

# Cubicin® – Wichtige Hinweise zur Dosierung

## Cubicin® (Daptomycin) – Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung



Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Daptomycin wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Daptomycin zu erhöhen.

Diese Broschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Daptomycin verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

### INDIKATIONEN

(siehe Fachinformation<sup>1</sup>):

- Cubicin® ist für die Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation<sup>1</sup>).
  - Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI)
  - Erwachsene Patienten mit rechtsseitiger infektiöser Endokarditis (RIE) aufgrund von *Staphylococcus aureus*. Es wird empfohlen, bei der Entscheidung über die Anwendung von Daptomycin die antibakterielle Empfindlichkeit des Erregers zu berücksichtigen. Die Entscheidung sollte von Fachleuten getroffen werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.
  - Erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (SAB). Während für die Behandlung Erwachsener die Bakteriämie mit einer RIE oder einer cSSTI assoziiert sein sollte, sollte sie bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer cSSTI assoziiert sein.

Daptomycin ist gegen viele Gram-positive Bakterien bakterizid aktiv.<sup>2,3,4</sup>

Im Fall von Mischinfektionen, bei denen der Verdacht auf Gram-negative und/oder bestimmte Arten anaerober Bakterien besteht, sollte Cubicin® gemeinsam mit (einem) geeigneten anti-bakteriellen Wirkstoff(en) angewendet werden.

Anwendung einmal täglich.

### WICHTIGE HINWEISE

(siehe Fachinformation<sup>1</sup>)

#### Kreatinphosphokinase und Myopathie

Während der Therapie mit Cubicin® wurde über Anstiege der Kreatinphosphokinase-Werte im Plasma (CPK; MM-Isoenzym) berichtet, die mit Nebenwirkungen an der Muskulatur assoziiert waren.

- Cubicin® sollte nicht gemeinsam mit anderen mit Myopathie assoziierten Arzneimitteln (z. B. Statinen, Fibraten und Cyclosporin) angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt voraussichtlich das entsprechende Risiko.
- Während der Therapie sollten die Plasma-CPK-Werte bei allen Patienten zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal wöchentlich) gemessen werden.

- Bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Myopathie haben, sollte die CPK häufiger (z. B. alle 2–3 Tage zumindest während der ersten beiden Wochen der Behandlung) gemessen werden:
  - Bei Patienten mit jedweder Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min)
  - Bei Patienten unter Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntlich mit Myopathie assoziiert sind.
  - Patienten mit CPK-Ausgangswerten oberhalb des Fünffachen der oberen Normalgrenze.
  - Patienten, bei denen es zu Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen unklarer Genese kommt. Bei diesen Patienten sollten die CPK-Werte alle 2 Tage überwacht werden. Daptomycin sollte abgesetzt werden, wenn die CPK-Werte auf über das Fünffache der oberen Normalgrenze ansteigen.

### **Labortests**

Es wurden Fälle von Wechselwirkungen zwischen Cubicin® und bestimmten Reagenzien (rekombinantes Thromboplastin) gemeldet, die in manchen Tests zur Bestimmung der Prothrombinzeit/ International Normalised Ratio (PT/INR) eingesetzt werden. Diese Wechselwirkung führt zu einer falschen PT Verlängerung und falschen INR-Erhöhung.

- Die Möglichkeit falscher Ergebnisse lässt sich minimieren, indem die Proben für PT- oder INR-Untersuchungen etwa zum Zeitpunkt der niedrigsten Konzentration von Daptomycin im Plasma entnommen werden.

# Cubicin® 4 mg/kg

## INDIKATION

- cSSTI bei erwachsenen Patienten ohne gleichzeitig vorliegende *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (siehe Fachinformation<sup>1</sup>)

### Dosierung

**Cubicin® 4 mg/kg wird einmal täglich als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 2 Minuten oder als intravenöse 30-minütige Infusion angewendet.**

Cubicin® sollte zu einer Lösung mit 50 mg/ml rekonstituiert werden:

- Bei der 350 mg Durchstechflasche wird dies durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 7 ml Natriumchlorid-Injektions- oder Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) erreicht.
- Bei der 500 mg Durchstechflasche wird dies durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 10 ml Natriumchlorid-Injektions- oder Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) erreicht

Benötigtes Volumen von Cubicin® 50 mg/ml Lösung:

- $\text{Volumen in ml} = \text{Körpergewicht (kg)} \times 4/50$

Diese Menge wird intravenös über 2 Minuten injiziert oder verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) (normalerweise auf ein Volumen von 50 ml) über 30 Minuten infundiert.

Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (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

### Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Angesichts der begrenzten klinischen Erfahrung sollte Daptomycin bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung (Kreatinin Clearance < 80 ml/min) nur angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Unabhängig von der Nierenfunktion des Patienten vor Therapiebeginn wird eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion außerdem empfohlen, wenn gleichzeitig potenziell nephrotoxische Wirkstoffe angewendet werden.

Anwendungsgebiet	Kreatinin-Clearance	Dosisempfehlung	Kommentar
cSSTI ohne SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg einmal täglich	
	< 30 ml/min	4 mg/kg <b>alle 48 Stunden</b>	(1, 2)

1) Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anpassung des Dosisintervalls wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Empfehlung basiert auf pharmakokinetischen (PK) Studien und Ergebnissen pharmakokinetischer (PK) Modellierung.

2) Die gleichen Dosisanpassungen, die auf pharmakokinetischen Daten an Probanden basieren, einschließlich der Ergebnisse einer PK-Modellierung, werden für erwachsene Patienten unter Hämodialyse (HD) oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) empfohlen. Cubicin® sollte an Dialysetagen möglichst nach Abschluss der Dialyse gegeben werden.

Bei allen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung sollte eine sorgfältige Überwachung des klinischen Ansprechens auf die Behandlung, der Nierenfunktion sowie der Kreatinphosphokinase-(CPK-)Spiegel stattfinden.

# Cubicin® 6 mg/kg

## INDIKATIONEN

- RIE aufgrund von *Staphylococcus aureus* bei erwachsenen Patienten (siehe Fachinformation<sup>1</sup>)
- *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB) assoziiert mit RIE oder cSSTI bei erwachsenen Patienten (siehe Fachinformation<sup>1</sup>)

### Dosierung

**Cubicin® 6 mg/kg wird einmal täglich als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 2 Minuten oder als intravenöse 30-minütige Infusion angewendet.**

Cubicin® sollte zu einer Lösung mit 50 mg/ml rekonstituiert werden:

- Bei der 350 mg Durchstechflasche wird dies durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 7 ml Natriumchlorid-Injektions- oder Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) erreicht.
- Bei der 500 mg Durchstechflasche wird dies durch Rekonstitution des Lyophilisats mit 10 ml Natriumchlorid-Injektions- oder Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) erreicht

Benötigtes Volumen von Cubicin® 50 mg/ml Lösung:

- Volumen in ml = Körpergewicht (kg) x 6/50

Diese Menge wird intravenös über 2 Minuten injiziert oder verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) (normalerweise auf ein Volumen von 50 ml) über 30 Minuten infundiert.

Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (ml)	Gewicht (kg)	Dosis (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

## Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Angesichts der begrenzten klinischen Erfahrung sollte Daptomycin bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung (Kreatinin Clearance < 80 ml/min) nur angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Unabhängig von der Nierenfunktion des Patienten vor Therapiebeginn wird eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion außerdem empfohlen, wenn gleichzeitig potenziell nephrotoxische Wirkstoffe angewendet werden.

Anwendungsgebiet	Kreatinin-Clearance	Dosisempfehlung	Kommentar
RIE oder cSSTI assoziiert mit SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg einmal täglich	
	< 30 ml/min	6 mg/kg alle 48 Stunden	(1, 2)

1) Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anpassung des Dosisintervalls wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Empfehlung basiert auf pharmakokinetischen (PK) Studien und Ergebnissen pharmakokinetischer (PK) Modellierung.

2) Die gleichen Dosisanpassungen, die auf pharmakokinetischen Daten an Probanden basieren, einschließlich der Ergebnisse einer PK-Modellierung, werden für erwachsene Patienten unter Hämodialyse (HD) oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) empfohlen. Cubicin® sollte an Dialysetagen möglichst nach Abschluss der Dialyse gegeben werden.

Bei allen Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung sollte eine sorgfältige Überwachung des klinischen Ansprechens auf die Behandlung, der Nierenfunktion sowie der Kreatinphosphokinase-(CPK-)Spiegel stattfinden.

## Pädiatrische Studien

Die Ergebnisse der neuesten pädiatrischen Studien<sup>5,6</sup> zeigten, dass bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen die Gesamt-Clearance und das Verteilungsvolumen zunehmend höher sind, je jünger die pädiatrischen Patienten sind.

- Daher sind für pädiatrische Patienten höhere Dosen erforderlich, die je nach Altersgruppe variieren, um Expositionen zu erreichen, die denen bei Erwachsenen entsprechen, um eine Wirksamkeit zu erzielen.
- Bei pädiatrischen Patienten besitzt Daptomycin bei Gabe bis zu 14 Tagen in Dosen von 5 mg/kg (12 bis 17 Jahre), 7 mg/kg (7 bis 11 Jahre), 9 mg/kg (2 bis 6 Jahre) und 10 mg/kg (1 bis < 2 Jahre) ein positives Nutzen-Risiko-Profil in der Behandlung einer cSSTI hervorgerufen durch Gram-positive Erreger.
- Bei pädiatrischen Patienten besitzt Daptomycin bei Gabe bis zu 42 Tagen in Dosen von 7 mg/kg (12 bis 17 Jahre), 9 mg/kg (7 bis 11 Jahre) oder 12 mg/kg (1 bis 6 Jahre) ein positives Nutzen-Risiko-Profil in der Behandlung einer SAB assoziiert mit einer cSSTI.

Aufgrund der höheren Clearance, die für Daptomycin in früheren pädiatrischen pharmakokinetischen (PK) Einzeldosis-Studien<sup>7,8,9</sup> und den neuesten oben erwähnten pädiatrischen Studien beobachtet wurde<sup>5,6</sup>, ist folgendes zu beachten:

- Altersadjustierte Dosen von Daptomycin wurden einmal täglich bis zu 14 Tage lang gegeben, um Expositionen zu erreichen, die denen entsprachen, die für Erwachsene in den cSSTI-Studien dokumentiert waren.
- Altersadjustierte Dosen von Daptomycin wurden einmal täglich bis zu 42 Tage lang gegeben, um Expositionen zu erreichen, die denen entsprachen, die für Erwachsene in der SAB-Studie dokumentiert waren.
- Die Dosierung richtet sich nach Alter und Gewicht.
- Die Ergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit stimmen mit denen aus Studien mit Erwachsenen und aus Literaturdaten überein.

## Dosierung von Cubicin® bei pädiatrischen Patienten mit cSSTI, ohne gleichzeitig vorliegende *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie

### Dosierung

Bei der Behandlung pädiatrischer Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI) ohne gleichzeitig vorliegende *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie wird Cubicin® als intravenöse Infusion altersabhängig über einen Zeitraum von 30 Minuten oder 60 Minuten gegeben (siehe auch Angaben zur Dosierung und Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in der Fachinformation<sup>1</sup>).

Bitte beachten Sie die obenstehenden Hinweise zur Rekonstitution des Lyophilisats.

Alter	Daptomycindosis	Infusionsdauer	Therapiedauer
12 bis 17 Jahre	5 mg/kg einmal täglich	30 Minuten	Bis zu 14 Tage
7 bis 11 Jahre	7 mg/kg einmal täglich	30 Minuten	
2 bis 6 Jahre	9 mg/kg einmal täglich	60 Minuten	
1 bis < 2 Jahre	10 mg/kg einmal täglich	60 Minuten	

## Dosierung von Cubicin® bei pädiatrischen Patienten mit SAB assoziiert mit cSSTI

### Dosierung

Bei der Behandlung pädiatrischer Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie assoziiert mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (complicated skin and soft-tissue infections, cSSTI) wird Cubicin® als intravenöse Infusion altersabhängig über einen Zeitraum von 30 Minuten oder 60 Minuten gegeben (siehe auch Angaben zur Dosierung und Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in der Fachinformation<sup>1</sup>).

Alter	Daptomycindosis	Infusionsdauer	Therapiedauer
12 bis 17 Jahre	7 mg/kg einmal täglich	30 Minuten	Bis zu 42 Tage
7 bis 11 Jahre	9 mg/kg einmal täglich	30 Minuten	
1 bis 6 Jahre	12 mg/kg einmal täglich	60 Minuten	

Pädiatrischen Patienten im Alter von unter einem Jahr sollte Cubicin® aufgrund des Risikos möglicher Effekte auf das Muskelsystem, das neuromuskuläre System und/oder das (periphere und/oder zentrale) Nervensystem nicht gegeben werden. Derartige Effekte wurden bei neugeborenen Hunden beobachtet. Die Dosierung von Cubicin® für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde nicht ermittelt.

## WEITERE INFORMATIONEN

Bitte kontaktieren Sie das MSD Infocenter: Tel. 0800 673 58 38, Fax 0800 673 673 329, E-Mail [infocenter@msd.de](mailto:infocenter@msd.de)

**Bitte beachten Sie die Fachinformation (SmPC) vor der Verordnung von Cubicin®.**



## Quellenangaben

- 1 Fachinformation Cubicin®, Stand Januar 2018
- 2 Kirkpatrick P, Raja A, LaBonte J, Lebbos J. Daptomycin. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Dec;2(12):943-4.
- 3 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.
- 4 Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy.* 2004 Jan;24(1):41-57.
- 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 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).
- 7 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).
- 8 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).
- 9 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).