KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAPTOPOL 350 mg I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Daptomisin……..350 mg

Yardımcı madde(ler):
Sodyum hidroksit…….k.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Soluk sarı ila açık kahverengi arası bir renge sahip enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DAPTOPOL, aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1):

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu bulunan yetişkinlerde ve pediyatrik (1-17 yaş arası) hastalarda
- *Staphylococcus aureus* kaynaklı sağ kalp enfektif endokardit olan yetişkin hastalarda. Daptomisin kullanımının uzman tavsiyelerine dayanması ve organizmanın antibakteriyel duyarlılığının dikkate alınması önerilir.
- *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi olan yetişkin ve pediyatrik (1 ila 17 yaş arası) hastalarda. Yetişkinlerde bakteriyemide kullanım sağ kalp enfektif endokardit veya komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ile ilişkili iken, pediyatrik hastalarda bakteriyemide kullanım komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ile ilişkilendirilmelidir.

DAPTOPOL yalnızca Gram pozitif bakterilere karşı aktiftir (Bkz. Bölüm 5.1). Gram negatif ve/veya bazı anaerobik bakteri tiplerinden şüphelenilen karma enfeksiyonlarda, DAPTOPOL uygun bir antibakteriyel ajanla/ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

Staphylococcus aureus bakteriyemisi yokluğunda: 7-14 gün boyunca veya enfeksiyon iyileşinceye kadar 24 saatte bir 4 mg/kg uygulanır (Bkz. Bölüm 5.1).

Staphylococcus aureus bakteriyemisi varlığında: 24 saatte bir 6 mg/kg uygulanır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaları için "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" başlığı altına bakınız. Hastada algılanan komplikasyon riskine göre tedavi süresinin 14 günden daha uzun olması gerekebilir.

Staphylococcus aureus kaynaklı bilinen ya da şüphelenilen sağ kalp endokarditi

24 saatte bir 6 mg/kg uygulanır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaları için "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" başlığı altına bakınız. Tedavi süresi güncel resmi kılavuzlara uygun olmalıdır.

DAPTOPOL, intravenöz olarak %0,9'luk sodyum klorür içerisinde uygulanır (Bkz. Bölüm 6.6) ve günde bir kereden daha sık kullanılmamalıdır.

Kreatin fosfokinaz (CPK) seviyeleri tedavi sırasında başlangıçta ve düzenli aralıklarla (en az haftada bir) ölçülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Yetişkinlerde DAPTOPOL, 30 dakikalık bir süre içinde intravenöz infüzyon şeklinde veya 2 dakikalık bir süre boyunca intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanır (Bkz. Bölüm 6.6).

7 ila 17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda DAPTOPOL 30 dakikalık bir süre içinde intravenöz infüzyon ile verilir. 1 ila 6 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda ise 60 dakikalık bir süre boyunca intravenöz infüzyon ile verilir (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Daptomisin büyük oranda böbrekler yoluyla atılır.

Sınırlı klinik deneyim nedeniyle DAPTOPOL, herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan (Kreatin klirensi <80 mL/dk) yetişkin hastalarda, beklenen klinik yararın potansiyel riske ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır (Tablo 1 ve dipnotlara bakınız). Herhangi bir böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda, tedaviye verilen yanıt, böbrek fonksiyonu ve kreatin fosfokinaz düzeyleri yakından izlenmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Böbrek yetmezliği olan çocuk hastalarda DAPTOPOL için doz rejimi belirlenmemiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde endikasyon ve kreatin klirensi ile ilişkili doz rejimi:

Endikasyon	Kreatin klirensi	Önerilen doz	Açıklama
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları - *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi yokluğunda	≥ 30 mL/dk	Günde bir kez 4 mg/kg	Bkz. Bölüm 5.1
	< 30 mL/dk	48 saatte bir 4 mg/kg	(1,2)
Staphylococcus aureus bakteriyemisi ile ilişkili sağ kalp endokarditi ya da komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	≥ 30 mL/dk	Günde bir kez 6 mg/kg	Bkz. Bölüm 5.1
	< 30 mL/dk	48 saatte bir 6 mg/kg	(1,2)
(1) Doz aralığı ayarlamasının güvenilirliği ve etkinliği kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve tavsiye farmakokinetik çalışmalara ve modelleme sonuçlarına dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).			
(2) Farmakokinetik modelleme sonuçları da dahil olmak üzere gönüllülerdeki farmakokinetik verilere dayanan aynı doz ayarlamaları, hemodiyaliz (HD) veya sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) olan yetişkin hastalar için önerilmektedir. Mümkünse, daptomisin diyaliz günlerinde diyaliz tamamlandıktan sonra uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).			

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B) DAPTOPOL uygulaması sırasında doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh Sınıf C) ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu tür hastalara DAPTOPOL uygulanırsa dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası):
Pediatrik hastalar için yaşa ve endikasyona göre önerilen doz rejimleri aşağıda gösterilmiştir (Bkz. Tablo 2).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 2. Pediatrik hastalar için yaşa ve endikasyona göre önerilen doz rejimleri

Yaş grubu	Endikasyon			
	Staphylococcus aureus bakteriyemisi yokluğunda komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		*Staphylococcus aureus* bakteriyemisi varlığında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	
	Doz rejimi	Tedavi süresi	Doz rejimi	Tedavi süresi
12 – 17 yaş	30 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 5 mg/kg	14 güne kadar	30 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 7 mg/kg	(1)
7 – 11 yaş	30 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 7 mg/kg		30 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 9 mg/kg	
2 – 6 yaş	60 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 9 mg/kg		60 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 12 mg/kg	
1 – <2 yaş	60 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 10 mg/kg		60 dakikalık infüzyonla her 24 saatte bir 12 mg/kg	
(1) Pediyatrik *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi için minimum DAPTOPOL süresi, her bir hastada beklenen komplikasyon riskine uygun olmalıdır. DAPTOPOL süresinin, beklenen komplikasyon riskine uygun olarak 14 günden daha uzun olması gerekebilir. Pediatrik Staphylococcus aureus bakteriyemisi çalışmasında, ortalama İ.V. daptomisin süresi 12 gün olup, 1 ila 44 gün arasında değişmektedir. Tedavi süresi güncel resmi kılavuzlara uygun olmalıdır.				

DAPTOPOL intravenöz olarak % 0,9 sodyum klorür içinde uygulanır (Bkz. Bölüm 6.6) ve günde bir kereden daha sık kullanılmamalıdır.

Kreatin fosfokinaz (CPK) seviyeleri tedavi sırasında başlangıçta ve düzenli aralıklarla (en az haftada bir) ölçülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yenidoğan köpeklerde gözlenen kas, nöromüsküler ve/veya sinir sistemi (periferik ve/veya santral) üzerindeki potansiyel etki riski nedeniyle daptomisin bir yaşın altındaki pediyatrik hastalara verilmemelidir (Bkz. Bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon:
Yetişkinler için önerilen dozlar kullanılmalıdır ancak ciddi böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalar için "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler - Böbrek yetmezliği" başlığında belirtilen dozlar dikkate alınmalıdır (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4).

