinde endike değildir (bkz. bölüm 4.4).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları :

Erişkinler için önerilen doz, 7-14 gün boyunca veya enfeksiyon iyileşinceye kadar 24 saatte bir 4 mg/kg'dır. CUBICIN günde bir kereden daha sık kullanılmamalıdır ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri başlangıçta ve düzenli aralıklarla (en azından haftada bir) ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Staphylococcus aureus bakteriyemisi (sağ kalp endokarditi dahil) :
Erişkinler için önerilen doz, tedaviyi yürüten hekim tarafından konulan tanıya bağlı olarak 2-6 hafta boyunca 24 saatte bir 6 mg/kg'dır. CUBICIN günde bir kereden daha sık kullanılmamalıdır ve CPK düzeyleri başlangıçta ve düzenli aralıklarla (en azından haftada bir) ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Kullanım için uyarı ve önlemler).

Uygulama şekli:
CUBICIN, 2 dakikalık bir süre içerisinde enjeksiyon yoluyla uygulanır. CUBICIN, %0.9'luk sodyum klorür içerisinde uygulanır.

CUBICIN'in uygulama için hazırlanması

500 mg'lık takdim şekli:

CUBICIN steril, liyofilize toz olarak 500 mg daptomisin içeren tek kullanımlık flakonlarda takdim edilmektedir. Koruyucu ya da bakteriyostatik madde içermemektedir. Son intravenöz çözeltinin hazırlanmasında aseptik teknik kullanılmalıdır.

CUBICIN flakonun içeriği, aseptik teknik kullanılarak, 50 mg/ml konsantrasyona aşağıdaki gibi sulandırılır:

1. Kauçuk tıpanın merkez kısmı yerinde bırakılarak polipropilen geçme kapak çıkarılmalıdır.
2. Uygun hacimde (10 ml), %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi iğne flakonun cidarına doğru yöneltilmek suretiyle, kauçuk tıpanın merkezinden flakonun içine yavaşça enjekte edilmelidir.
3. Flakon, tozun tamamen ıslanmasını sağlamak üzere yavaşça döndürülmelidir.
4. Islanmış toz 10 dakika bekletilmelidir.
5. Flakon sulandırılmış berrak bir çözelti elde etmek üzere gerektiği şekilde birkaç dakika yavaşça döndürülmelidir/karıştırılmalıdır.

Not: Ürünün köpüklenmesini önlemek için, sulandırma sırasında ya da sonrasında şiddetli çalkalamadan/ karıştırmadan kaçınılmalıdır.

Parenteral ürünler, kullanımdan önce partikül içermemesi açısından gözle incelenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Daptomisin büyük oranda böbrekler yoluyla atılır, bu nedenle hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) hastaları da dahil olmak üzere, kreatinin klirensi (KrKl) < 30 mL/dakika olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dakika olan hastalarda önerilen doz, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 24 saatte bir 4 mg/kg ya da S. Aureus'un neden olduğu bakteriyemilerde 24 saatte bir 6 mg/kg'dır.

Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika olan hastalarda doz, hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) hastaları da dahil olmak üzere, deri ve yumuşak doku

enfeksiyonlarında 48 saatte bir 4 mg/kg ya da S. Aureus'un neden olduğu bakteriyemilerde 24 saatte bir 6 mg/kg'dır. Alternatif olarak, hemodiyaliz hastalarına haftada üç kere doz verilebilir.Mümkünse, diyaliz günlerinde CUBICIN diyaliz tamamlandıktan sonra uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, hem böbrek fonksiyonu hem de CPK haftada bir kereden daha sık izlenir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B) CUBICIN uygulaması sırasında doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) daptomisinin farmakokinetiği de değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

CUBICIN'in 18 yaş altı hastalardaki güvenliliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

KrKl ≥30 ml/dak olan yaşlı hastalarda CUBICIN dozajında ayarlama gerekli değildir.

