

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUBICIN 350 mg infüzyon çözeltisi için toz içeren flakon.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Daptomisin 350 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit k.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için toz içeren flakon.

Soluk sarı ila açık kahverengi arası bir renge sahip 350 mg steril liyofilize toz daptomisin içeren tek kullanımlık cam flakon.

4 KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CUBICIN, erişkinlerde metisiline duyarlı ve metisiline dirençli izolatların neden olduğu sağ taraf enfektif endokarditi, Staphylococcus aureus'un neden olduğu bakteriyemiler ve komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. CUBICIN'in Staphylococcus aureus'a bağlı sol taraf 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 cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları :

Erişkinler için önerilen doz, 7-14 gün boyunca veya enfeksiyon iyileşinceye kadar 24 saatte bir 4 mg/kg'dır.

Staphylococcus aureus bakteriyemisi (sağ taraf 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.

Uygulama şekli:

CUBICIN, 30 dakikalık bir süre içerisinde intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

CUBICIN'in uygulama için hazırlanması**350 mg'lık takdim şekli:**

7 ml, %0.9 sodyum klorür intravenöz infüzyon ile sulandırılarak, 50 mg/ml'lik bir konsantrasyon elde edilebilir.

Ayrıca 350 mg flakonları da steril enjeksiyonluk su ile sulandırılabilir. CUBICIN (daptomisin) glukoz içeren çözeltilerle fiziksel ya da kimyasal olarak geçimsizlik gösterir. Bu tür solüsyonları kullanmak uygun değildir.

Liyofilize CUBICIN'i sulandırmak için aseptik teknik kullanılmalıdır. Kauçuk tıpanın merkez kısmı yerinde bırakılarak polipropilen geçme kapak çıkarılmalıdır. 7 ml, %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ya da enjeksiyonluk su, iğne flakonun cidarına doğru yöneltilmek suretiyle, kauçuk tıpanın merkezinden flakonun içine yavaşça enjekte edilmelidir. Flakon, ürünün(tozun) tamamen ıslanmasını sağlamak üzere yavaşça döndürülmeli ve daha sonra 10 dakika bekletilmelidir. Son olarak, flakon sulandırılmış berrak bir çözelti elde etmek üzere gerektiği şekilde birkaç dakika yavaşça döndürülmelidir/karıştırılmalıdır. Ürünün köpüklenmesini önlemek için, şiddetli çalkalamadan/karıştırmadan kaçınılmalıdır. Sulandırma işlemi genel olarak 15 dakika içerisinde tamamlanır.

Sulandırılmış çözelti, ürünün çözeltinin içerisinde uygun şekilde dağıldığını teyid etmek için dikkatlice kontrol edilmeli ve kullanımdan önce partikül içermemesi açısından incelenmelidir.

CUBICIN'in sulandırılmış çözeltileri renk olarak soluk sarı ila açık kahverengi arasında değişmektedir.

Sulandırılmış çözelti daha sonra intravenöz infüzyon için (tipik hacim: 50 ml) %0.9 sodyum klorür ile seyreltilmeli ve 30 dakikalık bir sürede infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Daptomisin büyük oranda böbrekler yoluyla atılır.

Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dakika olan hastalar: Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dakika olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda tedaviye yanıt ve renal fonksiyonlar yakından takip edilmelidir.

Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika olan hastalar : Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika olan hastalarda doz aralığı, 48 saatte bir tek doz alınacak şekilde uzatılmalıdır. Bu hastalarda tedaviye klinik yanıt ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Aynı doz ayarlaması ve tavsiyeler, hemodiyaliz ya da sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) olan hastalar için de geçerlidir. Mümkünse, diyaliz günlerinde CUBICIN, diyaliz tamamlandıktan sonra uygulanmalıdır.

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 hastalarla (Child-Pugh Sınıf C) ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Şiddetli böbrek yetmezliği olanlar dışındaki yaşlı hastalarda önerilen dozlar kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

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

Hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarda, antibiyotikle ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit vakaları bildirilmiştir ve bunların şiddet derecesi hafif ila yaşamı tehdit edici arasında değişebilmektedir. Bu nedenle, tedavi sırasında ya da tedaviden kısa bir süre sonra diyare görülen hastalarda bu tanının düşünülmesi önemlidir.

Derin yerleşimli enfeksiyonların saptandığı hastalarda tedavinin başarısının tehlikeye düşmemesi için, gereken cerrahi müdahaleler (örneğin debridman, prostetik cihazların çıkarılması, kapak replasman cerrahisi) gecikmeksizin uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalarda, CUBICIN'in surfaktana bağlanması ve bunun sonucunda inaktive olması nedeniyle pnömoni tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.1).

