

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUBICIN 350 mg enjeksiyonluk çözelti 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

Enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon.

Soluk sarı ila açık kahverengi arası bir renge sahip 350 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 haftadan daha uzun bir süre 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

350 mg'lık takdim şekli:

CUBICIN steril, liyofilize toz olarak 350 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 (7 ml), %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi iğne flakonun cidarına doğru yöneltmek 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 klerensi klerensi (K<sub>Cr</sub>Kl) < 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) daptomisin'in farmakokinetiği de değerlendirilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

CUBICIN'in 18 yaş altı hastalardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle bu yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

KrKl $\geq$  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 ( $\geq 10X$  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 nöropati:

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

#### 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 nüks ettiği 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.

#### Renal bozukluk:

Cubicin ile tedavi sırasında renal bozukluk bildirilmiştir. Şiddetli renal bozukluğun kendisi de daptomisin düzeylerinde artışa eğilim sağlayıp, miyopati gelişme riskini artırabilir. Kreatinin klerensi  $<30$  ml/dak olan hastalar için Cubicin doz aralığında bir düzenleme gerekmektedir (bkz., bölüm 4.2 ve 5.2). Doz sıklığında düzenlemenin güvenliliği ve etkililiği

kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiş olup, öneri başlıca farmakokinetik modelleme verilerini temel almaktadır. CUBICIN bu tip hastalarda sadece beklenen klinik faydanın potansiyel riske ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır.

CUBICIN tedaviye başlamadan önce bir dereceye kadar renal bozukluğu olan hastalara (kreatinin klerensi < 80 ml/dak) uygulanırken dikkat gösterilmelidir. Düzenli renal fonksiyon takibi önerilmektedir.

Ayrıca, potansiyel olarak nefrotoksik ajanlar eşzamanlı olarak uygulandığında, hastanın önceki renal fonksiyonuna bakılmaksızın düzenli renal fonksiyon takibi tavsiye edilmektedir.

#### Obezite:

Beden kitle indeksi (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup> olan ancak kreatinin klerensi >70 ml/dak olan obez gönüllülerde, EAA<sub>0-∞</sub> daptomisin obez olmayan eşleştirilmiş kontrollere kıyasla anlamlı olarak artmıştır (ortalama %42 daha yüksek). Oldukça obez kişilerde daptomisinin güvenilirlik ve etkililiğine dair bilgiler kısıtlı olduğundan dikkat gösterilmelidir. Bununla birlikte, dozda azaltma gerektiğine dair bir kanıt rastlanmamıştır.

#### Enterokokal enfeksiyonlar:

*Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* dahil enterokoklara bağlı enfeksiyonlara karşı CUBICIN'in olası klinik etkililiğine ilişkin sonuçlara varmak için yeterli kanıt yoktur. Ayrıca, bakteremi varlığında veya yokluğunda enterokok enfeksiyonların tedavisi için uygun olabilecek daptomisin doz rejimleri belirlenmemiştir. Çoğunlukla baktereminin eşlik ettiği enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisin ile başarısızlık bildirilmiştir. Bazı durumlarda tedavi başarısızlığı, daptomisine azalmış duyarlılık ya da belirgin dirençli organizmaların seçilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

#### Derin enfeksiyonlar:

Derin enfeksiyonları olan hastalara gecikmeden tüm gerekli cerrahi girişimlerde (örn., debridman, protez cihazlarının çıkarılması, kapakçık replasman ameliyatı) bulunulmalıdır.

#### İlaç/Laboratuvar testi etkileşimleri:

Tayin için belirli rekombine 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/Laboratuvar 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 değerle 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 tobramisin farmakokinetiğinde küçük değişiklikler gözlenirse 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.

Daptomisin başlıca renal filtrasyon ile temizlenir ve böylece plazma düzeyleri renal filtrasyonu azaltan tıbbi ürünler ile eşzamanlı uygulama sırasında artabilir (örn., NSAİİD'ler ve COX-2 inhibitörleri). Ayrıca, ilave renal etkilerden dolayı eşzamanlı uygulama sırasında meydana gelebilecek bir farmakodinamik etkileşim potansiyeli söz konusudur. Bu nedenle, daptomisin renal filtrasyonu azalttığı bilinen diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulandığında dikkat gösterilmelidir.

#### **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)

Kadın hastalar tercih ettikleri doğum kontrol yöntemini kullanmalıdır ve daptomisin tedavisi uygulandığı sürede bu şekilde hareket etmeleri güvenlidir.

### Gebelik dönemi

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.

Bu nedenle, CUBICIN gebelik sırasında yalnızca, anne adayında sağlanacak faydalar, fetal potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır.