Cinsiyet:

CUBICIN uygulanırken cinsiyete dayalı bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Obezite:

Obez hastalarda, CUBICIN dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

CUBICIN, daptomisine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaksi/aşırı duyarlılık reaksiyonları :

CUBICIN de dahil olmak üzere, neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla anafilaksi/aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). CUBICIN'e karşı bir alerjik reaksiyon geliştiği takdirde, ilaç kesilir ve uygun tedavi uygulanır.

Pnömoni :

CUBICIN pnömoni tedavisinde endike değildir. Klinik çalışmalarda, CUBICIN'in surfaktana bağlanması ve bunun sonucunda inaktivasyonuna bağlı olarak toplum kökenli pnömoninin tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir.

İskelet Kası Etkileri:

CUBICIN ile uygulanan tedavi sırasında plazma kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde artışa bağlı kas ağrıları, güçsüzlük ve/veya rabdomiyoliz bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Aşağıdakilerin yapılması önerilir:

- CUBICIN kullanan hastalar, özellikle uzak ekstremitelerde olmak üzere, kas ağrısı ya da güçsüzlüğü gelişimi açısından izlenmelidir.

- Tedavi sırasında tüm hastalarda plazma CPK düzeyi başlangıçta ve daha sonra düzenli aralıklarla (haftada en az bir kez) ölçülmelidir. Eş zamanlı olarak ya da yakın bir zamanda HMG-CoA redüktaz inhibitörü kullanan hastalar haftada birden daha sık takip edilmelidir.
- CUBICIN kullanırken CPK düzeylerinde açıklanmayan artışlar yaşayan hastalar haftada bir kereden daha sık izlenmelidir.
- 1000 U/L'nin (normal aralığın üst sınırının yaklaşık 5 katı) üzerinde CPK artışı ile birlikte açıklanamayan miyopati görülen hastalarda ve herhangi bir semptom bildirilmeksizin 2000 U/L'nin (≥10X ULN) üzerinde belirgin CPK artışları görülen hastalarda CUBICIN tedavisi kesilmelidir.
- CUBICIN kullanan hastalarda, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gibi rabdomiyoliz ile ilişkili ajanların geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

Periferik sinir etkileri:

CUBICIN tedavisi sırasında hekimler periferik nöropati belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Eozinofilik pnömoni:

CUBICIN alan hastalarda eozinofilik pnömoni bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). CUBICIN ile bağlantılı bildirilen vakalarda ateş, hipoksik solunum yetmezliği ile birlikte dispne ve diffüz akciğer infiltratları gelişmiştir. Genel olarak hastalarda eozinofilik pnömoni CUBICIN başlatıldıktan 2 ila 4 hafta sonra gelişmiş ve CUBICIN bırakıldığı ve steroid tedavisine başlandığı sırada hastalıkta iyileşme sağlanmıştır. Yeniden maruziyeti takiben eozinofilik pnömoninin nüksettiği bildirilmiştir. CUBICIN alırken bu işaret ve semptomları gösteren hastaların, diğer nedenleri (örn., bakteriyel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, parazitler ve diğer ilaçlar) olasılık dışı bırakmak amacıyla uygun olduğu durumlarda bronkoalveolar lavaj da dahil olmak üzere acilen tıbbi değerlendirmeye tabi tutulmaları ve CUBICIN tedavisinin derhal bırakılması gerekmektedir. Sistemik steroidlerle tedavi önerilmektedir.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare:

CUBICIN de dahil olmak üzere, neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDİD) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Eğer CDİD'den şüpheleniyorsa ya da CDİD teyit edildiyse, CUBICIN'in kesilmesi ve klinik olarak endike olduğu şekilde uygun tedavinin başlatılması gerekebilir.

Devam eden ya da nükseden *S.aureus* bakteriyemisi/endokarditi:
Devam eden ya da nükseden S.aureus bakteriyemisi/endokarditi ya da kötü klinik yanıtı olan hastalarda tekrarlı kan kültürlerinin yapılması gereklidir. Eğer bir kan kültürü S.aureus için pozitifse, standardize bir prosedür kullanılarak izolatın minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) duyarlılık testi yapılmalı ve sekestre enfeksiyon odağı olasılığını elemek için teşhis değerlendirmesi yapılmalıdır. Uygun cerrahi girişimlerin uygulanması (örneğin; debridman, prostetik cihazların çıkarılması, kapak replasman cerrahisi) ve/veya antibiyotik rejiminde değişiklik yapılması gerekebilir.