DAPTOPOL'ün uygulamadan önce sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.3. Kontrendikasyonlar

DAPTOPOL, daptomisine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

DAPTOPOL tedavisinin başlamasından sonra komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu veya sağ kalp endokarditi dışında bir enfeksiyon odağı tespit edilirse, mevcut spesifik enfeksiyonun tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış alternatif antibakteriyel tedavinin başlatılmasına dikkat edilmelidir.

Anafilaksi/aşırı duyarlılık reaksiyonları

Daptomisin ile anafilaksi/aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). DAPTOPOL'e karşı bir alerjik reaksiyon geliştiği takdirde, ilaç kesilir ve uygun tedavi uygulanır.

Pnömoni

Klinik çalışmalarda daptomisinin pnömoni tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8) Bu nedenle DAPTOPOL pnömoni tedavisi için endike değildir.

Staphylococcus aureus kaynaklı sağ kalp endokarditi

Staphylococcus aureus'a bağlı sağ kalp endokarditi tedavisinde daptomisin kullanımına ilişkin klinik veriler 19 yetişkin hastayla sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1). *Staphylococcus aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditi olan 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde daptomisin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Protez kapak enfeksiyonu olan veya *Staphylococcus aureus*'a bağlı sol kalp infektif endokarditli hastalarda daptomisin etkililiği kanıtlanmamıştır.

Derin enfeksiyonlar

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

Enterokokal enfeksiyonlar

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium* dahil enterokoklara bağlı enfeksiyonlara karşı daptomisinin 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 bakterenimin eşlik ettiği enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisin ile başarısızlık bildirilmiştir. Bazı durumlarda tedavi başarısızlığı, daptomisine azalmış duyarlılık ya da belirgin dirençli organizmaların seçilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Duyarlı olmayan organizmalar

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Clostridioides difficile ile ilişkili diyare

Daptomisin kullanımıyla *Clostridioides difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer CDİD'den şüpheleniyorsa ya da CDİD teyit edildiyse, DAPTOPOL kesilmesi ve klinik olarak endike olduğu şekilde uygun tedavinin başlatılması gerekebilir.

İlaç/Laboratuvar testi etkileşimleri

Tespit için belirli rekombine tromboplastin reaktifleri kullanıldığında, yalancı protrombin zamanı (PT) uzaması ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran'da (INR) artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kreatin fosfokinaz ve miyopati

Daptomisin tedavisi sırasında plazma kreatin fosfokinaz (CPK; MM izoenzimi) düzeylerinde artış ile ilişkili kas ağrıları/zayıflığı ve miyozit, miyoglobinemi ve rabdomiyoliz bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 5.3). Klinik çalışmalarda, daptomisin ile tedavi edilen hastalarda (% 1,9), plazma CPK'sinde kas semptomları olmadan normalin üst sınırının 5 katına varan belirgin artışlar, karşılaştırma grubuna (% 0,5) göre daha sık görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu nedenle aşağıdakilerin yapılması önerilir:

- Tedavi sırasında tüm hastalarda plazma CPK düzeyi başlangıçta ve daha sonra düzenli aralıklarla (haftada en az bir kez) ölçülmelidir.
- Miyopati geliştirme riski daha yüksek olan hastalarda CPK daha sık ölçülmelidir (örn. Tedavinin ilk iki haftasında her 2-3 günde bir). Örneğin, hemodiyaliz veya SAPD olanlar dahil, herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi <80 mL/dk; ayrıca Bkz. Bölüm 4.2) ve miyopati ile ilişkili olduğu bilinen diğer tıbbi ürünleri alan hastalar (ör. HMG-CoA redüktaz) inhibitörler, fibratlar ve siklosporin).
- Başlangıçta CPK'si normalin üst sınırının 5 katından fazla olan hastalarda, daptomisin tedavisi sırasında daha fazla artış riski olabileceği göz ardı edilemez. Bu durum daptomisin tedavisine başlarken dikkate alınmalıdır ve eğer daptomisin uygulanırsa, bu hastalar haftada bir kereden daha sık izlenmelidir.
- DAPTOPOL, miyopati ile ilişkili diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalara, hastaya sağlanan yararın riskten daha ağır bastığı düşünülmediği sürece uygulanmamalıdır.
- Hastalar terapi sırasında miyopatiyi işaret eden belirti veya semptomlar açısından düzenli olarak izlenmelidir.
- Açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyet, halsizlik veya kramp gelişen her hastada 2 günde bir CPK seviyeleri izlenmelidir. CPK düzeyi normalin üst sınırının 5 katından fazla olursa, açıklanamayan kas semptomları varlığında DAPTOPOL kesilmelidir.

Periferik nöropati

DAPTOPOL tedavisi sırasında hekimler periferik nöropati belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.3). Bu semptomlar görüldüğünde gerekirse DAPTOPOL tedavisi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Yenidoğan kopeklerde gözlenen kas, nöromüsküler ve/veya sinir sistemi (periferik ve/veya

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://[illegible]

merkezi) üzerindeki potansiyel etki riski nedeniyle bir yaşın altındaki pediyatrik hastalara daptomisin verilmemelidir (Bkz. Bölüm 5.3).

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar
Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS) ve mukoz membran tutulumu olan veya olmayan vezikülobüllöz döküntü (Stevens-Johnson Sendromu (SJS) veya Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)) dahil olmak üzere yaşamı tehdit edebilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar), daptomisin kullanımı ile bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Reçeteleme sırasında, hastalara şiddetli cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, DAPTOPOL derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Hasta, daptomisin kullanımıyla şiddetli bir kütanöz advers reaksiyon geliştirmişse, bu hastada hiçbir zaman daptomisin ile tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Tubulointerstisyel nefrit
Tubulointerstisyel nefrit (TIN), daptomisin ile pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir. DAPTOPOL kullanımı sırasında ateş, döküntü, eozinofili ve/veya yeni veya kötüleşen böbrek yetmezliği gelişen hastalar tıbbi değerlendirmeden geçirilmelidir. TIN'den şüpheleniliyorsa, DAPTOPOL derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalı ve/veya gereken önlemler alınmalıdır.

Eozinofilik pnömoni
Daptomisin alan hastalarda eozinofilik pnömoni bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Daptomisin ile bağlantılı bildirilen vakalarda ateş, hipoksik solunum yetmezliği ile birlikte dispne ve organize pnömoni gelişmiştir. Genel olarak hastalarda eozinofilik pnömoni daptomisin tedavisi başlatıldıktan 2 hafta sonra gelişmiş ve daptomisin tedavisi bırakıldığı ve steroid tedavisine başlandığı sırada hastalıkta iyileşme sağlanmıştır. Yeniden maruziyeti takiben eozinofilik pnömoninin nüksettiği bildirilmiştir. DAPTOPOL 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 DAPTOPOL tedavisinin derhal bırakılması gerekmektedir. Uygun olduğunda sistemik steroidlerle tedavi başlatılmalıdır.