Kreatin fosfokinaz ve miyopati:

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

Aşağıdakilerin yapılması önerilir:

- Tedavi sırasında tüm hastalarda plazma CPK düzeyi başlangıçta ve daha sonra düzenli aralıklarla (haftada en az bir kez) ölçülmelidir. CPK düzeylerinde açıklanamayan artışlar ya da açıklanamayan kas ağrısı, aşırı hassasiyet, güçsüzlük saptanan hastalar haftada birden daha sık takip edilmelidir.
- Miyopati gelişme riski yüksek olan hastalarda CPK ölçümü haftada birden daha sık yapılmalıdır. Bunlar arasında, renal yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika)

ve miyopatiyle ilişkili olduğu bilinen başka ilaçlar (örneğin HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) alan hastalar yer almaktadır.

- Tedavi sırasında hastalar düzenli olarak, miyopati belirti ve semptomları açısından incelenmelidir.
- 1000 U/L'nin (normal aralığın üst sınırının yaklaşık 5 katı) üzerinde CPK artışı ile birlikte açıklanamayan kas semptomları görülen hastalarda ve herhangi bir semptom bildirilmeksizin 2000 U/L'nin ($\geq 10X$ ULN) üzerinde belirgin CPK artışları görülen hastalarda CUBICIN tedavisi kesilmelidir.

Nöropati:

CUBICIN tedavisi sırasında hastalar nöropati belirti ve semptomları açısından takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hem renal fonksiyonlar, hem de CPK daha sık takip edilmelidir.

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. Bu nedenle CYP450 ile ilgili ilaç etkileşimi beklenmez.

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.

CUBICIN; aztreonam, tobramisin, varfarin, simvastatin ve probenesid ile ilaç/ilaç etkileşimi çalışmalarında araştırılmıştır. CUBICIN'in aztreonam, varfarin ve probenesidin biyoyararlanımını üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Klinik kullanımda CUBICIN ile tobramisin arasındaki etkileşim bilinmemektedir. Bu nedenle birlikte kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır. CUBICIN'in simvastatin (bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü) ile birlikte kullanımına dair deneyimler sınırlı olduğundan, bu hastalarda da simvastatin (HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin) kullanımına bir süreliğine ara verilmesi düşünülmelidir.

İlaç-laboratuvar testleri:

Daptomisin ile bazı Protrombin Zamanı / Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (PT/INR) testlerinde kullanılan bazı reaktifler arasında PT'de görünür uzamaya ve INR değerinin yükselmesine yol açan etkileşim vakaları bildirilmiştir. PT ya da INR testi için örnekler plazma daptomisin konsantrasyonlarının çukur düzeyde olduğu zamana yakın bir zamanda alınırsa hatalı sonuç olasılığı minimuma indirilebilir.

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 yapılan üreme ve teratoloji çalışmalarında, gebelikte ya da fetüs gelişimiyle ilgili olarak daptomisine bağlı herhangi bir zararın meydana geldiğine dair kanıt rastlanmamıştır. 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

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.

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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), sıklığı bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Fungal enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, eozinofili, trombositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik hissi, parestezi, tat alma duyusunda bozukluk

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Supraventriküler aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüz ve boyunda ani kızarıklık, hipertansiyon, hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, kabızlık, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfüzyon yerinde reaksiyonlar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, pireksi, sertlikler, güçlük

Araştırmalar

Yaygın: CPK artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (AST, ALT ve alkalin fosfataz artışı)

Yaygın olmayan: Elektrolit dengesizliği, laktik dehidrojenaz (LDH) artışı, kreatinin artışı,

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

Sıklığı bilinmeyen: Rabdomiyoliz

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda destekleyici tedavi uygulanması önerilir. Daptomisin hemodiyaliz (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. 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 hem büyüme fazındaki, hem de durağan fazdaki hücrelerde membran potansiyelinin hızla depolarize olmasına neden olur. Membran potansiyelindeki bu kayıp; protein, DNA ve RNA sentezinin inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucunda, ihmal edilebilir düzeyde hücre liziyle birlikte bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir.

Direnç mekanizması:

Şu anda kadar daptomisine karşı herhangi bir direnç mekanizması saptanmış değildir. Daptomisine karşı dirence katkıda bulunduğu bilinen transfer edilebilir herhangi bir element şu anda mevcut değildir.

CUBICIN terapisi ile, diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi, tedavisi zor enfeksiyonları olan hastalarda ve/veya uzun süreli olarak kullanıldığında hem S. aureus, hem de enterokok izolatlarında duyarlılıkta ortaya çıkan azalmalar gözlenmiştir.

Farmakokinetik/farmakokinetik ilişkisi:

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

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 daptomisin tercihi olarak yüksek derecede vaskülarize dokulara dağılır ve az oranda kan-beyin bariyeri ve plasenta geçişi mevcuttur.