İlaç/Laboratuvar testi etkileşimleri:

Tayin için belirli rekombinan tromboplastin reaktifleri kullanıldığında, yalancı protrombin zamanı (PT) uzaması ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran'da (INR) artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, İlaç/Laboratuar testleri).

Duyarlı olmayan organizmalar :

Antibiyotik kullanımı, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesine neden olabilir. Tedavi sırasında süper-enfeksiyon meydana geldiği takdirde uygun tedbirler alınmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu değerde herhangi bir yan etki gözlenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Daptomisin, Sitokrom P450 (CYP450) üzerinden metabolize olmaz ya da çok az miktarda olur. Daptomisinin P450 sistemiyle metabolize olan ilaçların metabolizmasını inhibe etmesi ya da indüklemesi olası değildir.

CUBICIN; aztreonam, tobramisin, varfarin, simvastatin ve probenesid ile ilaç/ilaç etkileşimi çalışmalarında araştırılmıştır.Daptomisinin aztreonam, varfarin ve probenesidin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmamış ya da bu ilaçlar daptomisinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Daptomisinin farmakokinetiği aztreonam tarafından anlamlı olarak değiştirilmemiştir.

2 mg/kg'lık bir CUBICIN dozu ile eş zamanlı uygulama sırasında daptomisin ve tobramisinin farmakokinetiğinde küçük değişiklikler gözlense de, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Klinik dozda CUBICIN kullanıldığında, CUBICIN ile tobramisin arasındaki etkileşim bilinmemektedir. CUBICIN'in tobramisin ile birlikte kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır.

CUBICIN ve varfarinin eş zamanlı uygulamasına dair deneyimler sınırlıdır. CUBICIN ile varfarin dışındaki antikoagülanlarla çalışma yapılmamıştır. CUBICIN ve varfarin kullanan hastalarda, CUBICIN tedavisine başlanmasını takiben ilk günlerde antikoagülan aktivite izlenmelidir.

Hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve CUBICIN ile edinilen deneyimler sınırlı olduğundan, CUBICIN tedavisi gören hastalarda HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin kullanımına bir süreliğine ara verilmesi düşünülmelidir.

İlaç-Laboratuvar testleri:

Tayin için belirli rekombinan tromboplastin reaktifleri kullanıldığında, klinik olarak anlamlı plazma daptomisin konsantrasyonlarının yalancı protrombin zamanı (PT) uzaması ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran'da (INR) artışa yol açtığı gözlenmiştir. Bir rekombinan tromboplastin reaktifi ile etkileşim nedeniyle hatalı olarak yükselmiş PT/INR sonucu elde etme olasılığı, PT ya da INR testi için örnekler plazma daptomisin konsantrasyonlarının çukur düzeyde olduğu zamana yakın bir zamanda alınmak suretiyle minimuma indirilebilir. Bununla

birlikte, çukur düzey zamanında etkileşime neden olacak yeterlilikte daptomisin konsantrasyonları olabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CUBICIN tedavisi gören bir hastada anormal derecede yüksek bir PT/INR sonucu elde edilirse, hekimlerin aşağıdakiler yapmaları önerilir:

1. Örneğin bir sonraki CUBICIN dozundan hemen önce alınmasını talep ederek (yani; çukur konsantrasyonda) PT/INR değerlendirmesi tekrar edilir. Çukur düzeyde alınan PT/INR değeri, diğer şekilde beklenenin büyük ölçüde üzerinde kaldığı takdirde, PT/INR'nin alternatif bir yöntemle değerlendirilmesi düşünülür.