Renal bozukluk
Daptomisin ile tedavi sırasında renal bozukluk bildirilmiştir. Şiddetli renal bozukluğun kendisi de daptomisin düzeylerinde artışa eğilim sağlayıp, miyopati gelişme riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalar için DAPTOPOL 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. DAPTOPOL bu tip hastalarda sadece beklenen klinik faydanın potansiyel riske ağır bastığı düşünülüyorsa kullanılmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

DAPTOPOL ile tedaviye başlamadan önce bir dereceye kadar renal bozukluğu olan hastalara (kreatinin klirensi < 80 mL/dk) 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 (Bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği olan çocuk hastalarda daptomisin için doz rejimi belirlenmemiştir.

Obezite:
Beden kitle indeksi (BMI) > 40 kg/m^2 olan ancak kreatinin klirensi >70 mL/dk olan obez gönüllülerde, $EAA_{0-\infty}$ daptomisin obez olmayan eşleştirilmiş kontrollere kıyasla anlamlı olarak artmıştır (ortalama %42 daha yüksek). Oldukça obez kişilerde daptomisinin güvenlilik ve etkililiğine dair bilgiler kısıtlı olduğundan dikkat gösterilmelidir. Bununla birlikte, dozda azaltma gerektiğine dair bir kanıta rastlanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

Yardımcı maddeler
Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

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.

Daptomisin; 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 daptomisin dozu ile 30 dakikalık eş zamanlı intravenöz infüzyon uygulaması sırasında daptomisin ve tobramisinin farmakokinetiğinde küçük değişiklikler gözlense de, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Onaylı klinik dozda daptomisin kullanıldığında, daptomisin ile tobramisin arasındaki etkileşim bilinmemektedir. DAPTOPOL'ün tobramisin ile birlikte kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır.

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

Daptomisinin miyopatiyi tetikleyebilecek diğer ilaçlarla (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) eş

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

zamanlı uygulanması ile edinilen deneyimler sınırlıdır. Bununla birlikte, bu tıbbi ürünlerden birini daptomisin ile aynı anda alan yetişkin hastalarda CPK düzeylerinde belirgin artışlar ve rabdomiyoliz vakaları meydana gelmiştir. Eş zamanlı uygulamanın yararları riskten ağır basmadığı sürece, daptomisin ile tedavi sırasında miyopati ile ilişkili diğer tıbbi ürünlerin kullanımına bir süreliğine ara verilmesi düşünülmelidir. Birlikte uygulamadan kaçınılamıyorsa, CPK seviyeleri haftada bir kereden daha sık ölçülmeli ve hastalar miyopatiyi işaret edebilecek herhangi bir belirti veya semptom açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.3).

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

Pazarlama sonrası gözetim sırasında, bazı protrombin zamanı/uluslararası normalleştirilmiş oran (PT/INR) testlerinde kullanılan daptomisin ile belirli reaktifler arasında etkileşim vakaları bildirilmiştir. Bu girişim PT'nin yanlış uzamasına ve INR yükselmesine neden olmuştur. Daptomisin alan hastalarda açıklanamayan PT/INR anormallikleri görülürse, laboratuvar testi ile olası bir *in vitro* etkileşime dikkat edilmelidir. Hatalı sonuç olasılığı, daptomisinin en düşük plazma konsantrasyonlarının olduğu zamana yakın bir zamanda PT veya INR testi için örnekler alınarak en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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 belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZKTC6B1 (Bkz. 3. Bölüm 5. Bölüm Uyarısı) Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Laktasyon dönemi
Tek bir insan vakası çalışmasında, daptomisin 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 mcg/mL olup, bu düşük bir konsantrasyondur.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DAPTOPOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve DAPTOPOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Emziren kadınlara DAPTOPOL kullanılırken çocuk emzirmekten kaçınmaları söylenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Daptomisin için fertilite ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, doğurganlıkla ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bildirilen advers ilaç reaksiyonlarına dayanarak, daptomisinin araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde bir etki yaratma olasılığının düşük olduğu varsayılmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Klinik çalışmalarda, 2.011 gönüllüye daptomisin uygulanmıştır. 1.108'i hasta ve 113'ü sağlıklı 1.121 gönüllü 4 mg/kg'lık, 304'ü hasta ve 156'sı sağlıklı 460 gönüllü 6 mg/kg'lık dozlarda daptomisin almıştır. Pediyatrik çalışmalarda 372 hastanın 61'ine tek doz ve 311'ine komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (kDYDE) veya *S. aureus* kaynaklı bakteriyemi için terapötik rejim uygulanmıştır (günlük dozlar 4 mg/kg ila 12 mg/kg arasında değişmektedir). Daptomisin ve karşılaştırıcı rejimler için advers reaksiyonlar benzer sıklıkta (yani araştırmacı tarafından muhtemelen, yüksek ihtimalle veya kesinlikle tıbbi ürünle ilişkili olduğu düşünülen) rapor edilmiştir.

En sık bildirilen (yaygın sıklıkta görülen (≥ 1/100 ila <1/10)) advers reaksiyonlar:
Mantar enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonu, kandida enfeksiyonu, anemi, anksiyete, uykusuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, hipertansiyon, hipotansiyon, gastrointestinal ve abdominal ağrı, bulantı, kusma, kabızlık, ishal, midede şişkinlik, gaz şişkinliği ve distansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (artmış alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) veya alkalin fosfataz (ALP)), döküntü, kaşıntı, ekstremite ağrısı, serum kreatin fosfokinaz (CPK) artışı, infüzyon bölgesi reaksiyonları, pireksi, asteni.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Daha az sıklıkla bildirilen, ancak daha ciddi advers reaksiyonlar arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, eozinofilik pnömoni (bazen organize pnömoni şeklinde ortaya çıkan), eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS), anjiyoödem ve rabdomiyoliz yer almaktadır.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Fungal enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, candida enfeksiyonu
Yaygın olmayan: Fungemi
Bilinmiyor*: *Clostridioides difficile* ilişkili ishal**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi
Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositoz, uluslararası normalleştirilmiş oranında (INR) artış, lökositoz
Seyrek: Uzamış protrombin süresi
Bilinmiyor*: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor*: Anafilaksi, anjiyoödem, pulmoner eozinofili, orofaringeal şişlik hissini içeren izole spontan raporlarla kendini gösteren ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları**. Aşağıdaki belirtileri içeren infüzyon reaksiyonları: Taşikardi, hırıltılı solunum, yüksek ateş, rigor, sistemik kızarıklık, vertigo, senkop ve metalik tat.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması, hiperglisemi, elektrolit dengesizliği

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik hissi
Yaygın olmayan: Parestezi, tat alma duyusunda bozukluk, tremor, gözde iritasyon
Bilinmiyor*: Periferal nöropati**

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Supraventriküler taşikardi, ekstrasistol

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon

Yaygın olmayan: Yüzde kızarıklık

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor*: Eozinofilik pnömoni[1]**, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Hazımsızlık, dil iltihabı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik[2] (AST, ALT ve alkalen fosfataz artışı)