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

Biyotransformasyon:

İn vitro çalışmalar, insanlarda daptomisinin karaciğerde mikrozomal metabolizmaya ya hiç uğramadığını ya da sınırlı düzeyde uğradığını ve daptomisin metabolizasyonuna CYP450 katılımlarının minimum düzeyde olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalarda, daptomisinin klinik açıdan anlamlı insan CYP izoformlarının (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aktivitelerini inhibe etmediği ya da indüklemediği saptanmıştır.

6 mg/kg dozda daptomisin alan gönüllülerden alınan plazma örneklerinde hiçbir metabolit gözlenmemiştir; bu da sistemik metabolizasyonun düşük düzeyde gerçekleştiğini ya da hiç gerçekleşmediğini düşündürmektedir. Ayrıca radyoaktif-işaretli ilacın insanlara uygulanmasını takiben, toplam radyoaktif-işaretli ve mikrobiyolojik olarak aktif konsantrasyonlar değerlendirilmiş ve plazmada hiçbir metabolit gözlenmemiştir. İdrarda saptanan dört minör metabolitten ikisi, düşük konsantrasyonlarda bulunan Faz I oksidatif metabolitlerdir.

Eliminasyon:

Daptomisin, büyük oranda böbrekler yoluyla atılır. Daptomisin 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 materyal kullanılarak yapılan bir kütleli denge çalışmasında, uygulanan dozun %78'i (toplam radyoaktivite esas alınarak) idrardan geri kazanılmıştır. Değişmeden kalan daptomisinin idrardan geri kazanılan kısmı dozun yaklaşık %52'si oranında olmuştur. Uygulanan radyo-işaretli materyalin yaklaşık %5'i 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:

Daptomisinin çocuk ve adolesanlarda (< 18 yaş) farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Yaşlılar:

Tek başına yaşa dayanan herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve şiddetli renal yetmezlik mevcutsa doz azaltılmalıdır.

Obezite:

EAA ile ölçülen daptomisine sistemik maruziyetin orta derecede obez gönüllülerde (Vücut Kitle İndeksi 25-40 kg/m²) obez olmayan gönüllülere göre yaklaşık %28, aşırı derecede obez gönüllülerde (Vücut Kitle İndeksi > 40 kg/m²) ise bu oranın %42 oranında arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte, yalnızca obeziteye dayanan herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

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 daptomisin klerensi (CL) düşmüş, sistemik maruziyet (EAA) ise artmıştır. Şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) ve son dönem böbrek yetmezliği olanlarda, maruziyet (EAA) ve eliminasyon yarı ömrü sağlıklı gönüllülere göre 2-3 kat artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette hepatik yetmezliği olan gönüllülerde (Child-Pugh siroz sınıflandırması B) 4 mg/kg tek doz uygulamasını takiben daptomisinin farmakokinetiği değişmemiştir. Şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh siroz sınıflandırması C) ise daptomisinin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda daptomisin uygulamasının iskelet kasları üzerinde etkileri olduğu ve 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.

Erişkin hayvanlarda, 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.

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

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

Daptomisin emziren hayvanlarda anne sütüne geçmesiyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

CUBICIN, dekstroz içeren seyrelticilerle geçimsizlik gösterir.

CUBICIN glukoz içeren çözeltilerle fiziksel ya da kimyasal olarak geçimsizlik gösterir.

Aztreonam, seftazidim, seftriakson, gentamisin, flukonazol, levofloksasin, dopamin, heparin ve lidokain CUBICIN içeren infüzyonlara ilave edildiğinde geçimli oldukları gösterilmiştir.

CUBICIN yukarıda bahsedilenlerin dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

3 yıl

Sulandırıldıktan sonra: Flakondaki sulandırılmış çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanımdaki stabilitesini 25°C'de 12 saat, 2-8°C'de ise 48 saate kadar koruduğu gösterilmiştir. İnfüzyon torbalarındaki seyreltilmiş çözeltinin kimyasal ve fiziksel stabilitesi, 25°C'de 12 saat ya da 2-8°C'de 24 saat olarak belirlenmiştir. Toplam saklama süresi (flakondaki sulandırılmış çözelti ve infüzyon torbasındaki seyreltilmiş çözelti) 25°C'de 12 saati (ya da 2-8°C'de 24 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 ve infüzyon torbası) 12 saati (buzdolabında ise, 24 saati) geçmemelidir.

İnfüzyon torbalarındaki seyreltilmiş çözeltinin stabilitesi, 25°C'de 12 saat ya da 2-8°C'de buzdolabında saklandığında 24 saat olarak belirlenmiştir.

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 350 mg daptomisin içeren tek kullanımlık flakon olarak sunulmaktadır.

Tip 1 lastik tıpa ve sarı 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

127/100

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