### Laktasyon dönemi

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

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. Emziren kadınlara CUBICIN kullanılırken çocuk emzirmekten kaçınmaları söylenmelidir.

### Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi testlerinde, fertilite, embriyo-fetal 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, idrar yolu enfeksiyonları, candida enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Fungemi

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositoz

Seyrek : Uzamış protrombin süresi

### **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 taşikardi, ekstrasistol

### **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, küçük dil iltihabı

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Sarılık

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Ekstremitte ağrısı

Yaygın olmayan: Artralji, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü

### **Böbrek ve idrar yolu 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 Deneyim (sıklık bilinmiyor)**

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

## **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Clostridium difficile ilişkili diyare\*

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Anafilaksi, anjiyoödem, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS) ve pulmoner eozinofiliyi içeren, ama bunlarla sınırlı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları\*

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Periferik nöropati\*

## **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Eozinofilik pnömoni\*, öksürük

## **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Mukoz membran tutulumlu ya da tutulumsuz vezikülobüllöz döküntü

## **Kas-iskelet ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Rabdomiyoliz\*

## **Araştırmalar**

Miyogloblin artışı

## **Uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

İnfüzyon yeri reaksiyonları

\*Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

## Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **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.

Etki mekanizması:

Daptomisin sadece Gram pozitif bakterilere karşı aktif doğal bir siklik lipopeptid ürünüdür. Etki mekanizması hem üreme fazı hem de durağan faz hücrelerinin bakteriyel membranlarına bağlanarak (kalsiyum iyonları varlığında) depolarizasyon sonucu hızlı protein, DNA ve RNA sentezi inhibisyonuna yol açmayı içerir. Bu, ihmal edilebilir hücre lizisi ile bakteriyel hücre ölümüne yol açar.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkisi:

Daptomisin *in vitro* ve *in vivo* hayvan modellerinde Gram pozitif organizmalara karşı konsantrasyona bağımlı bakterisidal aktivite ortaya koyar. Hayvan modellerinde EAA/MIC ve  $C_{max}/MIC$  günde bir kez 4 mg/kg ve 6 mg/kg'lık insan dozlarına eşdeğer tekli dozlarda *in vivo* öngörülen bakteriyel ölüm ve etkililik ile korelasyon gösterir.

Direnç mekanizmaları:

Daptomisine azalmış duyarlılığa sahip suşlar özellikle tedavisi güç enfeksiyonları olan hastaların tedavisi sırasında ve/veya uzun periyotlarda uygulama sonrasında bildirilmiştir. Özellikle, bakteremik hastalar dahil *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* veya *Enterococcus faecium* ile enfekte hastalarda, tedavi sırasında daptomisine azalmış duyarlılık ya da belirgin dirençli organizmaların seçilmesi ile ilişkilendirilmiş tedavi başarısızlığı raporları alınmıştır.

Daptomisine direnç mekanizması (mekanizmaları) tam olarak anlaşılamamıştır.

Kesme noktaları:

Avrupa Komitesi Stafilokok ve Streptokok için (*S. pneumoniae* hariç) Antimikrobiyal Duyarlılık Testine (EUCAST) ilişkin olarak minimum inhibe edici konsantrasyon (MIC) kesme noktasını Duyarlı  $\leq 1$  mg/l ve Dirençli  $>1$  mg/l olarak belirlemiştir.

Duyarlılık:

Direnç prevalansı, seçilmiş türler için coğrafik olarak ve zaman içerisinde çeşitlilik gösterebilir ve dirence ilişkin bölgesel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde arzu edilir. Ajan kullanımının en azından bazı enfeksiyon tiplerinde şüpheli olduğu bölgesel direnç prevalansı durumunda gerekli şekilde uzman tavsiyesi alınmalıdır.

| <b>Yaygın Olarak Duyarlı Türler</b>                         |
|---|
| <i>Staphylococcus aureus</i> *                              |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                          |
| Koagülaz negatif stafilokok                                 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> *                           |
| Streptococcus dysgalactiae alt türleri <i>equisimilis</i> * |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> *                             |
| Grup G streptokok   |
| <i>Clostridium perfringens</i> *                            |
| <i>Peptostreptococcus spp</i>                               |
| <b>Doğal olarak dirençli organizmalar</b>                   |
| Gram negatif organizmalar                                   |

\*kendisine karşı aktivitenin klinik çalışmalarda tatmin edici bir şekilde gösterildiği düşünülen türleri gösterir.

Klinik çalışmalardan bilgiler:

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yürütülen iki klinik çalışmada, CUBICIN ile tedavi edilen hastaların %36'sı sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) için kriterleri karşılamıştır. Tedavi edilen en yaygın enfeksiyon tipi yara enfeksiyonu (hastaların %38'i) iken, %21'inde majör apseler mevcuttur.

Tedavi edilen hasta popülasyonunun bu kısıtlamaları, CUBICIN kullanımına karar verilirken dikkate alınmalıdır.

*Staphylococcus aureus* bakteremileri olan 235 hastada yürütülen randomize kontrollü açık etiketli bir çalışmada (yani, ilk dozu kullanmadan önce *Staphylococcus aureus* için en az bir pozitif kan kültürü) CUBICIN ile tedavi edilen 120 hastadan 19'u, RIE kriterlerini karşılamıştır. Bu 19 hastadan 11'i metiline duyarlı ve 8'i metiline dirençli *Staphylococcus aureus* ile enfektedir. RIE hastalarında başarı oranları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

| Popülasyon                               | Daptomisin   | Komparatör   | Başarıdaki Farklılıklar |
|--|--------------|--------------|-------------------------|
|  | n/N (%)      | n/N (%)      | Oranlar (%95 CI)        |
| RIE<br>ITT (tedavi amaçlı)<br>Popülasyon | 8/19 (%42.1) | 7/16 (%43.8) | -%1.6 (-34.6, 31.3)     |
| RIE<br>PP (per protokol)<br>Popülasyonu  | 6/12 (%50.0) | 4/8 (%50.0)  | %0.0 (-44.7, 44.7)      |

Dirençli ya da tekrarlayarak seyreden Staphylococcus aureus enfeksiyonlarına bağlı tedavi başarısızlığı CUBICIN ile tedavi edilen 19/120 (%15.8) hastada vankomisin ile tedavi edilen 9/53 (%16.7) hastada, anti-stafilokokal yarı sentetik penisilin ile tedavi edilen 2/62 (%3.2) hastada gözlenmiştir. Bu başarısızlıklardan CUBICIN ile tedavi edilen 6 hasta ve vankomisin ile tedavi edilen 1 hastada Staphylococcus aureus enfeksiyonu mevcut olup, tedavi sırasında veya sonrasında artan daptomisin MIC'ları gelişmiştir (bkz., yukarıda açıklanan "Direnc mekanizmaları"). Dirençli ya da tekrarlayarak seyreden Staphylococcus aureus enfeksiyonuna bağlı olarak başarısız olan çoğu hastada derin enfeksiyon mevcuttur ve gerekli cerrahi girişimde bulunulmamıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler :

#### Emilim:

Intravenöz yolla uygulanmaktadır.

#### Dağılım:

Sağlıklı erişkin gönüllülerde daptomisinin kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 0.1 L/kg olarak bulunmuştur. Deney hayvanı çalışmaları, tek ve çoklu dozları takiben daptomisinin yalnızca minimal oranda kan-beyin bariyerini ve plasenta bariyerini geçer gibi görüldüğünü ortaya koymuştur.

Daptomisin konsantrasyondan bağımsız olarak insan plazma proteinlerine geri dönüşümlü şekilde bağlanır. Sağlıklı gönüllülerde ve daptomisin tedavisi alan renal yetmezlikli hastalarda daptomisinin proteine bağlanma oranı ortalama %90'dır.

#### Biyotransformasyon:

İn vitro çalışmalarda, 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 indüklediğini ortaya koymuştur. Daptomisinin sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçların metabolizmasını indüklemesi ya da inhibe etmesi olası değildir.

Sağlıklı yetişkinlerde <sup>14</sup>C-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 tübül 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 kütleli denge çalışmasında, uygulanan dozun %78'i (toplam radyoaktivite esas alınarak) idrardan geri kazanılmıştır. İdrarla değişmeden atılan kısmı ise dozun yaklaşık %52'si oranında olmuştur. Uygulanan radyoaktif dozun yaklaşık %5'i dışkı yoluyla atılmıştır.

### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Daptomisin 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, daptomisin 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 klerens daha yüksek olmuştur; bu daha düşük bir maruziyet (EAA ve Cmaks) ve eliminasyon yarı ömrüne yol açmıştır. Bu çalışmada etkililik değerlendirilmemiştir.

#### Yaşlılar:

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

30 dakikalık bir dönemde intravenöz infüzyon yoluyla 4 mg/kg'lık tek bir CUBICIN dozunun uygulanmasını takiben, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla yaşlılarda, ortalama toplam daptomisin klerensi yaklaşık %35 daha düşük ve ortalama EAA yaklaşık %58 daha yüksek olmuştur. Cmax değerinde farklılık görülmemiştir. Böbrek yetmezliği olmayan yaşlılarda yaşa bağlı doz ayarına gerek yoktur.

#### Obezite:

Daptomisin farmakokinetiği orta derecede obez ve aşırı derecede obez 6 gönüllüde değerlendirilmiştir (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25 ila 39.9 kg/m<sup>2</sup>). EAA obez olmayan kontrollere kıyasla, orta derecede obez gönüllülerde yaklaşık %28 daha yüksek, aşırı düzeyde obez gönüllülerde %42 daha yüksek olmuştur.

#### Cinsiyet:

Daptomisin farmakokinetiğinde cinsiyetle ilgili olarak klinik açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

#### Böbrek yetmezliği:

Çeşitli derecelerde renal bozukluk görülen gönüllülere 30 dakikalık bir periyotta 4 mg/kg ya da 6 mg/kg intravenöz daptomisin dozunun uygulanmasını takiben, renal fonksiyon (kreatinin klerensi) azaldıkça toplam daptomisin klerensi (CL) azalmış ve sistemik maruziyet (EAA) artmıştır.

Farmakokinetik veriler ve modellemeye dayalı olarak, 6 mg/kg'lık dozun hemodiyaliz (HD) ya da CAPD yaptıran hastalara uygulanmasından sonraki ilk günde daptomisin EAA'sı aynı dozu alan normal renal fonksiyona sahip hastalarda gözlenenden 2 kat daha yüksektir. HD ve CAPD yaptıran hastalara 6 mg/kg'lık uygulamadan sonraki ikinci günde, daptomisin EAA'sı normal renal fonksiyona sahip hastalarda ikinci 6 mg/kg'lık dozdan sonra gözlenenden yaklaşık 1.3 kat daha yüksektir.

Bu temelde, HD veya CAPD yaptıran hastaların tedavi edilen enfeksiyon tipi için önerilen dozda her 48 saatte bir kez daptomisin alması önerilmektedir.

### 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 daptomisin farmakokinetiği değişmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) ise daptomisin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik açıdan ilgili sürelerle sahip çalışmalarda (14-28 gün) daptomisin uygulaması sıçan ve köpekte iskelet kasında minimum ila hafif dejeneratif/rejeneratif değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. İskelet kasındaki mikroskopik değişiklikler minimum (miyofibrillerin yaklaşık %0.05'i etkilenir) olup, daha yüksek dozlarda bunlara CPK'da artışlar eşlik etmiştir. Fibrozis veya rabdomiyoliz gözlenmemiştir. Çalışma süresine bağlı olarak mikroskopik değişiklikler dahil tüm kas etkileri doz uygulamasının kesilmesini takiben 1-3 ay içinde tamamen düzelmiştir. Düz kas veya kalp kasında fonksiyonel veya patolojik bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sıçanlar ve köpeklerde miyopati için en düşük gözlenebilir etki düzeyi (LOEL) normal renal fonksiyona sahip hastalar için 6 mg/kg'da (30 dakikalık intravenöz infüzyon) insan terapötik düzeylerinin 0.8 ila 2.3 katı maruziyet düzeylerinde meydana gelmiştir. Farmakokinetik (bkz., bölüm 5.2) benzer olduğundan her iki uygulama yöntemi için güvenlik sınırları oldukça benzerdir.

Köpeklerde yürütülen bir çalışma iskelet miyopatisinin, aynı toplam günlük dozda bölünmüş doz uygulamasına kıyasla günde bir kez uygulama ile azaldığını göstermiştir; bu da hayvanlardaki miyopatik etkilerin başlıca dozlar arasındaki süre ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Periferik sinirler üzerindeki etkiler yetişkin sıçanlar ve köpeklerde iskelet kası etkileri ile ilişkili olanlardan daha yüksek dozlarda gözlenmiş olup, başlıca plazma  $C_{maks}$  değeri ile ilişkilendirilmiştir. Periferik sinir değişiklikleri minimum ila hafif aksonal dejenerasyon ile karakterizedir ve buna sıklıkla fonksiyonel değişiklikler eşlik etmiştir. Hem mikroskopik hem de fonksiyonel etkiler doz sonrası 6 ay içinde tamamen düzelmiştir. Sıçanlar ve köpeklerde periferik sinir etkileri için güvenlik sınırları Etki Gözlenmeyen Düzeyde (NOEL)  $C_{maks}$  değerlerinin, normal renal fonksiyona sahip hastalarda günde bir kez 6 mg/kg'lık 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile doz uygulamasında elde edilen  $C_{maks}$  değeri ile karşılaştırılması temelinde sırasıyla 8 ve 6 kattır.

Daptomisin miyotoksisitesinin mekanizmasını araştırmak üzere tasarlanmış *in vitro* ve bazı *in vivo* çalışmaların bulguları farklılaşmış spontan olarak kasılan kas hücrelerinin plazma membranının toksisite hedefi olduğunu göstermektedir. Doğrudan hedef alınan spesifik bir hücre yüzeyi bileşeni tanımlanmamıştır. Mitokondriyal kayıp/hasar da gözlenmiştir; bununla birlikte bu bulgunun genel patolojideki rolü ve anlamı bilinmemektedir. Bu bulgu kas kasılması üzerinde bir etki ile ilişkilendirilmemiştir.

Yetişkin köpeklerin tersine, juvenil köpekler iskelet miyopatisine kıyasla periferik sinir lezyonlarına daha duyarlı görünmektedir. Juvenil köpeklerde iskelet kası toksisitesi ile ilişkili olandan daha düşük dozlarda periferik ve spinal sinir lezyonları gelişmiştir.

Üreme toksisitesi testi fertilité, embriyofetal veya postnatal gelişim üzerinde bir etki kanıtı göstermemiştir. Bununla birlikte, daptomisin gebe sıçanlarda plasentadan geçebilir (bkz., bölüm 5.2). Daptomisinin emziren hayvanların sütüne geçişi araştırılmamıştır.

Kemirgenlerde uzun vadeli karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir. Daptomisin bir dizi *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite testinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

## **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" bölümünde 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 350 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.

Daptomisin 30 dakikalık bir sürede infüzyon olarak ya da 2 dakikada enjeksiyon olarak intravenöz yolla uygulanabilir. İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması aşağıda detaylandırıldığı üzere ilave bir seyreltme basamağını gerektirir.

#### 30 dakikalık intravenöz infüzyon olarak verilen CUBICIN

Not: Köpüklenmeyi en aza indirmek üzere, sulandırarak hazırlama sırasında veya sonrasında flakonu kuvvetle sallamaktan veya çalkalamaktan KAÇININIZ.

1. Kauçuk tıpanın merkezini açığa çıkarmak üzere CUBICIN flakonundan polipropilen geçmeli kapak çıkarılır.
2. Uygun hacimde %0.9 sodyum klorür (350 mg'lık flakon için 7 mL ya da 500 mg'lık flakon için 10 mL) CUBICIN flakonuna kauçuk tıpanın merkezinden, aktarım iğnesi flakonun duvarına doğru tutularak yavaşça aktarılır. CUBICIN enjeksiyonluk çözeltiyi hazırlamada su kullanılmamalıdır.
3. Flakon yavaşça döndürülerek CUBICIN tozunun tümünün ıslandığından emin olunur.
4. Islak ürün 10 dakika beklemeye bırakılır.
5. Flakon içeriği tamamen sulandırılmış bir çözelti elde etmek üzere gerektiğinde birkaç dakika boyunca nazikçe döndürülür ya da yuvarlanır.
6. Sulandırılarak hazırlanmış CUBICIN aseptik teknik kullanılarak, %0.9 sodyum klorür (tipik hacim 50 mL) ile bir kez daha seyreltilir.

Parenteral müstahzarlar uygulama öncesinde partikül maddesi açısından görsel olarak incelenir.

#### 2 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak verilen CUBICIN

Not: Köpüklenmeyi en aza indirmek üzere, sulandırarak hazırlama sırasında veya sonrasında flakonu kuvvetle sallamaktan veya çalkalamaktan KAÇININIZ.

1. Kauçuk tıpanın merkezini açığa çıkarmak üzere CUBICIN flakonundan polipropilen geçmeli kapak çıkarılır.
2. Uygun hacimde %0.9 sodyum klorür (350 mg'lık flakon için 7 mL ya da 500 mg'lık flakon için 10 mL) CUBICIN flakonuna kauçuk tıpanın merkezinden, aktarım iğnesi flakonun duvarına doğru tutularak yavaşça aktarılır. CUBICIN enjeksiyonluk çözeltiyi hazırlamada su kullanılmamalıdır.
3. Flakon yavaşça döndürülerek CUBICIN tozunun tümünün ıslandığından emin olunur.
4. Islak ürün 10 dakika beklemeye bırakılır.
5. Flakon içeriği tamamen sulandırılmış bir çözelti elde etmek üzere gerektiğinde birkaç dakika boyunca nazikçe döndürülür ya da yuvarlanır.



Parenteral müstahzarlar uygulama öncesinde partikül maddesi açısından görsel olarak incelenir.

**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**