Seyrek: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker

Bilinmiyor*: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS), mukoza zarı tutulumu olan veya olmayan vezikülobüllöz döküntü (SJS ya da TEN)**

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremite ağrısı, serum kreatin fosfakinaz (CPK)[2] artışı

Yaygın olmayan: Miyozit, miyoglobin artışı, kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, artralji, serum laktat dehidrojenaz (LDH) artışı, kas krampları

Bilinmiyor*: Rabdomiyoliz [3]**

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği ve böbrek fonksiyon yetersizliği dahil böbrek fonksiyon bozukluğu, kan kreatinin artışı

Bilinmiyor*: Tubulointerstisyel nefrit (TIN)**

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinit

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: İnfüzyon yerinde reaksiyonlar, pireksi, asteni

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağrı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

*Pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır. Bu reaksiyonlar, belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenle bilinmeyen olarak kategorize edilmektedir.
**Bkz. Bölüm 4.4.
[1] Daptomisin ile ilişkili eozinofilik pnömoni görülme sıklığı bilinmemekle birlikte, bugüne kadar spontan vakaların raporlanma oranı çok düşüktür (<1/10.000).
[2] Artmış CPK ve kas semptomlarını içeren bazı miyopati vakalarında, hastalar ayrıca yüksek transaminazlarla da ortaya çıkmıştır. Bu transaminaz artışlarının, iskelet kası etkileri ile ilişkili olması muhtemeldir. Transaminaz yükselmelerinin çoğu Derece 1-3 toksisitesindedir ve tedavinin kesilmesiyle çözülmüştür.

[3] Hastaların klinik verileri değerlendirildiğinde, vakaların yaklaşık %50'sinin önceden mevcut böbrek yetmezliği olan hastalarda veya eş zamanlı olarak rabdomiyolize neden olduğu bilinen tıbbi ürünler alan hastalarda meydana geldiği sonucu çıkmaktadır.

Daptomisinin 2 dakikalık intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanmasına ilişkin güvenlik verileri, sağlıklı yetişkin gönüllülerde yapılan iki farmakokinetik çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre, her iki daptomisin uygulama yöntemi, 2 dakikalık intravenöz enjeksiyon ve 30 dakikalık intravenöz infüzyon, benzer bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profiline sahiptir. Lokal tolere edilebilirlik veya advers reaksiyonların doğası ve sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

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; e- posta: 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 durum bakteriyel hücre ölümü ve ihmal edilebilir düzeyde hücre lizisi ile sonuçlanır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkisi:
Daptomisin *in vitro* ve *in vivo* hayvan modellerinde Gram pozitif organizmalara karşı konsantrasyona bağımlı bakterisidal aktivite ortaya koyar. Hayvan modellerinde EAA/MİK ve C_{maks}/MİK 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.

Kırılma noktaları:
Avrupa Komitesi Stafilokok ve Streptokok için (*S. pneumoniae* hariç) Antimikrobiyal duyarlılık testine (EUCAST) ilişkin olarak minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) kırılma noktasını duyarlı ≤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 kullanımın en azından bazı enfeksiyon tiplerinde şüpheli olduğu bölgesel direnç prevalansı durumunda gerekli şekilde uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Tablo 3. Yaygın olarak duyarlı türler ve doğal olarak dirençli organizmalar

Yaygın olarak duyarlı türler
*Staphyloccous aureus**
Staphylococcus haemolyticus
Koagülaz negatif stafilokok
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae alt türleri *equisimilis**
*Streptococcus pyogenes**
Grup G streptokok
*Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp
Doğal olarak dirençli organizmalar
Gram negatif organizmalar

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yetişkin hastalarda klinik etkililik:
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yürütülen, yetişkinlerde yapılan iki klinik çalışmada, daptomisin ile tedavi edilen hastaların %36'sı sistemik enflamatuar 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 popülasyonun bu kısıtlamaları, DAPTOPOL kullanımına karar verilirken dikkate alınmalıdır.

Staphyloccous aureus bakteremileri (yani, ilk dozu kullanmadan önce *Staphylococcus aureus* için en az bir pozitif kan kültürü) olan 235 hastada yürütülen randomize kontrollü açık etiketli bir çalışmada daptomisin ile tedavi edilen 120 hastadan 19'u, sağ kalp enfektif endokardit (RIE) kriterlerini karşılamıştır. Bu 19 hastadan 11'i metiline duyarlı ve 8'i metiline dirençli *Staphylococcus aureus* ile enfektedir. Sağ kalp enfektif endokardit hastalarında başarı oranları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Bkz. Tablo 4).

Tablo 4. RIE hastalarında başarı oranları

Popülasyon	**Daptomisin**	**Karşılaştırıcı**	**Başarıdaki Farklılıklar**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Oranlar (%95 CI)**
Tedavi amaçlı popülasyon – Sağ kalp enfektif endokardit	8/19 (%42,1)	7/16 (%43.8)	-%1.6 (-34.6, 31.3)
Protokol başına popülasyon – Sağ kalp enfektif endokardit	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 daptomisin 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 daptomisin ile tedavi edilen 6 hasta ve vankomisin ile tedavi edilen 1 hastada *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu mevcut olup, tedavi sırasında veya sonrasında artan daptomisin MİK'leri gelişmiştir (Bkz. yukarıdaki "Direnç mekanizmaları" açıklaması). Dirençli ya da tekrarlayarak seyreden *Staphylococcus aureus* enfeksiyonuna bağlı olarak başarısız olan çoğu hastada derin enfeksiyon mevcuttur ve gerekli cerrahi girişimde bulunulmamıştır.

Pediyatrik hastalarda klinik etkililik:
Daptomisinin güvenliliği ve etkililiği, Gram pozitif patojenlerin neden olduğu komplike ve yumuşak deri enfeksiyonuna sahip 1 ila 17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir (Çalışma DAP-PEDS-07-03). Hastalar, aşamalı bir yaklaşımla iyi tanımlanmış yaş gruplarına kaydedilmiş ve aşağıdaki şekilde 14 güne kadar, günde bir kez yaşa bağlı dozlar uygulanmıştır:
Yaş grubu 1 (n=113): 5 mg/kg daptomisin veya karşılaştırıcı tedavi standardı (SOC) ile tedavi edilen 12 ila 17 yaş

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12V76SYak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yaş grubu 2 (n=113): 7 mg/kg daptomisin veya SOC ile tedavi edilen 7 ila 11 yaş
Yaş grubu 3 (n=125): 9 mg/kg daptomisin veya SOC ile tedavi edilen 2 ila 6 yaş
Yaş grubu 4 (n=45): 10 mg/kg daptomisin veya SOC ile tedavi edilen 1 ila <2 yaş
DAP-PEDS-07-03 çalışmasının birincil amacı, tedavinin güvenliliğini değerlendirmektir. İkincil hedefler, SOC ile kıyaslandığında yaşa bağlı intravenöz daptomisin dozlarının etkililiğinin değerlendirilmesini içermektedir. Kilit etkililik son noktası, kör bir tıbbi direktör tarafından tanımlanan, tedavi testindeki (TOC) sponsor tanımlı klinik sonuçtur. Çalışmada, daptomisin alan 256 hasta ve standart tedavi alan 133 hasta olmak üzere toplam 389 hasta tedavi edilmiştir. Tüm popülasyonlarda klinik başarı oranları, daptomisin ve SOC tedavi kolları arasında karşılaştırılabilir niteliktedir ve tedavi amaçlı popülasyondaki birincil etkililik analizini desteklemektedir.