2. PT/INR'deki anormal yükselmenin diğer nedenleri değerlendirilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Daptomisin için, gebelikte maruziyet ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sıçanlarda ve tavşanlarda 75 mg/kg'a kadar dozlarda (vücut yüzey alanı bazında 6 mg/kg'lık insan dozunun sırasıyla 2 ve 4 misli) yapılan üreme ve teratoloji çalışmalarında, fetüs ile ilgili olarak daptomisine bağlı herhangi bir zararın meydana geldiğine dair kanıta rastlanmamıştır.Bununla birlikte, gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları insanlarda alınacak yanıtın öngörülmesini her zaman sağlayamayabilir. Bu nedenle, CUBICIN gebelik sırasında yalnızca, anne adayında sağlanacak faydalar, fetustaki potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Tek vakalık bir çalışmada, CUBICIN 500 mg/gün'lük bir dozda emziren bir anneye 28 gün süresince her gün uygulanmış ve hastanın sütünden 27. günde 24 saatlik bir süreçte örnekler toplanmıştır. Anne sütündeki en yüksek ölçülen daptomisin konsantrasyonu 0.045 µg/mL olup, bu düşük bir konsantrasyondur.

Daptomisinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Daptomisinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CUBICIN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CUBICIN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, emziren kadınlarda CUBICIN kullanılırken dikkatli olunmalıdır, alternatif besleme yöntemleri düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi testlerinde, fertilite, embriyo-fötal ya da postnatal gelişim üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Bununla birlikte, gebe sıçanlarda daptomisin plasentayı geçebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

CUBICIN ile yapılan klinik çalışmalarda, tedavi sırasında ve takip sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Bu olaylar, aşağıdaki sistem kullanılarak, en sık gözlenen ilk sırada yer almak üzere görülme sıklıklarına göre sıralanmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), sıklığı bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Fungal enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, candida enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Fungemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması, hiperglisemi, elektrolit dengesizliği

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik hissi

Yaygın olmayan: Parestezi, tat alma duyusunda bozukluk, tremor

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Supraventriküler aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon

Yaygın olmayan: Yüzde kızarıklık

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal ağrı ve karın ağrısı, kabızlık, diyare, bulantı, kusma, gaz, karında şişkinlik ve dolgunluk

Yaygın olmayan: Hazımsızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Sarılık

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremite ağrısı

Yaygın olmayan: Artralji, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği ve böbrek fonksiyon yetersizliği dahil böbrek fonksiyon bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfüzyon yerinde reaksiyonlar, pireksi, asteni

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ürperme

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz (CPK) artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (AST, ALT ve alkalen fosfataz artışı)

Yaygın olmayan: Laktik dehidrojenaz (LDH) artışı, kan kreatinin artışı, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) artışı

Seyrek: Protrombin zamanında (PT) uzama

Pazarlama Sonrası

Pazarlama sonrası dönemde bildirilen ve yukarıdaki listede yer almayan advers reaksiyonlar aşağıdakileri içermektedir:

İmmün sistem hastalıkları

~~Sıklığı bilinmeyen:~~ Anafilaksi ve pulmoner eozinofiliyi içeren, ama bunlarla sınırlı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları*

Kas-iskelet ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Rabdomiyoliz*

Sinir sistemi hastalıkları

Periferik nöropati*

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Clostridium difficile ilişkili diyare*

Araştırmalar

Myioglobin artışı

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Mukoz membran tutulumlu ya da tütulumsuz vezikülobüllöz döküntü

Solunum, toraks ve mediastinal hastalıklar

Eozinofilik pnömoni*

*Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda destekleyici tedavi uygulanması önerilir. Daptomisin hemodiyaliz yoluyla (4 saat içinde uygulanan dozun yaklaşık %15'i atılır) ya da periton diyalizi (48 saat içinde uygulanan dozun yaklaşık %11'i atılır) yoluyla vücuttan yavaş yavaş temizlenir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, diğer antibakteriyeller

ATC kodu: J01XX09.

Daptomisin, yeni bir antibiyotik sınıfı olan siklik lipopeptitlere dahil bir antibakteriyel ajandır. Daptomisin, Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde klinik yarar sağlayan doğal bir üründür. Daptomisinin in vitro aktivite spektrumu klinik olarak en ilişkili Gram pozitif patojenik bakterileri kapsamaktadır.Daptomisin, metisiline, vankomisine ve linezolide dirençli izolatlar da dahil olmak üzere antibiyotiğe dirençli Gram-pozitif bakterilere karşı etkinliğe sahiptir.

Etki mekanizması:

Daptomisinin etki mekanizması diğer tüm antibiyotiklerinkinden farklıdır. Daptomisin bakteriyel membranlara bağlanır ve membran potansiyelinin hızla depolarize olmasına neden olur. Membran potansiyelindeki bu kayıp; DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucunda, bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir.

Direnç mekanizması:

Daptomisin direnç mekanizması (mekanizmaları) tam olarak anlaşılmış değildir. Daptomisine karşı dirence katkıda bulunduğu bilinen transfer edilebilir herhangi bir element şu anda mevcut değildir.

Diğer antibiyotik sınıflarına özgü direnç mekanizmalarına bağlı çapraz direnç yoktur.

CUBICIN tedavisini takiben hem S. aureus, hem de enterokok izolatlarında duyarlılıkta ortaya çıkan azalmalar gözlenmiştir.

Farmakokinetik/farmakokinetik ilişkisi:

Daptomisin in vitro ve in vivo hayvan modellerinde Gram-pozitif organizmalara karşı hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir.

Diğer antibiyotiklerle etkileşimler:

In vitro çalışmalar daptomisinin diğer antibiyotiklerle etkileşimlerini incelemiştir. Öldürme eğrisi çalışmaları ile belirlendiği üzere, antagonizma gözlenmemiştir. Bazı stafilokok (bazı metisiline dirençli izolatlar dahil) ve enterokok (bazı vankomisine dirençli izolatlar dahil) izolatlarına karşı daptomisinin aminoglikozitler, beta-laktam antibiyotikler ve rifampin ile in vitro sinerjik etkileşimleri gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Intravenöz yolla uygulandığından emilim bilgisi mevcut değildir.

Dağılım:

Sağlıklı erişkin gönüllülerde daptomisinin kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 0.1 L/kg olarak bulunmuştur; bu dağılım büyük oranda ekstraselüler alanla uyumludur. Tek ve çoklu dozları takiben daptomisinin yalnızca minimal oranda kan-beyin bariyerini ve plasenta bariyerini geçer gibi göründüğünü ortaya koymuştur.

Daptomisin sağlıklı gönüllülerde insan plazma proteinlerine konsantrasyondan bağımsız olarak geri dönüşümlü şekilde bağlanırken (ortalama bağlanma aralığı %90-93), anlamlı böbrek yetmezliği olan gönüllülerde (kreatinin klerensi <30 mL/dakika olan hastalar ya da diyaliz hastalarında) ise serum proteinlerine daha düşük oranlarda bağlanma eğilimi göstermiştir (ortalama bağlanma aralığı 83.5-87.6).

Biyotransformasyon:

İn vitro çalışmalar, daptomisin insan karaciğer mikrozomları ile metabolize edilmemiştir. İnsan hepatositleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar, daptomisinin insan sitokrom P450 izoformlarını (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) inhibe etmediğini ya da indüklemediğini ortaya koymuştur. Daptomisinin sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçların metabolizmasını indüklemesi ya da inhibe etmesi olası değildir.

14C-daptomisinin infüzyonunu takiben, plazma radyoaktivitesi mikrobiyolojik tayin ile belirlenen konsantrasyonla benzerlik göstermiştir. Toplam radyoaktif konsantrasyonlar ve mikrobiyolojik olarak aktif konsantrasyonlar arasındaki fark ile belirlendiği üzere, idrarda aktif olmayan metabolitler saptanmıştır. Başka bir çalışmada, plazmada hiç metabolit gözlenmemiş ve üç oksidatif metabolitin ve bir tanımlanmamış bileşiğin düşük miktarları saptanmıştır. Metabolizma yeri tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:

Daptomisin, büyük oranda böbrekler yoluyla atılır. Daptomisinin aktif tübüler sekresyonu yoktur ya da minimum düzeydedir.

Daptomisinin plazma klerensi yaklaşık 7-9 mL/saat/kg, renal klerensi ise 4-7 mL/saat/kg'dır.

Radyo-işaretli daptomisin kullanılarak yapılan bir kütlesel denge çalışmasında, uygulanan dozun %78'i (toplam radyoaktivite esas alınarak) idrardan geri kazanılmıştır. Değişmeden kalan daptomisinin idrardan geri kazanılan kısmı ise dozun yaklaşık %52'si oranında olmuştur. Uygulanan dozun yaklaşık %6'sı, toplam radyoaktiviteye dayalı olarak, dışkı yoluyla atılmıştır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Daptomisinin farmakokinetiği, 14 güne kadar günde tek doz olarak uygulanan 4-12 mg/kg dozlarda genellikle doğrusal ve zamandan bağımsızdır. Kararlı durum konsantrasyonlarına üçüncü gün dozunda ulaşılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

4 mg/kg'lık tek bir CUBICIN dozunu takiben, daptomisinin farmakokinetiği Gram-pozitif enfeksiyonları olan üç grup pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Maruziyetin daha düşük olmasına rağmen, 12 ila 17 yaş arası adolesanlardaki farmakokinetik profili sağlıklı yetişkinlerdekine benzerlik göstermiştir. İki daha genç grupta (7 ila 11 yaş ve 2 ila 6 yaş arası), ergenlerle karşılaştırıldığında toplam klirens daha yüksek olmuştur; bu daha düşük bir maruziyet (AUC ve Cmaks) ve eliminasyon yarı ömrüne yol açmıştır. Bu çalışmada etkililik değerlendirilmemiştir.

Yaşlılar:

Daptomisinin farmakokinetiği 12 sağlıklı yaşlı gönüllüde (75 yaş ve üzeri) ve 11 sağlıklı genç kontrolde (18 ila 30 yaş arası) değerlendirilmiştir.

4 mg/kg'lık tek bir intravenöz CUBICIN dozunun uygulanmasını takiben, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla yaşlılarda, ortalama toplam daptomisin klirensi yaklaşık %35 daha düşük ve ortalama AUC yaklaşık %58 daha yüksek olmuştur. Cmax değerinde farklılık görülmemiştir.

Obezite:

Daptomisinin farmakokinetiği orta derecede obez ve aşırı derecede obez 6 gönüllüde değerlendirilmiştir (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25 ila 39.9 kg/m^2). AUC obez olmayan kontrollere kıyasla, orta derecede obez gönüllülerde yaklaşık %30 daha yüksek, aşırı düzeyde obez gönüllülerde %31 daha yüksek olmuştur.

Cinsiyet:

Daptomisin farmakokinetiğinde cinsiyetle ilgili olarak klinik açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

4 mg/kg'lık ya da 6 mg/kg'lık tek doz daptomisinin çeşitli derecelerde renal yetmezliği olan gönüllülere uygulanmasını takiben toplam daptomisin klerensi (KL) düşmüş, sistemik

maruziyet (EAA) ise artmıştır. Ortalama EAA kreatinin klerensi < 30 mL/dakika olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (CAPD, diyaliz sonrası doz verilen hemodiyaliz), böbrek fonksiyonu normal hastalara kıyasla sırasıyla yaklaşık göre 2-3 kat artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Daptomisinin farmakokinetiği orta şiddette karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf B) 10 gönüllüde değerlendirilmiş ve cinsiyet, yaş ve ağırlık olarak eşlenmiş sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır (N=9). Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde daptomisinin farmakokinetiği değişmemiştir. Şiddetli ~~hepatik~~ karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) ise daptomisinin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde, daptomisin uygulaması iskelet kasları üzerinde etkilerlerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, kalp kasında ya da düz kaslarda herhangi bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. İskelet kasları üzerindeki etkiler dejeneratif/rejeneratif değişiklikler ve CPK değerlerinde değişken artışlarla karakterizedir. Fibroz ya da rabdomiyoliz gözlenmemiştir. Mikroskobik değişiklikler de dahil olmak üzere tüm kas etkilerinin doz uygulamasının kesilmesinden sonraki 30 gün içinde tam olarak geri döndürülebildiği saptanmıştır.

Sıçan ve köpeklerde, periferik sinir üzerindeki etkiler (aksonal dejenerasyonla karakterizedir ve sık sık fonksiyonel değişikliklerle birlikte görülür) iskelet miyopatisi ile ilişkili olan dozlardan daha yüksek dozlarda gözlenmiştir. Hem mikroskobik, hem de fonksiyonel etkilerin geri dönüşü dozdan sonraki 6 ay içinde tamamlanmıştır.

Hayvanlarda uzun süreli karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Yapılan bir dizi in vivo ve in vitro genotoksisite çalışmasında daptomisinin mutajenik ya da klastojenik olmadığı saptanmıştır.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme ve teratoloji çalışmalarında, fetusta zarara dair kanıt, fertilite ya da üreme performansı üzerinde herhangi bir etki bulunmamıştır.Bununla birlikte, gebe sıçanlarda daptomisin plasentayı geçebilir.

Daptomisinin emziren hayvanlarda anne sütüne geçmesiyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Tek vakalık bir çalışmada, CUBICIN 500 mg/gün'lük bir dozda emziren bir anneye 28 gün süresince her gün uygulanmış ve hastanın sütünden 27. günde 24 saatlik bir süreçte örnekler toplanmıştır. Anne sütündeki en yüksek ölçülen daptomisin konsantrasyonu 0.045 µg/mL olup, bu düşük bir konsantrasyondur.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

CUBICIN, dekstroz içeren seyrelticilerle geçimsizlik gösterir.

CUBICIN'in diğer IV maddelerle geçimliliğine dair sınırlı veriler mevcut olduğu için, aşağıdaki "Geçimli intravenöz çözeltiler ve diğer tıbbi ürünler" bölmünde listelenmiş olan dokuz ilaç dışında aynı IV hatta CUBICIN ile_ eşzamanlı olarak infüzyon yoluyla katkı maddeleri ya da diğer ilaçlar eklenmemelidir.

Geçimli intravenöz çözeltiler ve diğer tıbbi ürünler:

CUBICIN %0.9 sodyum klorür ve laktatlı Ringer enjeksiyonu ile geçimlidir.

Aşağıdakilerin farklı infüzyon torbalarından aynı IV hattı yoluyla CUBICIN ile eşzamanlı olarak uygulanması durumunda geçimli olduğu gösterilmiştir: aztreonam, seftazidime, seftriaksone, gentamisin, flukonazol, levofloksasin, dopamin, heparin ve lidokain.

6.3 Raf ömrü

3 yıl

Sulandırıldıktan sonra: Flakondaki sulandırılmış çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanımdaki stabilitesini 25°C'de 12 saat, buzdolabında saklandığında ise 2-8°C'de ise 48 saate kadar koruduğu gösterilmiştir. Toplam saklama süresi (flakondaki sulandırılmış çözelti) 25°C'de 12 saati ya da 2-8°C'de 48 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajları buzdolabında (2-8°C) saklayınız; aşırı ısıdan kaçınınız. Dondurmayınız.

Flakondaki sulandırılmış çözelti kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesini, 25°C'de 12 saat, buzdolabında (2-8°C'de) saklandığında ise 48 saate kadar korumaktadır. 25°C'de toplam süre (flakon) 12 saati, buzdolabında (2-8°C) ise 48 saati geçmemelidir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmıyorsa, kullanımdaki saklama süreleri kullanıcının sorumluluğunda olup, sulandırma/seyreltme kontrollü ve onaylı aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği sürece 2-8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

CUBICIN, steril, liyofilize toz halinde 500 mg daptomisin içeren tek kullanımlık flakon olarak sunulmaktadır.

Tip 1 lastik tıpa ve sarı polipropilen geçme başlıklı alüminyum kapakla kapatılmış tek kullanımlık 10 mL tip 1 renksiz cam flakonlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

CUBICIN flakonları tek kullanımlıktır. Flakonda kalan kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri 34912 Kurtköy-İstanbul

8 RUHSAT NUMARASI

128/1

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİH