

# Cubicin<sup>®</sup> – Annostusohje

## **Cubicin (daptomysiini) injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten**

Käyttöaiheet<sup>5</sup>:

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

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

Bakterisidinen<sup>7</sup> useita grampositiivisia bakteereita vastaan<sup>8,9</sup>  
Sekainfektioissa, joissa epäillään gramnegatiivisia ja/tai tietyn tyyppisiä anaerobisia bakteereja, Cubicinia tulee annostella samanaikaisesti sopivan bakteerilääkkeen (-lääkkeiden) kanssa

Annetaan kerran vuorokaudessa.

## **Suosituksia (ks. valmisteyhteenvedo)**

Cubicin-hoidon aikana on raportoitu kohonneita plasman kreatiinifosfokinaasiarvoja (P-CK), joihin on liittynyt luustolihashaittavaikutuksia

- Cubicin-hoidon ja muiden myopatiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. statiinit, fibraatit ja siklosporiini) samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin riski
- P-CK-arvo tulee mitata hoidon alussa ja säännöllisin väliajoin (vähintään kerran viikossa) hoidon aikana kaikilta potilailta
- P-CK-arvoja on seurattava tiheämmin (esim. 2–3 päivän välein ainakin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan) potilailla, joilla myopatiariski on suurentunut:
  - Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta asteesta riippumatta (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min)
  - Potilaat, jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa

Interaktioita Cubicinin ja tiettyjen koagulaatiotesteissä (protrombiiniaika tai INR-arvo) käytettävien reagenssien (rekombinantti tromboplastiini) kanssa on raportoitu. Interaktio johtaa väärin tuloksiin siten, että PT-aika vaikuttaa pidempään ja INR-arvo kohonneen.

- Virheellisten tulosten mahdollisuutta voidaan minimoida ottamalla näytteet lähellä ajankohtaa, jolloin Cubicinin pitoisuudet plasmassa ovat alimmillaan

Viimeaikaisten pediatriassa potilailla toteutettujen tutkimuksien<sup>5,4</sup> mukaan lapsilla on aikuisiin verrattuna progressiivisesti sitä suurempi daptomysiinin puhdistuma ja jakautumistilavuus, mitä nuorempi lapsi on.

- Näin ollen lapset tarvitsevat suurempia annoksia, ja annosta on muutettava ikäryhmän mukaan, jotta altistus vastaa aikuisilla tehokkaan annoksen altistusta
- Pediatriassa potilailla daptomysiini annoksella 5 mg/kg (12–17-vuotiaat), 7 mg/kg (7–11 v), 9 mg/kg (2–6 v) ja 10 mg/kg (1–< 2 v) enimmillään 14 vuorokauden ajan oli positiivinen hyötyhaittasuhde grampositiivisen patogeenin aiheuttaman komplisoituneen iho- ja pehmytkudosinfektion hoidossa
- Pediatriassa potilailla daptomysiinillä annoksella 7 mg/kg (12–17-vuotiaat), 9 mg/kg (7–11-vuotiaat) tai 12 mg/kg (1–6-vuotiaat) enimmillään 42 vuorokauden ajan oli positiivinen hyötyhaittasuhde komplisoituneisiin iho- ja pehmytkudosinfektioihin liittyvän *Staphylococcus aureus* -bakteremian hoidossa.

Aiemmissa pediatriassa farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa<sup>1,2,3</sup> sekä edellä kuvatuissa tuoreimmissa pediatriassa tutkimuksissa<sup>5,4</sup> havaittiin suurentunut daptomysiinin puhdistuma.

- Iän mukaan mukautetut daptomysiiniannokset annettiin kerran vuorokaudessa enimmillään 14 vuorokauden ajan, jotta saavutettaisiin aikuisilla toteutetuissa komplisoituneen iho- ja pehmytkudosinfektion tutkimuksissa dokumentoitu altistus.
- Iän mukaan mukautetut daptomysiiniannokset annettiin kerran vuorokaudessa enimmillään 42 vuorokauden ajan, jotta saavutettaisiin aikuisilla tehdyllä SAB-tutkimuksessa dokumentoidut altistukset.
- Annostus riippuu iästä ja painosta.
- Sekä turvallisuus- että tehotulokset vastaavat aikuisilla toteutettujen tutkimusten tuloksia ja kirjallisuuden tietoja.

## **Cubicin 4 mg/kg**

### **KÄYTTÖAIHE**

- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot aikuispotilailla ilman *Staphylococcus aerius* -bakteremiaa (ks. valmisteyhtenveto)

### **ANNOSTUS**

**Cubicin 4 mg/kg annetaan kerran vuorokaudessa 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon tai 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon**

Cubicinin käyttökuntoon sekoittaminen 50 mg/ml liuokseksi tapahtuu seuraavasti:

- 350 mg injektiopullo: 7 ml natriumkloridi-injektio- tai infuusionestettä, 9 mg/ml (0,9 %)
- 500 mg injektiopullo: 10 ml natriumkloridi-injektio- tai infuusionestettä, 9 mg/ml (0,9 %)

Tarvittava Cubicin 50 mg/ml -liuoksen tilavuus:

- Tilavuus, ml = Paino (kg) x 4/50

Tämä määrä voidaan antaa laskimoon 2 minuutin pituisena injektiona tai laimentaa 0,9 % natriumkloridiliuoksella (tyypillinen tilavuus 50 ml) 30 minuuttia kestävästä infuusiota varten

Paino (kg)	Annos (ml)	Paino (kg)	Annos (ml)	Paino (kg)	Annos (ml)	Paino (kg)	Annos (ml)
46	3,68	66	5,28	86	6,88	106	8,48
48	3,84	68	5,44	88	7,04	108	8,64
50	4,00	70	5,60	90	7,20	110	8,80
52	4,16	72	5,76	92	7,36	112	8,96
54	4,32	74	5,92	94	7,52	114	9,12
56	4,48	76	6,08	96	7,68	116	9,28
58	4,64	78	6,24	98	7,84	118	9,44
60	4,80	80	6,40	100	8,00	120	9,60
62	4,96	82	6,56	102	8,16	122	9,76
64	5,12	84	6,72	104	8,32	124	9,92

## Annosmuutos aikuispotilailla munuaisten vajaatoiminnassa

Käyttöaihe	Kreatiniinipuhdistuma	Annossuositus	Kommentit
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot ilman <i>S. aureus</i> -bakteremiaa	≥ 30 ml/min	4 mg/kg kerran vuorokaudessa	
	< 30 ml/min	4 mg/kg <b>48 tunnin välein</b>	(1, 2)

(1) Annosvälimuutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, vaan suositus perustuu farmakokineettisiin tutkimuksiin ja mallinnustuloksiin

(2) Samoja annosmuutoksia, jotka perustuvat terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin ja farmakokineettisiin-mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysia (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD) saaville aikuispotilaille. Cubicin tulee annostella mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä

Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja plasman kreatiinifosfokinaasia (CPK) tulee seurata tarkasti kaikilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

# Cubicin 6 mg/kg

## KÄYTTÖAIHEET

- *Staphylococcus aureus* -peräinen oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti aikuispotilailla (ks. valmisteyhteenveto)
- *Staphylococcus aureus* -bakteremia, joka liittyy komplisoituneeseen iho- ja pehmytkudosinfektioon tai oikeanpuoleiseen infektiiviseen endokardiittiin aikuispotilailla (ks. valmisteyhteenveto)

## ANNOSTUS

**Cubicin 6 mg/kg annetaan kerran vuorokaudessa 2 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon tai 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon**

Cubicinin käyttökuntoon sekoittaminen 50 mg/ml liuokseksi tapahtuu seuraavasti:

- 350 mg injektiopullo: 7 ml natriumkloridi-injektio- tai infuusionestettä, 9 mg/ml (0,9 %)
- 500 mg injektiopullo: 10 ml natriumkloridi-injektio- tai infuusionestettä, 9 mg/ml (0,9 %)

Tarvittava Cubicin 50 mg/ml -liuoksen tilavuus:

- Tilavuus, ml = Paino (kg) x 6/50

Tämä määrä voidaan antaa laskimoon 2 minuuttia kestäväenä injektiona tai laimentaa 0,9 % natriumkloridiliuoksella (tyypillinen tilavuus 50 ml) 30 minuuttia kestäväenä infuusiota varten

Paino (kg)	Annos (ml)	Paino (kg)	Annos (ml)	Paino (kg)	Annos (ml)	Paino (kg)	Annos (ml)
46	5,52	66	7,92	86	10,32	106	12,72
48	5,76	68	8,16	88	10,56	108	12,96
50	6,00	70	8,40	90	10,80	110	13,20
52	6,24	72	8,64	92	11,04	112	13,44
54	6,48	74	8,88	94	11,28	114	13,68
56	6,72	76	9,12	96	11,52	116	13,92
58	6,96	78	9,36	98	11,76	118	14,16
60	7,20	80	9,60	100	12,00	120	14,40
62	7,44	82	9,84	102	12,24	122	14,64
64	7,68	84	10,08	104	12,48	124	14,88

## Annosmuutos aikuispotilailla munuaisten vajaatoiminnassa

Käyttöaihe	Kreatiniinipuhdistuma	Annossuositus	Kommentit
Oikeanpuoleinen infektiivinen endokardiitti tai komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio johon liittyy <i>S. aureus</i> -bakteremia	≥ 30 ml/min	6 mg/kg kerran vuorokaudessa	
	< 30 ml/min	6 mg/kg 48 tunnin välein	(1, 2)

(1) Annosvälimuutosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, vaan suositus perustuu farmakokineettisiin tutkimuksiin ja mallinnustuloksiin

(2) Samoja annosmuutoksia, jotka perustuvat terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin ja farmakokineettisiin-mallinnustuloksiin, suositellaan hemodialyysia (HD) tai jatkuvaa peritoneaalidialyysia (CAPD) saaville aikuispotilailla. Cubicin tulee annostella mahdollisuuksien mukaan aina dialyysipäivinä dialyysin päätyttyä

Hoitovastetta, munuaisten toimintaa ja plasman kreatiinifosfokinaasia (CPK) tulee seurata tarkasti kaikilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

## **Cubicinin annostus pediatriksille potilaille hoidettaessa komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota ilman *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa**

### **ANNOSTUS**

Hoidettaessa komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota ilman *Staphylococcus aureus* -bakteremiaa Cubicin annostellaan pediatriksille potilaille (1–17-vuotiaat) laskimoon 30 tai 60 minuutin aikana potilaan iästä riippuen (ks. myös valmisteyhteenvedon kohta annoksesta ja antotavasta pediatriksille potilaille).

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Daptomysiiniannos</b>	<b>Infuusioaika</b>	<b>Hoidon kesto</b>
12–17-vuotiaat	5 mg/kg 24 tunnin välein	30 minuuttia	Enintään 14 vuorokautta
7–11-vuotiaat	7 mg/kg 24 tunnin välein	30 minuuttia	
2–6-vuotiaat	9 mg/kg 24 tunnin välein	60 minuuttia	
1–< 2-vuotiaat	10 mg/kg 24 tunnin välein	60 minuuttia	

## **Cubicinin annostus pediatriksille potilaille hoidettaessa komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota, johon liittyy *Staphylococcus aureus* -bakteremia**

### **ANNOSTUS**

Hoidettaessa komplisoitunutta iho- ja pehmytkudosinfektiota, johon liittyy *Staphylococcus aureus* -bakteremia, Cubicin annostellaan pediatriksille potilaille (1–17-vuotiaat) laskimoon 30 tai 60 minuutin aikana potilaan iästä riippuen (ks. myös valmisteyhteenvedon kohta annoksesta ja antotavasta pediatriksille potilaille).

Ikäryhmä	Daptomysiiniannos	Infuusioaika	Hoidon kesto
12–17-vuotiaat	7 mg/kg 24 tunnin välein	30 minuuttia	Enintään 42 vuorokautta
7–11-vuotiaat	9 mg/kg 24 tunnin välein	30 minuuttia	
1–6-vuotiaat	12 mg/kg 24 tunnin välein	60 minuuttia	

Alle 1-vuotiaille pediatriisille potilaille ei tule antaa Cubicinia mahdollisten lihas-, hermo-lihas- ja/tai hermostovaikutusten (ääreis- ja/tai keskushermosto) riskin vuoksi. Näitä vaikutuksia havaittiin vastasyntyneillä koirilla. Cubicinin annostusta ei tiedetä pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

**Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen Cubicinin määräämistä.**

#### HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

Haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan MSD Finland Oy:lle soittamalla puhelinnumeroon (09) 804 650 tai sähköpostitse [finland.pharmacovigilance@merck.com](mailto:finland.pharmacovigilance@merck.com).

Haittavaikutuksista voi ilmoittaa myös Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimealle ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)).

**Lisätietoja:** MSD Finland Oy, Keilaranta 3, 02150 Espoo, puh. (09) 804 650.

## Viitteet

1. Clinical Study Report, Multicenter Study: An Evaluation of the Pharmacokinetics of a Single Dose Of Daptomycin (4 mg/kg) in Pediatric Patients Aged Two to Seventeen Years Who Are Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-Positive Infection (Protocol 028).
2. Clinical Study Report, Multicenter Study: An Evaluation of the Pharmacokinetic Profile and Safety of a Single Dose of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged Two to Six Years Who are Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Gram-positive Infection (Protocol 023).
3. Clinical Study Report, Multicenter Study: An Evaluation of the Pharmacokinetic Profile and Safety of a Single Dose of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged 3 Months to Twenty-four Months Who are Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Bacterial Infection (Protocol 018).
4. Clinical Study Report, Multicenter Study: A Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard of Care in Pediatric Subjects One - Seventeen Years of Age with Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus (Protocol 005).
5. Clinical Study Report: An Evaluation of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged one to Seventeen Years with Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-positive Pathogens (Protocol 017).
6. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. Clin Microbiol Rev. 2013 Oct;26(4):759-80.
7. Kirkpatrick P, Raja A, LaBonte J, Lebbos J. Daptomycin. Nat Rev Drug Discov. 2003 Dec;2(12):943-4.



8. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin- intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr;44(4):1062-6.
9. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy.* 2004 Jan;24(1):41-57.
10. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against Gram-positive pathogens collected in Europe, Latin America, and selected countries in the Asia-Pacific Region (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Apr;75(4):417-22.
11. Wise R, Andrews JM, Ashby JP. Activity of daptomycin against Gram-positive pathogens: a comparison with other agents and the determination of a tentative breakpoint. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Oct; 48(4):563-7.
12. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000 Sep;38(1):51-8.
13. Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC Jr. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Oct;30(4):532-5.
14. bioMerieux. Etest Customer Information Sheet: Etest Daptomycin (DPC) – technical variables that may cause discrepancies in MIC results [Internet]. France: bioMerieux; 2012. Available from: [https://kaldur.landspitali.is/gaeda/gnhskykla.nsf/5e27f2e5a88c898e00256500003c98c2/2030bf44c6ec6e0e00256f23003f2169/\\$FILE/Etest\\_Daptomycin\\_MIC\\_variables.pdf](https://kaldur.landspitali.is/gaeda/gnhskykla.nsf/5e27f2e5a88c898e00256500003c98c2/2030bf44c6ec6e0e00256f23003f2169/$FILE/Etest_Daptomycin_MIC_variables.pdf)
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters version 6.0 [Internet]. Basel: EUCAST; 2016. Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_6.0\\_Breakpoint\\_table.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf)
16. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Evaluation of daptomycin susceptibility testing by Etest and the effect of different batches of media. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Oct;48(4):557-61.
17. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jun;45(6):1919-22.
18. Koeth LM, Thorne GM. Daptomycin in vitro susceptibility methodology: a review of methods, including determination of calcium in testing media. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2010 Nov 1;32(21):161-9.

AINF-1260471-0000 05/2018