Tablo 5. TOC'de sponsor tanımlı klinik sonucun özeti

Pediyatrik komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonunda klinik başarı			
	Daptomisin n/N (%)	**Karşılaştırıcı n/N (%)**	**% Fark**
Tedavi amaçlı	227/257 (%88,3)	114/132 (% 86,4)	2
Değiştirilmiş tedavi amaçlı	186/210 (%88,6)	92/105 (%87,6)	0,9
Klinik olarak değerlendirilebilir	204/207 (%98.6)	99/99 (%100)	-1.5
Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilir (ME)	164/167 (%98.2)	78/78 (%100)	-1.8

Genel terapötik yanıt oranı da MRSA, MSSA ve *Streptococcus pyogenes* kaynaklı enfeksiyonlar için daptomisin ve SOC tedavi kollarında benzerdir (Bkz. Tablo 6; ME popülasyonu); yanıt oranları, bu yaygın patojenlerde her iki tedavi kolu için >% 94'tür.

Tablo 6. Başlangıçtaki patojen (ME popülasyonu) türüne göre genel terapötik yanıtın özeti:

Patojen	**Pediyatrik komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonunda genel başarı[a] oranı n/N (%)**	
	Daptomisin	**Karşılaştırıcı**
Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)	68/69 (%99)	28/29 (%97)
Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)	63/66 (%96)	34/34 (%100)
Streptococcus pyogenes	17/18 (%94)	5/5 (%100)

[a] Klinik ("Tedavi edilmiş" veya "İyileştirilmiş" Klinik Yanıt) ve mikrobiyolojik ("Eradike" veya "Eradike Olduğu Varsayılan" patojen düzeyinde yanıt) başarıya ulaşan denekler genel terapötik başarı olarak sınıflandırılır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Daptomisinin güvenliliği ve etkililiği, *Staphylococcus aureus* kaynaklı bakteriyemisi olan 1-17 yaş arası pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir (Çalışma DAP-PEDBAC-11-02). Hastalar 2:1 oranında aşağıdaki yaş gruplarına randomize edilmiş ve 42 güne kadar günde bir kez yaşa bağlı dozlar aşağıdaki şekilde verilmiştir:

Yaş grubu 1 (n=21): 7 mg/kg daptomisin veya SOC ile tedavi edilen 12 ila 17 yaş
Yaş grubu 2 (n=28): 9 mg/kg daptomisin veya SOC ile tedavi edilen 7 ila 11 yaş
Yaş grubu 3 (n=32): 12 mg/kg daptomisin veya SOC ile tedavi edilen 1 ila 6 yaş

DAP-PEDBAC-11-02 çalışmasının birincil amacı, intravenöz daptomisinin standart tedavi antibiyotiklerine karşı güvenliliğini değerlendirmektir. İkincil hedefler şunları içermektedir: TOC'de kör hakem değerlendirmesinin klinik yanıtı değerlendirmesine (başarı [tedavi, iyileşme], başarısızlık veya değerlendirilemeyen) dayanan klinik sonuç ve yine TOC'de enfekte edici temel patojenin değerlendirilmesine dayalı mikrobiyolojik yanıt (başarı, başarısızlık veya değerlendirilemeyen).

Çalışmada 55'i daptomisin ve 26'sı standart tedavi alan toplam 81 gönüllü tedavi edilmiştir. Çalışmaya 1 ila <2 yaş arası hiçbir hasta dahil edilmemiştir. Tüm popülasyonlarda, klinik başarı oranları, daptomisin ile standart tedavi kolunda karşılaştırılabilir düzeydedir.

Tablo 7. Kör Hakem Değerlendirmesinin TOC'de tanımladığı klinik sonucun özeti

	Pediyatrik *S. aureus* bakteriyemisinde klinik başarı		
	Daptomisin n/N (%)	**Karşılaştırıcı n/N (%)**	**% Fark**
Değiştirilmiş tedavi amaçlı (MITT)	46/52 (%88,5)	19/24 (%79,2)	9,3
Mikrobiyolojik değiştirilmiş tedavi amaçlı (mMITT)	45/51 (%88.2)	17/22 (%77,3)	11
Klinik olarak değerlendirilebilir (CE)	36/40 (%90)	9/12 (%75)	15

MRSA ve MSSA'nın neden olduğu enfeksiyonlar için daptomisin ve standart tedavi kolları için TOC'deki mikrobiyolojik sonuç Tablo 8'de sunulmaktadır (mMITT popülasyonu).

Tablo 8. MRSA ve MSSA'nın neden olduğu enfeksiyonlar için daptomisin ve standart tedavi kolları için TOC'deki mikrobiyolojik sonuç

Patojen	**Pediyatrik *S. aureus* bakteriyemisinde mikrobiyolojik başarı oranı n/N (%)**	
	Daptomisin	**Karşılaştırıcı**
Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)	43/44 (%97,7)	19/19 (%100)
Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)	6/7 (%85,7)	3/3 (%100)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Daptomisin farmakokinetiği, sağlıklı yetişkin gönüllülerde 14 güne kadar 30 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla tek bir günlük doz olarak uygulanan 4 ila 12 mg/kg dozlarda genellikle doğrusal ve zamandan bağımsızdır. Kararlı durum konsantrasyonlarına üçüncü günlük dozla ulaşılır.

2 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak uygulanan daptomisin ayrıca 4 ila 6 mg/kg'lık onaylanmış terapötik doz aralığında dozla orantılı farmakokinetik sergilemiştir. Karşılaştırılabilir maruz kalma (EAA ve C_{maks}), sağlıklı yetişkin deneklerde 30 dakikalık intravenöz infüzyon veya 2 dakikalık intravenöz enjeksiyon şeklinde daptomisinin uygulanmasını takiben gösterilmiştir.

Emilim:

Hayvan çalışmaları, daptomisinin oral uygulamadan sonra önemli ölçüde emilmediğini göstermiştir.

Dağılım:

Sağlıklı erişkin gönüllülerde daptomisinin kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 0,1 L/kg olarak bulunmuştur ve dozdan bağımsızdır. Sıçanlarda doku dağılımı çalışmaları, tek ve çoklu dozları takiben daptomisinin yalnızca minimal oranda kan-beyin bariyerini ve plasenta bariyerini geçebildiğini ortaya koymuştur.

Daptomisin konsantrasyondan bağımsız olarak insan plazma proteinlerine geri dönüşümlü şekilde bağlanır. Sağlıklı gönüllülerde ve renal yetmezliği olan hastaların da dahil olduğu gönüllülerde tedavi sırasında 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 indüklemediğini ortaya koymuştur. Daptomisinin sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçların metabolizmasını indüklemesi ya da inhibe etmesi olası değildir.

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

Eliminasyon:

Daptomisin, büyük oranda böbrekler yoluyla atılır. İnsanlarda probenesid ve daptomisinin eş zamanlı uygulamasının daptomisin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bu da daptomisinin aktif tübüler sekresyonunun minimum olduğunu veya hiç olmadığını düşündürür.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Talep Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İntravenöz uygulamayı takiben, daptomisinin plazma klirensi yaklaşık 7-9 mL/saat/kg, renal klirensi ise 4-7 mL/saat/kg'dır.

Radyoaktif işaretli daptomisin kullanılarak yapılan bir kütlesel denge çalışmasında, uygulanan dozun %78'i (toplam radyoaktivite esas alınarak) idrardan geri kazanılmıştır. İdrarla değişmeden atılan kısmı ise dozun yaklaşık %50'si oranında olmuştur. Uygulanan radyoaktif dozun 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.

2 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak uygulanan daptomisin, 4 ila 6 mg/kg arasındaki onaylanmış terapötik doz aralığındaki gibi doz orantılı farmakokinetik de sergilemiştir. Daptomisinin 30 dakikalık intravenöz infüzyon veya 2 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmasının ardından sağlıklı yetişkin deneklerde karşılaştırılabilir maruziyet (EAA ve C_{maks}) gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar:
30 dakikalık periyotta 4 mg/kg'lık intravenöz daptomisin dozunun uygulanmasını takiben, sağlıklı genç gönüllülere (18 ila 30 yaş arası) kıyasla yaşlılarda, ortalama toplam daptomisin klirensi yaklaşık %35 daha düşük ve ortalama EAA yaklaşık %58 daha yüksek olmuştur. C_{maks} değerinde farklılık görülmemiştir. Belirtilen farklılıklar büyük olasılıkla geriyatrik popülasyonda gözlemlenen böbrek fonksiyonundaki normal azalmadan kaynaklanmaktadır.

Yalnızca yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu değerlendirilmeli ve ciddi böbrek yetmezliği kanıtı varsa doz azaltılmalıdır.

Çocuklar ve ergenler (1 ila 17 yaş arası):
Daptomisinin farmakokinetiği pediyatrik gönüllülerde, 3 tek-doz farmakokinetik çalışmada değerlendirilmiştir. 4 mg/kg'lık tek bir daptomisin dozunu takiben, daptomisinin adolesanlardaki farmakokinetiği Gram-pozitif enfeksiyonları olan 12 ila 17 yaş arası yetişkinlerdekine benzerlik göstermiştir.

4 mg/kg'lık tek bir daptomisin dozunu takiben, Gram pozitif enfeksiyonu olan 7-11 yaş arası çocuklarda toplam daptomisin klirensi ergenlere göre daha yüksekken, eliminasyon yarılanma ömrü daha kısadır.

4, 8 veya 10 mg/kg'lık tek bir daptomisin dozunu takiben, 2-6 yaş arası çocuklarda daptomisinin toplam klirensi ve eliminasyon yarılanma ömrü farklı dozlarda benzerdir. Ergenlerle karşılaştırıldığında toplam klirens daha yüksektir ve eliminasyon yarı ömrü daha kısadır.

6 mg/kg'lık tek bir daptomisin dozunu takiben, 13-24 aylık çocuklarda daptomisinin klirensi ve eliminasyon yarılanma ömrü, 4-10 mg/kg'lık tek doz alan 2-6 yaş arası çocuklardakine benzerdir. Bu çalışmalar, pediatrik hastalarda tüm dozlarda maruz kalmanın (EAA) benzer

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

dozlarda yetişkinlerdeki maruz kalmadan genellikle daha düşük olduğunu göstermektedir.

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (kDYDE) olan pediyatrik hastalar

Gram pozitif patojenlerin neden olduğu kDYDE olan pediyatrik hastalarda (1 ila 17 yaş dahil) daptomisinin güvenliliğini, etkililiğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için bir Faz 4 çalışması (DAP-PEDS-07-03) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalardaki daptomisin farmakokinetiği aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Bkz. Tablo 9). Çoklu dozların uygulanmasını takiben, vücut ağırlığına ve yaşa göre doz ayarlamasından sonra daptomisin maruziyeti farklı yaş gruplarında benzerdir. Bu dozlarla elde edilen plazma maruziyetleri, yetişkin kDYDE çalışmasında elde edilenlerle tutarlıdır (yetişkinlerde günde bir kez 4 mg/kg takiben).

Tablo 9. DAP-PEDS-07-03 Çalışmasında Pediatrik kDYDE Hastalarında (1-17 Yaş) Daptomisin Farmakokinetiğinin Ortalaması (Standart Sapma)

Yaş aralığı	12-17 yaş arası (N=6)	7-11 yaş arası (N=2)[a]	2-6 yaş arası (N=7)	1-<2 yaş arası (N=30)[b]
Doz infüzyon süresi	5 mg/kg 30 dakika	7 mg/kg 30 dakika	9 mg/kg 60 dakika	10 mg/kg 60 dakika
$EAA_{0\text{-}24sa}$ (mcg*sa/mL)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{maks} (mcg/mL)	62,4 (10,4)	64,9 (74,4)	81,9 (21,6)	79,2
Görünür $t_{1/2}$ (saat)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
KL/ağırlık (mL/sa/kg)	13,3 (2,9)	16	21,4 (5)	21,5

Kompartmantal olmayan analiz ile tahmin edilen farmakokinetik parametre değerleri

[a] Farmakokinetik analizi mümkün kılmak için sağlanan farmakokinetik örnekler bu yaş grubunda sadece iki hastadan bildirilen bireysel değerlerdir; EAA, görünür $t_{1/2}$ ve KL/ağırlık, iki hastadan yalnızca biri için belirlenebilir.

[b] Havuzlanmış farmakokinetik profil üzerinde, her bir zaman noktasında denekler arasında ortalama konsantrasyonlar ile gerçekleştirilen farmakokinetik analiz

S. aureus kaynaklı bakteriyemisi olan pediyatrik hastalar

S. aureus kaynaklı bakteriyemisi olan pediyatrik hastalarda (1 ila 17 yaş dahil) daptomisinin güvenliliğini, etkililiğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için bir Faz 4 çalışması (DAP-PEDBAC-11-02) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yatarak tedavi gören hastalardaki daptomisin farmakokinetiği aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Bkz. Tablo 10). Çoklu doz uygulamasının ardından, daptomisin maruziyeti, vücut ağırlığı ve yaşa bağlı olarak doz ayarlamasından sonra farklı yaş gruplarında benzer olmuştur. Bu dozlarla elde edilen plazma maruziyetleri, *S. aureus* kaynaklı bakteriyemisi olan yetişkin çalışmasında elde edilenlerle tutarlıdır (yetişkinlerde günde bir kez 6 mg/kg'ı takiben).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 10. DAP-PEDBAC-11-02 Çalışmasında *S. aureus* Kaynaklı Bakteriyemisi olan Pediatrik Hastalarda (1-17 Yaş) Daptomisin Farmakokinetiğinin Ortalaması (Standart Sapma)

Yaş aralığı	12-17 yaş arası (N=13)	7-11 yaş arası (N=19)	1-6 yaş arası (N=19)*
Doz infüzyon süresi	7 mg/kg 30 dakika	9 mg/kg 30 dakika	12 mg/kg 60 dakika
$EAA_{0\text{-}24sa}$ (mcg.sa/mL)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{maks} (mcg/mL)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Görünür $t_{1/2}$ (saat)	7,5 (2,3)	6 (0,8)	5,1 (0,6)
KL/ağırlık (mL/sa/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Çalışmadaki farmakokinetik parametre değerleri bireysel hastalardan seyrek olarak toplanan farmakokinetik numunelerle model tabanlı bir yaklaşım kullanılarak tahmin edilmiştir.

*Çalışmaya 1 ila <2 yaş arası hiçbir hasta kaydedilmediğinden, ortalama (Standart Sapma) 2-6 yaş arası hastalar için hesaplanmıştır. Popülasyon farmakokinetik modeli kullanan simülasyon, günlük 12 mg/kg uygulanan 1 ila <2 yaşındaki pediyatrik hastalarda daptomisinin EAA_{ss}'sinin (kararlı durumda konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan) günlük 6 mg/kg alan yetişkin hastalardaki ile benzer olabileceğini göstermiştir.

Obezite:
EAA ile ölçülen obez olmayan kişilere göre sistemik daptomisin maruziyeti, orta derecede obez (Vücut Kitle İndeksi 25-40 kg/m^2) gönüllülerde yaklaşık %28 daha yüksek, aşırı düzeyde obez (Vücut Kitle İndeksi> 40 kg/m^2) gönüllülerde %42 daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, yalnızca obeziteye bağlı olarak herhangi bir doz ayarlamasına gerek olmadığı düşünülmektedir.

Cinsiyet:
Daptomisin farmakokinetiğinde cinsiyetle ilgili olarak klinik açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Irk:
Beyaz gönüllülere göre siyahi veya Japon deneklerde daptomisin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı hiçbir fark 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 klirensi) azaldıkça toplam daptomisin klirensi (KL) 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 belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bu temelde, HD veya CAPD yaptıran hastaların tedavi edilen enfeksiyon tipi için önerilen dozda her 48 saatte bir kez daptomisin alması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda daptomisin için doz rejimi oluşturulmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Daptomisinin farmakokinetiği, tek bir 4 mg/kg dozu takiben cinsiyet, yaş ve ağırlık açısından eşleşen sağlıklı gönüllülere kıyasla orta şiddette karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde (Child-Pugh Sınıf B) değişmemiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda daptomisin uygulanırken doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) ise daptomisinin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik açıdan ilgili sürelere sahip çalışmalarda daptomisin uygulaması sıçan ve köpekte iskelet kasında minimum ila hafif dejeneratif/rejeneratif değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. İskelet kasındaki mikroskobik değişiklikler minimum (miyoliflerin yaklaşık %0,05'i etkilenir) olup, daha yüksek dozlarda bunlara CPK'da artışlar eşlik etmiştir. Fibrozis veya rabdomiyoliz gözlenmemiştir. Çalışma süresine bağlı olarak mikroskobik 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, jüvenil köpekler iskelet miyopatisine kıyasla periferik sinir lezyonlarına daha duyarlı görünmektedir. Jüvenil köpeklerde iskelet kası toksisitesi ile ilişkili olandan daha düşük dozlarda periferik ve spinal sinir lezyonları gelişmiştir.

Yenidoğan köpeklerde, daptomisin 50 mg/kg/gün'den yüksek dozlarda vücut ağırlığında azalma ve genel vücut durumunda kötüleşme ile sonuçlanan seğirme, kol ve bacaklarda kas sertliği ve ekstremitelerin kullanımında bozulma gibi klinik belirtilere neden olmuş ve bu doz gruplarında tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir. Daha düşük doz seviyelerinde (25 mg/kg/gün), vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir etki olmaksızın, hafif ve geri dönüşümlü klinik seğirme belirtileri ve kas sertliği insidansı gözlenmiştir. Herhangi bir doz seviyesinde periferik ve merkezi sinir sistemi dokusunda veya iskelet kasında histopatolojik bir korelasyon yoktur ve bu nedenle olumsuz klinik işaretlerin mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi testi fertilite, 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 (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

DAPTOPOL, dekstroz (glukoz) içeren seyrelticilerle geçimsizlik gösterir.
DAPTOPOL'ün diğer I.V. maddelerle geçimliliğine dair sınırlı veriler mevcut olduğu için, aşağıdaki "Geçimli intravenöz çözeltiler ve diğer tıbbi ürünler" bölümünde listelenmiş olan dokuz ilaç dışında aynı I.V. hat üzerinden DAPTOPOL ile eş zamanlı olarak infüzyon yoluyla katkı maddeleri ya da diğer ilaçlar eklenmemelidir.

Geçimli intravenöz çözeltiler ve diğer tıbbi ürünler:
DAPTOPOL %0,9 sodyum klorür ve laktatlı ringer enjeksiyonu ile geçimlidir.
Aşağıdakilerin farklı infüzyon torbalarından aynı I.V. hattı yoluyla DAPTOPOL ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda geçimli olduğu gösterilmiştir: Aztreonam, seftazidime, seftriaksone, gentamisin, flukonazol, levofloksasin, dopamin, heparin ve lidokain.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.3. Raf ömrü
24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Orijinal ambalajları buzdolabında (2-8°C) saklayınız; aşırı ısıdan kaçınınız. Dondurmayınız.

7 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında 12 saat,

7 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 2°C - 8°C'de 48 saat,

7 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 50 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile karıştırılarak 25°C altındaki oda sıcaklığında 12 saat,

7 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 50 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile karıştırılarak 2°C - 8°C'de 24 saat,

7 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 50 mL laktatlı ringer çözeltisi ile karıştırılarak 25°C altındaki oda sıcaklığında 12 saat,

7 mL % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldıktan sonra 50 mL laktatlı ringer çözeltisi ile karıştırılarak 2°C - 8°C'de 24 saat stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
DAPTOPOL, steril, liyofilize toz halinde 350 mg daptomisin içeren tek kullanımlık flakon olarak sunulmaktadır.

Kutuda, 20 mm, gri renkli, bromobütil, tek çentikli tıpa ile kapatılmış ve 20 mm, şeffaf, alüminyum flip-off kapak ile sızdırmazlığı sağlanmış 15 R, tip I, renksiz, cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

DAPTOPOL flakonları tek kullanımlıktır. Flakonda kalan kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Uygulama ile ilgili talimatlar
DAPTOPOL yetişkinlerde 30 dakikalık bir süre içerisinde infüzyon olarak ya da 2 dakikalık bir süre içerisinde enjeksiyon olarak intravenöz yolla uygulanabilir. Daptomisin pediyatrik hastalara 2 dakikalık enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır. 7 ila 17 yaşındaki pediyatrik hastalar, 30 dakikalık bir süre içerisinde infüzyon olarak daptomisin almalıdır. 9-12 mg/kg doz alan 7 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda, daptomisin 60 dakikalık bir süre içerisinde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması aşağıda detaylandırıldığı üzere ilave bir seyreltme basamağını gerektirir.

30 ya da 60 dakikalık intravenöz infüzyon olarak verilen DAPTOPOL
Liyofilize ürünün çözülmesi yaklaşık 15 dakika sürmektedir. Tamamen sulandırılmış ürün berrak görünmelidir ancak flakonun kenarında birkaç küçük kabarcık veya köpük olabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5653k0akTUQ3NRM0FYS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

DAPTOPOL'ü intravenöz infüzyona hazırlamak için lütfen aşağıdaki talimatlara uyunuz:

Liyofilize DAPTOPOL'ü sulandırmak veya seyreltmek için baştan sona aseptik teknik kullanılmalıdır.

Sulandırmak için:

1. Kauçuk tıpanın merkezini açığa çıkarmak üzere DAPTOPOL flakonundan flip-off geçmeli kapak çıkarılır. Kauçuk tıpanın üst kısmı alkollü bir bez veya başka bir antiseptik çözelti ile silinir ve kurumaya bırakılır. Temizledikten sonra lastik tıpaya dokunulmamalı veya başka bir yüzeye temas etmesine izin verilmemelidir.
2. Uygun hacimde %0,9 sodyum klorür (350 mg'lık flakon için 7 mL ya da 500 mg'lık flakon için 10 mL) DAPTOPOL flakonuna kauçuk tıpanın merkezinden, aktarım iğnesi flakonun duvarına doğru tutularak yavaşça aktarılır.
3. Flakon yavaşça döndürülerek DAPTOPOL tozunun tüm ün ıslandığından emin olunur ve ıslak ürün 10 dakika beklemeye bırakılır.
4. Flakon içeriği tamamen sulandırılmış bir çözelti elde etmek üzere gerektiğinde birkaç dakika boyunca nazikçe döndürülür ya da yuvarlanır. Ürünün köpürmesini önlemek için kuvvetli sallamadan/çalkalamadan kaçınılmalıdır.
5. Sulandırılan çözelti, ürünün varlığından emin olmak için dikkatlice kontrol edilmeli ve kullanımdan önce partiküllerin bulunmadığına dair görsel olarak incelenmelidir. DAPTOPOL'ün sulandırılmış çözeltileri açık sarıdan açık kahverengiye kadar değişen renk yelpazesine sahiptir.
6. Sulandırılarak hazırlanmış DAPTOPOL aseptik teknik kullanılarak, %0,9 sodyum klorür (tipik hacim 50 mL) ile bir kez daha seyreltilir.

Seyreltmek için:

1. Uygun miktarda sulandırılmış sıvı (50 mg daptomisin/mL) yavaşça enjektöre çekilir.
2. Fazla hava, büyük baloncuklar ve fazla çözelti istenilen dozu elde etmek için dışarı atılır.
3. Gereken sulandırılmış doz, 50 mL sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) içine aktarılır.
4. Sulandırılmış ve seyreltilmiş çözelti daha sonra, bölüm 4.2'de belirtildiği gibi 30 veya 60 dakikalık bir süre boyunca intravenöz olarak infüze edilmelidir.
5. 2 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak verilen DAPTOPOL (sadece yetişkinlerde)
6. DAPTOPOL intravenöz enjeksiyon uygulamasında sulandırmak için su kullanılmamalıdır. DAPTOPOL sadece 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür ile sulandırılmalıdır.

2 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak verilen DAPTOPOL (sadece yetişkinlerde)
DAPTOPOL intravenöz enjeksiyon uygulamasında sulandırmak için su kullanılmamalıdır. DAPTOPOL sadece 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür ile sulandırılmalıdır.

Liyofilize ürünün çözülmesi yaklaşık 15 dakika sürmektedir. Tamamen sulandırılmış ürün berrak görünmelidir ancak flakonun kenarında birkaç küçük kabarcık veya köpük olabilir.

DAPTOPOL'ü intravenöz infüzyona hazırlamak için lütfen aşağıdaki talimatlara uyunuz:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Liyofilize DAPTOPOL'ü sulandırmak veya seyreltmek için baştan sona aseptik teknik kullanılmalıdır.

1. Kauçuk tıpanın merkezini açığa çıkarmak üzere DAPTOPOL flakonundan flip-off geçmeli kapak çıkarılır. Kauçuk tıpanın üst kısmı alkollü bir bez veya başka bir antiseptik çözeltiyle silinir ve kurumaya bırakılır. Temizledikten sonra lastik tıpaya dokunulmamalı veya başka bir yüzeye temas etmesine izin verilmemelidir.
2. Uygun hacimde %0,9 sodyum klorür (350 mg'lık flakon için 7 mL ya da 500 mg'lık flakon için 10 mL) DAPTOPOL flakonuna kauçuk tıpanın merkezinden, aktarım iğnesi flakonun duvarına doğru tutularak yavaşça aktarılır.
3. Flakon yavaşça döndürülerek DAPTOPOL tozunun tümünün ıslandığından emin olunur ve ıslak ürün 10 dakika beklemeye bırakılır.
4. Flakon içeriği tamamen sulandırılmış bir çözelti elde etmek üzere gerektiğinde birkaç dakika boyunca nazikçe döndürülür ya da yuvarlanır. Ürünün köpürmesini önlemek için kuvvetli sallamadan/çalkalamadan kaçınılmalıdır.
5. Sulandırılan çözelti, ürünün varlığından emin olmak için dikkatlice kontrol edilmeli ve kullanımdan önce partiküllerin bulunmadığına dair görsel olarak incelenmelidir. DAPTOPOL'ün sulandırılmış çözeltileri açık sarıdan açık kahverengiye kadar değişen renk yelpazesine sahiptir.
6. Sulandırılarak hazırlanmış DAPTOPOL (50 mg daptomisin/mL) flakondan yavaşça çekilir ve iğne intravenöz infüzyon için değiştirilir.
7. Fazla hava, büyük baloncuklar ve fazla solüsyon istenilen dozu elde etmek için dışarı atılır.
8. Sulandırılmış çözelti daha sonra, bölüm 4.2'de belirtildiği gibi 2 dakikalık bir süre boyunca intravenöz olarak yavaşça enjekte edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Vakıflar OSB Mahallesi
Sanayi Caddesi No:22/1
Ergene/ TEKİRDAĞ
Tel : 0282 675 14 04
Faks : 0282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2025/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1UQ3NRM0FyS3k0YnUyZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys