



# 救必辛注射劑

## Cubicin Injection

衛署藥輸字 第 024565 號

限由醫師使用

版本日期 2024-08-09

### 1 性狀

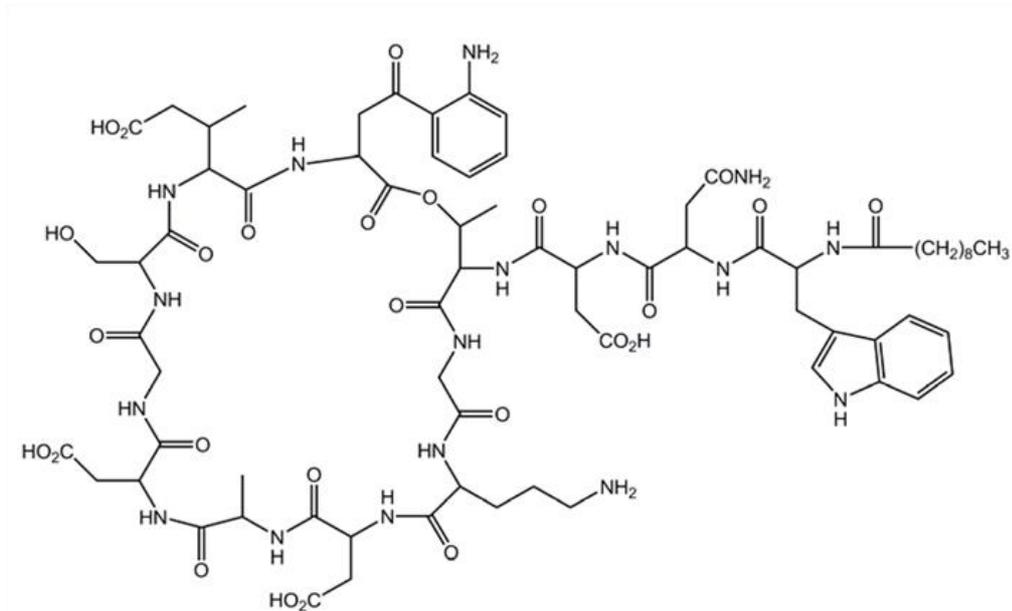
#### 1.1 有效成分及含量

Cubicin主成份為daptomycin，為Streptomyces roseoporus發酵產生之cyclic lipopeptide類抗生素衍生物。

化學名：

N-decanoyl-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-threo-3-methyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine ε1-lactone.

結構式：



分子式：C<sub>72</sub>H<sub>101</sub>N<sub>17</sub>O<sub>26</sub>

分子量：1620.67

#### 1.2 賦形劑

氫氧化鈉 (Sodium hydroxide)

#### 1.3 劑型

凍晶注射劑

#### 1.4 藥品外觀

Cubicin每小瓶含有Daptomycin 500 mg無菌、不含防腐劑、淡黃色到淺棕色的塊狀凍晶。以0.9%氯化鈉注射用水混合後以靜脈注射方式使用[參見調製方式(3.2)]。Cubicin之賦形劑只有氫氧化鈉，主要是用於調整pH值。Cubicin剛調配好的溶液顏色為淡黃色到淺棕色。

## 2 適應症

2.1 治療成人及兒童 (1至17歲) 病人因下列感受性革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚和皮膚組織感染 (cSSSI) : Staphylococcus aureus (包括methicillin-resistant isolates), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis 與 Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)

2.2 治療成人病人因Staphylococcus aureus引起之血液感染 (菌血症) , 包括由具methicillin感受性及抗藥性菌株造成之右側感染性心內膜炎。

2.3 治療兒童 (1至17歲) 病人因Staphylococcus aureus引起之血液感染 (菌血症)病人。

### 2.4 使用限制

Daptomycin未顯示可用於治療肺炎。

Cubicin未顯示可用於治療S. aureus 引起之左側感染性心內膜炎。Cubicin用於治療S. aureus引起血液感染症之臨床試驗中有包含少數左側感染性心內膜炎病人，資料顯示結果不佳[參見臨床試驗資料(12)]。Daptomycin尚未於裝有人工瓣膜之心內膜炎病人進行研究。

對於年齡小於1歲的兒童病人的神經系統和/或肌肉系統具有潛在影響：避免用於年齡小於1歲的兒童病人，因於新生犬注射給予Cubicin時，發現對肌肉、神經肌肉、和/或神經系統(周邊和/或中樞神經)具有潛在影響[參見警語及注意事項(5.1.7)、臨床前安全性資料(10.3)]。

### 2.5 使用

為了分離和確認致病菌和確定對Cubicin的敏感性，首先需獲得適當的檢體，以進行微生物試驗。

為了降低細菌產生藥物的抗藥性和維持Cubicin及其他抗生素的有效性，Cubicin只可用於治療或預防已證實或強烈懷疑是敏感性細菌感染。

當取得培養和敏感性測試結果時，應考慮調整抗生素的治療。當缺乏這些資料時，當地的流行病學和敏感性資訊，可提供經驗用藥之參考。在等待檢驗結果時可能需採用經驗性療法。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

#### 3.1.1 用法用量之重要操作說明

成人：

在為成人病人施予調配後之Cubicin (濃度為50 mg/ml) 時，可進行2分鐘靜脈注射或30分鐘靜脈輸注 [參見用法用量(3.1.2, 3.1.4, 3.1.7)]。

兒童病人 (1至17歲)：

不同於成人病人，在為兒童病人施打Cubicin時，不得進行2分鐘注射。

- 7至17歲兒童病人：透過30分鐘靜脈輸注施予Cubicin [參見用法用量(3.1.3, 3.1.5, 3.2)]。
- 1至6歲兒童病人：透過60分鐘靜脈輸注施予Cubicin [參見用法用量(3.1.3, 3.1.5, 3.1.7)]。

#### 3.1.2 cSSSI成人病人之劑量

成人病人為每24小時給予4 mg/kg，連續治療7-14天；Cubicin以0.9%氯化鈉靜脈注射液溶解後靜脈給藥。

#### 3.1.3 cSSSI兒童病人 (1至17歲) 之劑量

依兒童病人之年齡，對照表一之建議用法用量給予Cubicin。每24小時給予一次含有

Cubicin的0.9%氯化鈉注射液，最長持續14天。

表一：cSSSI兒童病人（1至17歲）之Cubicin建議劑量

年齡範圍	建議用法用量*	治療時間長度
12至17歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為5 mg/kg	最長持續14天
7至11歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為7 mg/kg	
2至6歲	每24小時輸注60分鐘，劑量為9 mg/kg	
1至小於2歲	每24小時輸注60分鐘，劑量為10 mg/kg	

\*腎功能正常之兒童病人（1至17歲）的建議用法用量。尚未建立腎功能不全之兒童病人的劑量調整。

### 3.1.4 成人病人因Staphylococcus aureus引起之血液感染(菌血症)，包括由具methicillin感受性及抗藥性菌株造成之右側感染性心內膜炎之劑量

成人病人投予劑量為每24小時給予6 mg/kg，連續治療2-6週；以0.9%氯化鈉靜脈注射液溶解後靜脈給藥。Cubicin使用超過28天的安全性資料有限。在第三期臨床試驗中，共有14位病人使用超過28天。

### 3.1.5 兒童（1至17歲）病人因Staphylococcus aureus引起之血液感染（菌血症）之劑量

依兒童病人之年齡，對照表二之建議用法用量給予Cubicin。每24小時給予一次含有Cubicin的0.9%氯化鈉注射液，最長持續42天。

表二：Staphylococcus aureus引起血液感染之兒童（1至17歲）病人之Cubicin建議劑量

年齡範圍	建議用法用量*	治療時間長度
12至17歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為7 mg/kg	最長持續42天
7至11歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為9 mg/kg	
1至6歲	每24小時輸注60分鐘，劑量為12 mg/kg	

\*腎功能正常之兒童病人（1至17歲）的建議用法用量。尚未建立腎功能不全之兒童病人的劑量調整。

## 3.2 調製方式

### 3.2.1 準備及調配Cubicin

Cubicin為單一使用小瓶，每小瓶包含 daptomycin 500 mg凍晶乾燥粉末。Cubicin小瓶需以0.9%氯化鈉注射液調配，並依下列無菌操作方式配製成50 mg/mL：

1. 配製藥液時或之後，請避免劇烈震動或搖晃藥瓶，以減少泡沫形成。
  2. 請打開Cubicin藥瓶之聚丙烯易開蓋，露出橡皮塞中央部位。
  3. 用酒精棉籤或其他消毒溶液擦拭橡皮塞的頂部，並待其乾燥。清潔後，請勿碰觸橡膠塞或讓其碰觸到任何其他東西。
  4. 緩慢將10 mL之0.9%氯化鈉注射液自橡皮塞中央注入Cubicin藥瓶中，並將注射針頭對準瓶壁。建議使用21號或更小直徑之斜面針頭或免針設備。
  5. 輕輕轉動Cubicin藥瓶，確定完全浸濕Cubicin粉末。
- (1)靜置浸濕之內容物10分鐘。

(2)若有需要，輕輕轉動或旋轉藥瓶內容物數分鐘，充分混勻藥液。

### 3.2.2 給藥指引

注射藥品在投予前應以目視檢查是否有微粒物質。

使用21號或更小直徑之斜面針頭緩慢移出調製的藥液(50 mg daptomycin /mL)。依下列方式以靜脈注射或輸注藥液予病人：

#### 成人

##### 2分鐘靜脈注射

- 僅限於成人病人給予2分鐘靜脈(IV)注射：給予適當體積之調配後Cubicin (濃度為50 mg/mL)。

##### 30分鐘靜脈輸注

- 成人病人接受30分鐘靜脈(IV)輸注：應利用無菌技術，將調配後Cubicin (濃度為50 mg/mL) 進一步稀釋至含有0.9%氯化鈉注射液之50毫升靜脈輸液袋中。

#### 兒童病人 (1至17歲)

##### 30或60分鐘靜脈輸注

- 不同於成人病人，為兒童病人施打Cubicin時，不得進行2分鐘注射[參見用法用量(3.1)]。
- 為1至6歲兒童病人施予60分鐘靜脈輸注時：應利用無菌技術，將調配後Cubicin (濃度為50 mg/mL) 進一步稀釋至含有0.9%氯化鈉注射液之25 mL靜脈輸液袋中。在60分鐘輸液期間的輸液速率，應維持於0.42 mL/分鐘。
- 為7至17歲兒童病人施予30分鐘靜脈輸注時：應利用無菌技術，將調配後Cubicin (濃度為50 mg/mL) 進一步稀釋至含有0.9%氯化鈉注射液之50 mL靜脈輸液袋中。在30分鐘輸注期間的輸液速率，應維持於1.67 mL/分鐘。

本品不含防腐劑或抑菌劑，需以無菌技術備製最終靜脈注射溶液。Cubicin調製和稀釋溶液請勿超出下述的使用中儲存條件。請丟棄Cubicin未使用的部分。

#### Cubicin與相容之靜脈稀釋液調配後的使用中儲存條件

安定性試驗顯示調配完成的注射液於小瓶中，室溫可保存12小時，在2-8°C(36 to 46°F)可儲存48小時。

稀釋溶液在注射袋中，室溫可保存12小時，或在冷藏下可保存48小時。兩者合併的儲存時間(小瓶中的濃縮液及注射袋中的稀釋液)，於室溫保存不可超過12小時；冷藏時不可超過48小時。

### 3.2.3 供調製及稀釋之相容靜脈注射溶液

Cubicin與0.9%氯化鈉注射液相容。

調配後Cubicin只能以0.9%氯化鈉注射液稀釋。

### 3.2.4 不相容的靜脈注射溶液

Cubicin與含葡萄糖稀釋液不相容。

Cubicin不應與ReadyMED®橡膠輸注幫浦相連接使用。根據由Cubicin溶液存放於ReadyMED®橡膠輸注幫浦之安定性試驗，發現一不純物(2-mercaptobenzothiazole)會從該幫浦系統溶濾至Cubicin溶液中。

由於Cubicin與其他靜脈注射溶液的相容性數據有限，因此不應將添加物及其他藥物加入Cubicin的單次使用小瓶或輸注袋中，或以相同的靜脈注射管與Cubicin同時注射。若使用相同的靜脈注射管連續注射不同的藥物，在注射Cubicin前後，需以可相容的靜脈注射溶液沖

洗該靜脈注射管。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 3.3.1 腎功能不全病人

##### 成年病人

肌酸酐清除率大於或等於30 mL/min的成人病人不需要調整劑量。當成人病人的肌酸酐清除率<30 mL/min時，包括病人接受血液透析或持續的腹膜透析 (CAPD)，建議劑量每48小時投予 4 mg/kg (皮膚和皮膚組織的複雜性感染，cSSSI) 或每48小時投與 6 mg/kg (S. aureus引起之血液感染(菌血症))，如表三所列。Daptomycin應儘可能於血液透析後投予 [參見警語及注意事項(5.1.2, 5.1.10)、特殊族群注意事項(6.7)、藥物動力學特性(11)]。

表三：腎功能不全成人之Cubicin建議劑量

肌酸酐清除率	給藥劑量調整	
	cSSSI	S. aureus 引起之血液感染
≥ 30 mL/min	每24小時一次4 mg/kg	每24小時一次6 mg/kg
< 30 mL/min, 包括血液透析及腹膜透析	每48小時一次4 mg/kg*	每48小時一次6 mg/kg*

\* Cubicin應儘可能於血液透析後之當日投予

##### 兒科病人：

尚未建立腎功能不全之兒科病人適用的Cubicin劑量方案。

#### 4 禁忌

Cubicin禁止使用於對daptomycin有過敏反應的病人 [參見警語及注意事項(5.1.7)]。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

###### 5.1.1 過敏性反應

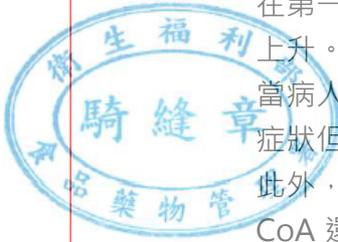
已有報告顯示使用抗生素 (包含Cubicin) 可能會發生過敏性反應，且可能會影響生命。若對daptomycin產生過敏反應時，應立即停止給藥且採取適當的治療 [參見上市後經驗(8.3)]。

###### 5.1.2 肌病和橫紋肌溶解症

有報告指出使用Cubicin出現肌病，其定義為肌肉疼痛或肌無力，且伴隨著血清肌酸磷酸酶值(CPK)上升超過正常值上限(ULN)的10倍；也有出現橫紋肌溶解症伴隨著有/無急性腎衰竭的報告 [參見上市後經驗(8.3)]。

病人接受Cubicin治療時需監測肌肉疼痛和無力，特別是遠端肢體。服用Cubicin的病人需每星期監測CPK值，對於先前接受過或目前合併使用HMG-CoA 還原酶抑制劑之病人及使用Cubicin治療期間血清肌酸磷酸酶值上升者，監測應更頻繁。

腎功能不全之成年病人，應較每週一次更頻繁的監測腎功能及CPK值 [參見特殊族群注意事項(6.7)、藥物動力學(11)]。



在第一期和第二期成人臨床試驗中，當Cubicin給藥頻次超過一天一次時，較常發生CPK值上升。因此，Cubicin給藥頻次一天不應多於一次。

當病人出現無法解釋的肌病病徵和症狀伴隨CPK升高  $> 1000 \text{ U/L}$  ( $\sim 5 \times \text{ULN}$ )，以及病人無症狀但CPK明顯增加  $> 2000 \text{ U/L}$  ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ )時，需停止給予Cubicin。

此外，當病人接受Cubicin時可考慮暫時停止給予會產生橫紋肌溶解的藥物，如HMG-CoA 還原酶抑制劑[參見交互作用(7)]。

### 5.1.3 嗜伊紅性白血球肺炎

曾有病人接受Cubicin治療後出現嗜伊紅性白血球肺炎[參見上市後經驗(8.3)]。Cubicin相關聯之報告案例中，病人有發燒、缺氧性呼吸功能不全之呼吸困難、瀰漫性肺浸潤或組織化肺炎 (organizing pneumonia)的現象。一般而言，嗜伊紅性白血球肺炎發生在病人使用Cubicin 2-4週後，且在停用Cubicin及開始類固醇治療後改善。曾有再次使用而復發嗜伊紅性白血球肺炎之報告。接受Cubicin治療之病人若有出現這些症狀，應立即接受醫療評估，並馬上停用Cubicin，全身性類固醇治療是被建議的。

### 5.1.4 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)

Cubicin的上市後經驗中DRESS曾被通報 [見上市後經驗(8.3)]。接受Cubicin治療的病人發生皮疹、發燒、週邊嗜伊紅血症和系統性器官 (例如：肝、腎、肺) 損傷時，應接受醫學評估。如果懷疑是DRESS，請立即停用Cubicin並進行適當的治療。

### 5.1.5 腎小管間質性腎炎(Tubulointerstitial Nephritis, TIN)

Cubicin的上市後經驗中TIN曾被通報 [見上市後經驗(8.3)]。接受Cubicin治療的病人發生新的腎損傷或惡化時，應接受醫學評估。如果懷疑是TIN，請立即停用Cubicin並進行適當的治療。

### 5.1.6 周圍神經病變

上市後Cubicin藥品使用經驗中，有周圍神經病變發生的案例被報導 [參見上市後經驗(8.3)]。因此，在使用Cubicin時，應注意周圍神經病變相關的徵兆與症狀。監控神經病變並考慮停藥。

### 5.1.7 對於年齡小於12個月病人的神經系統和/或肌肉系統具有潛在影響

避免用於年齡小於12個月的病人，因在狗的新生兒靜脈注射給予Cubicin時，發現對肌肉、神經肌肉、和/或神經系統(周邊和/或中樞神經)具有潛在風險 [參見臨床前安全性資料(10.3)]。

### 5.1.8 Clostridioides difficile相關之腹瀉

Clostridioides difficile引起的腹瀉(CDAD)在幾乎所有抗生素的使用都有報告發生，包括Cubicin，其嚴重程度可能由輕度腹瀉到致命性結腸炎[參見上市後經驗(8.3)]。使用抗生素製劑治療會改變大腸的正常菌叢，而造成C. difficile的過度生長。

C. difficile會產生毒素A與B，這是造成CDAD的原因。會產生高量毒素的C. difficile菌種會增加罹病率與死亡率，由於這些感染有可能會對抗生素治療無效而需要進行結腸切除。當病人使用抗生素後，如出現腹瀉症狀，應考量是否為CDAD。由於曾有報告指出病人在使用抗生素後超過2個月才發生CDAD，應詢問詳細的用藥史。

若懷疑或確認為CDAD，治療C. difficile以外的抗生素可能需要停藥。應依臨床需要進行適

當的液體及電解質管理、蛋白質補充、針對C. difficile的抗生素治療，以及評估是否須手術等。

#### 5.1.9 金黃色葡萄球菌的持續性感染或復發之菌血症及心內膜炎

如果病人對於金黃色葡萄球菌(S. aureus)有持續性感染等或復發的菌血症及心內膜炎現象或臨床反應不佳，應該重新進行血液培養。如果確認為S. aureus感染，則對此分離株必須以標準操作程序執行MIC敏感性測試試驗，同時診斷評估也必須排除隱蔽病灶的感染

(sequestered foci of infection)。給予適當的手術治療(例如：創傷切開法、移除人工器材、瓣膜置換手術)和/或改變抗生素的治療。

治療因持續性感染等或復發的菌血症及心內膜炎，可能是由於daptomycin敏感性減少而導致治療失敗 (MIC上升) [參見臨床試驗資料(12)]。

#### 5.1.10 中度腎功能不全的病人療效降低

關於肌酐清除率 (CL<sub>CR</sub>) <50 mL/min 的成年病人使用Cubicin的臨床療效，有限的資料來自於2個第三期複雜性皮膚及皮膚組織感染 (cSSSI) 臨床試驗中，在意圖治療族群(ITT-Population)中CL<sub>CR</sub>小於50 mL/min的病人只佔31/534 (6%)，其中依據成年病人肌酐清除率及治療組臨床治療成功率見表四。

表四：成人病人於複雜性皮膚及皮膚組織感染 (cSSSI) 第三期臨床試驗之臨床治療成功率 (Population: ITT)

CL <sub>CR</sub>	成功率 n/N (%)	
	Cubicin 4 mg/kg 每24小時	對照組
50-70 mL/min	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30-<50 mL/min	7/15 (47%)	20/35 (57%)

於金黃色葡萄球菌的持續性感染或復發之菌血症及心內膜炎第三期臨床試驗之ITT-Population進行次族群分析，臨床治療成功率由對治療設盲的「判定委員會」(treatment-blinded Adjudication Committee)判定[參見臨床試驗(12.2)]，肌酐清除率 (baseline) 小於 50mL/min的成人受試者臨床治療成功率於Cubicin組較低(見表五)，但對照組並未發現此情形。

表五：成人病人於金黃色葡萄球菌的持續性感染或復發之菌血症及心內膜炎第三期臨床試驗之臨床治療成功率 (Population: ITT)

Baseline CL <sub>CR</sub>	成功率 n/N (%)			
	Cubicin 6mg/kg 每24小時		對照組	
	菌血症	右側感染性心內膜炎	菌血症	右側感染性心內膜炎



>80 mL/min	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50-80 mL/min	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30-<50 mL/min	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

Baseline中度至重度腎功能不全的成人病人於選擇抗生素治療時可參考上述資料。

#### 5.1.11 國際標準凝血時間比值(INR)升高/凝血酵素原時間(PT)延長

當使用某些基因重組血栓生成素試劑做檢驗時，觀察到臨床相關的daptomycin血漿濃度高低會影響檢驗結果，而導致假性的凝血酵素原時間(PT)延長與國際標準凝血時間比值(INR)升高[參見交互作用(7)]。

#### 5.1.12 產生抗藥性細菌

在未經證實或不是強烈懷疑細菌感染的情況下處方Cubicin，未必可提供病人治療上的利益，而且可能增加產生抗藥性細菌的風險。

### 6 特殊族群注意事項

#### 6.1 懷孕

##### 風險摘要

對於孕婦使用Cubicin，依據目前已發表之文獻，並不足以評估和用藥相關之嚴重出生缺陷及流產風險。在老鼠和兔子之動物生殖研究中，於器官形成期間，透過靜脈注入人體建議劑量6 mg/kg的2至4倍daptomycin（依據體表面積換算），未觀察到不良發育結果。

對本藥品適應症族群會發生重大出生缺陷及流產的背景風險仍未知。所有懷孕均具有出生缺陷、流產或其他不良結果之背景風險。在美國一般族群，重大出生缺陷及流產的預估背景風險，分別為2-4%至15-20%。

##### 數據

##### 動物數據

懷孕老鼠在孕期第6至18天接受靜脈注射5、20或75 mg/kg/day的daptomycin，於75 mg/kg/day劑量下母體體重增加之速率降低。在此劑量下，未觀察到藥物對胚胎 / 胎兒造成的影響，此劑量約為人體最大建議劑量6 mg/kg的2倍以上（依據體表面積換算）。

懷孕兔子於孕期第6至15天接受靜脈注射5、20或75 mg/kg/day的daptomycin，於75 mg/kg/day劑量下母體體重增加速率與食物消耗量皆降低。在此劑量下，未觀察到藥物對胚胎 / 胎兒造成的影響，此劑量約為人體最大建議劑量6 mg/kg的4倍以上（依據體表面積換算）。

一項觀察生育力及產前 / 產後發育之研究中，母鼠自交配前14天至哺乳 / 產後20天接受靜脈注射2、25、75 mg/kg/day的daptomycin。在最高劑量75 mg/kg/day時，未觀察到藥物對產前 / 產後發育造成的影響，此劑量大約為人體最大建議劑量6 mg/kg的2倍以上（依據體表面積換算）<sup>1</sup>。

#### 6.2 哺乳

##### 風險摘要

根據目前有限之發表文獻[參見參考資料2,3,4(17.2)]，daptomycin會分泌至人體乳汁，嬰兒暴露

量約為母體的0.1%。目前尚無daptomycin對於接受哺乳的嬰兒或對於乳汁分泌之影響的資料。在考量哺餵母乳的發育及健康益處時，應一併考慮母親對Cubicin的臨床需要，以及來自Cubicin或潛在母親疾病對於授乳嬰兒的可能不良效果。

#### 6.4 小兒

目前已建立使用Cubicin治療1至17歲cSSSI及S. aureus感染引起菌血症之病人的安全性及有效性。藉由Cubicin在成年病人進行充分且對照良好的研究、兒童病人藥物動力學研究，以及在兒童cSSSI及S. aureus感染引起菌血症病人的安全性、有效性與藥物動力學研究結果，以支持Cubicin使用於此年齡層的病人[參見副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學(11)、臨床試驗資料(12.1, 12.2)]。

目前尚未建立小於一歲兒童病人的安全性及有效性。應避免用於年齡小於1歲的兒童病人，因於新生犬注射給予daptomycin時，發現對肌肉、神經肌肉、和/或神經系統(周邊和/或中樞神經)具有潛在影響[參見警語/注意事項(5.1.7)、臨床前安全性資料(10.3)]。

Cubicin不適用於腎功能不全的兒童病人，因為尚未建立此類病人的適用劑量。

Cubicin用於治療兒童其他微生物感染的有效性尚未被建立。

#### 6.5 老年人

在第三期複雜性皮膚及皮膚組織感染(cSSSI)的臨床試驗中，534位使用Cubicin的成年病人有27%為65歲以上老人和12%為75歲以上老人。在第三期S. aureus引起的菌血症/心內膜炎的臨床試驗中，120位使用Cubicin的成年病人有25.0%為65歲以上老人和16%為75歲以上老人。在這些臨床試驗中，≥65歲病人的成功率低於<65歲病人。此外，治療期間出現的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)，≥65歲病人比<65歲病人更常見。

老人健康受試者使用daptomycin的全身暴露量較年輕健康受試者高，然而對於肌酸酐清除率≥30 mL/min的老年人不需調整劑量[參見特殊族群用法用量(3.3.1)、藥物動力學(11)]。

#### 6.7 腎功能不全

Daptomycin主要經由腎臟排除，故肌酸酐清除率<30 mL/min的成年病人(包括病人接受血液透析或連續可活動性腹膜透析(CAPD))使用Cubicin應調整投藥間隔。對於腎功能不全的成年病人，應更頻繁地大於每週一次監測腎功能及CPK。[參見特殊族群用法用量(3.3.1)、警語及注意事項(5.1.2, 5.1.10)、藥物動力學(11)]。

尚未建立腎功能不全之兒童病人適用的Cubicin劑量。

### 7 交互作用

#### 7.1 HMG-CoA 還原酶抑制劑

於健康成人受試者中，合併給予Cubicin及simvastatin並不會影響simvastatin最低血漿中濃度，也沒有任何骨骼肌病變的報告[參見藥物動力學(11)]。

HMG-CoA還原酶抑制劑可能會引起肌肉病變，表現為CPK值升高相關的肌肉疼痛或虛弱。在S. aureus引起的成人菌血症/心內膜炎第三期臨床試驗，某些試驗過程中或試驗前曾經接受過HMG-CoA還原酶抑制劑的受試者中，CPK數值上升[參見副作用/不良反應(8.2)]。因合併投予HMG-CoA還原酶抑制劑和Cubicin在病人的經驗有限，因此當病人接受Cubicin時需考慮暫時停止使用HMG-CoA還原酶抑制作用的藥物。

#### 7.2 藥物與生化檢驗的交互作用

當使用某些基因重組血栓生成素試劑做檢驗時，觀察到臨床相關的daptomycin血漿濃度高低會影響檢驗結果，而導致假性的凝血酵素原時間(PT)延長與國際標準凝血時間比值(INR)升高。在愈接

近daptomycin血漿濃度最低的時間點抽取PT或INR檢驗所需的檢體可降低該藥與基因重組血栓生成素試劑間之交互作用所造成的假性PT/INR升高的機率。不過，即使在谷底濃度，還是可能有足夠的daptomycin濃度造成此交互作用。

若使用Cubicin治療病人的PT/INR檢驗結果異常升高時，建議臨床醫師：

1. 重複PT/INR的檢驗：要求在下次Cubicin給藥的時間點(即濃度最低時)前才抽取檢體；若此時PT/INR的檢驗結果仍高出預期，請考慮用其他方法檢驗PT/INR。
2. 評估是否有其他導致PT/INR檢驗結果異常升高的原因。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應已在其他部分進行詳細的描述：

- 全身性過敏反應/過敏反應 [參見警語及注意事項 (5.1.1)]
- 肌病和橫紋肌溶解症 [參見警語及注意事項 (5.1.2)]
- 嗜伊紅性白血球肺炎 [參見警語及注意事項 (5.1.3)]
- 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 [參見警語及注意事項 (5.1.4)]
- 腎小管間質性腎炎 [參見警語及注意事項 (5.1.5)]
- 周圍神經病變 [參見警語及注意事項 (5.1.6)]
- 國際標準凝血時間比值(INR)升高/凝血酵素原時間(PT)延長 [參見警語及注意事項 (5.1.11)、交互作用(7)]

### 8.2 臨床試驗經驗

因臨床試驗的執行情形不同，藥物的臨床試驗觀察到的不良反應比例，不能直接與其他藥物的不良反應相比較，且可能無法反應實際臨床狀況。

#### 8.2.1 成年病人臨床試驗經驗

Daptomycin臨床試驗中，共有1864位成年病人以Cubicin治療，1416位成年病人以對照藥品治療。

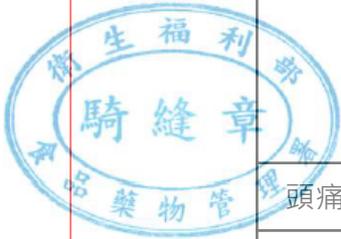
成人複雜性皮膚和皮膚組織感染臨床試驗：

於第三期複雜性皮膚和皮膚組織感染(cSSSI)試驗中，使用Cubicin的成年病人有15/534 ( 2.8% ) 因不良反應中斷治療，而使用對照藥品的成年病人有17/558 ( 3.0% ) 中斷治療。

依身體系統分類，cSSSI成年病人(給予Cubicin 4mg/kg)最常見的不良反應比率列於表六。

**表六：在第三期cSSSI試驗中，Cubicin治療組有≥ 2%以上成年病人出現且發生率≥對照藥品之不良反應**

不良反應	成年病人 (%)	
	Cubicin 4mg/kg (N=534)	對照藥品* (N=558)
胃腸道異常		
腹瀉	5.2	4.3
神經系統異常		



不良反應	成年病人 (%)	
	Cubicin 4mg/kg (N=534)	對照藥品* (N=558)
頭痛	5.4	5.4
頭昏	2.2	2.0
皮膚與皮下組織異常		
紅疹	4.3	3.8
檢驗數值		
肝功能異常	3.0	1.6
CPK上升	2.8	1.8
感染		
尿道感染	2.4	0.5
心血管異常		
低血壓	2.4	1.4
呼吸道異常		
呼吸困難	2.1	1.6

\* 對照組：vancomycin(每12小時靜脈注射1g)或抗葡萄球菌的半合成penicillin (如: nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 每日4-12 g分次靜脈注射)

此外，在cSSSI試驗中接受Cubicin治療的成年病人，藥物相關不良反應（可能或也許相關）發生率 < 1%的有：

全身性：疲勞、虛弱、僵硬、潮紅、過敏。

血液/淋巴系統：白血球增加、血小板減少、血小板增加、嗜伊紅血球過多，INR值增加。

心血管系統：上心室心律不整。

皮膚系統：濕疹

消化系統：腹脹、口腔炎、黃疸、增加血清乳酸去氫酶。

代謝/營養系統：低鎂血症、血清重碳酸鹽增加、電解質不平衡。

骨骼肌系統：肌痛、肌痙攣、肌肉無力、關節痛。

神經系統：眩暈、精神狀態改變、感覺異常。

特殊感覺：味覺改變、眼睛刺激。

#### S. aureus引起之菌血症/心內膜炎成年病人臨床試驗

在因S. aureus引起的菌血症/心內膜炎的成年病人臨床試驗中，20/120 (16.7%) 使用Cubicin的病人因不良事件中斷治療，而使用對照藥物的病人有21/116 (18.1%) 中斷治療。

使用Cubicin治療病人中有10/120 (8.3%) 為嚴重的革蘭氏陰性菌感染（包括血液感染），而

對照藥品組為0/115 (0%)。以對照藥物治療的病人接受雙重的治療，包括開始期間使用4天的gentamicin。所有的感染均在試驗期間、追蹤的初期與晚期通報。革蘭氏陰性菌的感染可能由不同的革蘭氏陰性菌株所引起包括膽道炎、酒精性胰臟炎、胸骨的骨髓炎/縱隔腔炎、腸梗塞、復發性克隆氏症、管線引起之復發性敗血症、復發性尿道敗血症。

依身體系統分類，S. aureus引起的菌血症/心內膜炎(給予Cubicin 6mg/kg)成年病人最常見的不良反應比例列於表七。

表七：在S. aureus引起之菌血症/心內膜炎臨床試驗中，Cubicin治療組有5%以上成年病人出現且發生率 $\geq$ 對照組之不良反應

不良反應*	成年病人 n (%)	
	Cubicin 6 mg/kg (N=120)	對照藥品 <sup>†</sup> (N=116)
<b>感染與寄生蟲感染</b>		
敗血症 NOS	6 (5%)	3 (3%)
菌血症	6 (5%)	0 (0%)
<b>胃腸道異常</b>		
腹痛 NOS	7 (6%)	4 (3%)
<b>一般異常與注射部位狀況</b>		
胸痛	8 (7%)	7 (6%)
水腫 NOS	8 (7%)	5 (4%)
<b>呼吸道, 胸部與縱隔膜異常</b>		
咽喉疼痛	10 (8%)	2 (2%)
<b>皮膚與皮下組織異常</b>		
搔癢	7 (6%)	6 (5%)
流汗增加	6 (5%)	0 (0%)
<b>精神異常</b>		
失眠	11 (9%)	8 (7%)
<b>檢驗</b>		
血液肌酐酸磷酸酶增加	8 (7%)	1 (1%)
<b>心血管異常</b>		
高血壓 NOS	7 (6%)	3 (3%)

\* NOS; 無其他特殊情況 · not otherwise specified.

† 對照組：vancomycin (每12小時靜脈注射1g)或抗葡萄球菌的半合成penicillin(如：nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 每4小時靜脈注射2 g) · 每一組剛開始時均會使用低劑量的gentamicin。

其他列未列入表七但被通報可能與Cubicin有關的副作用如下：

血液/淋巴系統異常：嗜伊紅血球過多、淋巴結病、血小板增多症、血小板減少症

心血管異常：心房纖維顫動、心房撲動、心跳停止

耳朵及內耳迷路異常：耳鳴

眼睛異常：視力模糊

腸胃道異常：口乾、上腹部不舒服、齒齦痛、口腔感覺降低

感染及寄生蟲侵擾：念珠菌感染 NOS、陰道念珠菌感染、黴菌血症、口腔念珠菌感染、泌尿道念珠菌感染

檢驗值異常：血磷增加、血鹼性磷酸酶上升、INR值上升、肝功能檢驗值異常、ALT上升、AST上升、凝血酶原時間 (PT) 延長

代謝與營養異常：食慾減低 NOS

骨骼肌與結締組織異常：肌肉痛

神經系統異常：運動困難、感覺異常

精神異常：幻覺 NOS

腎臟/泌尿系統異常：蛋白尿、腎功能不良 NOS

皮膚與皮下組織異常：搔癢、皮疹水泡

其它成人臨床試驗：

在一項社區性肺炎(CAP)的第三期臨床試驗中，使用Cubicin治療的成年病人，其死亡率及心肺不良事件生率較對照組來的高。這樣的差異是因缺乏Cubicin對於社區性肺炎治療效果的資料。[參見適應症(2)]

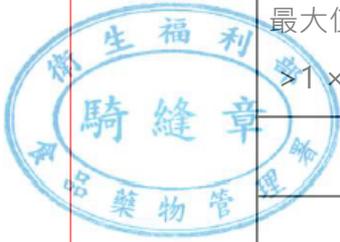
成年病人檢驗數值改變：

複雜性皮膚及皮膚組織感染 (cSSSI) 成年病人臨床試驗

在一項複雜性皮膚及皮膚組織感染 (cSSSI) 的第三期試驗中，使用Cubicin 4 mg/kg治療的成年病人發現CPK值升高之臨床不良事件的發生率為15/534(2.8%)，而對照藥品組病人則有10/558(1.8%)的發生率。在534位接受Cubicin治療的成年病人中，有0.2%的病人有肌肉痛或無力，同時合併CPK值升高且大於正常值上限四倍。這些症狀在停止治療後3天內恢復，且CPK值在停止治療7-10天內恢復正常[參見警語及注意事項(5.1.2)]。表八總結第三期cSSSI成人試驗中CPK自baseline至治療結束時的變化。

**表八：第三期cSSSI成人臨床試驗使用Cubicin或對照藥品治療時，治療期間肌酸磷酸酶(CPK)自baseline升高之發生率**

	全體成年病人		Baseline CPK正常之成年病人			
	Cubicin 4mg/kg g (N=430) % n	對照藥品* (N=459) % n	Cubicin 4mg/kg (N=37 4)		對照藥品* (N=392)	
	% n	% n	% n	% n	% n	% n
無增加	90.7 390	91.1 418	91.2 341		91.1 357	



最大值	9.3 40	8.9 41	8.8 33	8.9 35
>1 × ULN <sup>†</sup>				
>2 × ULN	4.9 21	4.8 22	3.7 14	3.1 12
>4 × ULN	1.4 6	1.5 7	1.1 4	1.0 4
>5 × ULN	1.4 6	0.4 2	1.1 4	0.0 0
>10 × ULN	0.5 2	0.2 1	0.2 1	0.0 0

注意：接受Cubicin或對照組治療的成年病人中觀察到的CPK升高並沒有臨床或統計顯著差異。

\* 對照組：vancomycin (每12小時靜脈注射1g)或抗葡萄球菌之半合成penicillin(如：nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 每日4-12 g 分次靜脈注射。

<sup>†</sup> ULN ( 正常值上限 ) 定義為200 U/L。

#### S. aureus引起之菌血症/心內膜炎成年病人臨床試驗

因S. aureus感染的菌血症/心內膜炎的研究中，使用Cubicin 6mg/kg的成年病人有11/120(9.2%)CPK值高於500 U/L，其中包括2位CPK值於一開始時就超過500 U/L，而對照組則有1/116 (0.9%)的發生率。在這11位使用Cubicin的病人中，有4位於先前或合併使用HMG-CoA還原酶抑制劑。11位使用Cubicin的病人中，有3位因CPK數值異常而停止治療，而1位接受對照藥品治療的病人沒有停止治療[參見警語及注意事項(5.1.2)]。

#### 8.2.2 兒童病人臨床試驗經驗

##### 兒童病人之複雜性皮膚和皮膚組織的感染 ( cSSSI )

Cubicin之安全性係由一cSSSI臨床試驗評估，該試驗納入了256位接受靜脈注射Cubicin治療的兒童病人 ( 1至17歲 ) 與133位接受對照藥品治療的病人。在至多14天的治療期間 ( 治療期中位數為3天 )，病人每日接受一次Cubicin。不同年齡層接受的劑量如下：1至小於2歲為10 mg/kg、2至6歲為9 mg/kg、7至11歲為7 mg/kg、12至17歲為5 mg/kg [參見臨床試驗資料(12)]。接受Cubicin治療之兒童病人，包含男性(51%)和女性(49%)、高加索人(46%)與亞洲人(32%)。

##### 導致停藥的不良反應

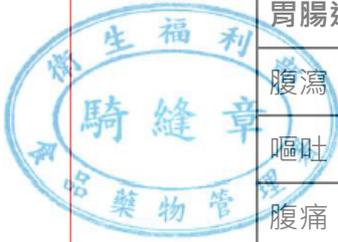
在cSSSI研究中，Cubicin組有7/256 (2.7%)位病人因不良反應而停藥，對照藥品組則有7/133 (5.3%)位病人停藥。

##### 最常見的不良反應

依據身體系統分類，cSSSI兒童病人最常見的不良反應比率列於表九。

表九：在cSSSI兒童試驗中Cubicin治療組有2%以上兒童病人出現且發生率≥對照藥品治療組的不良反應

不良反應	Cubicin ( n = 256 )	對照藥品* ( n = 133 )
	人數 (%)	人數 (%)



胃腸道異常		
腹瀉	18 (7.0)	7 (5.3)
嘔吐	7 (2.7)	1 (0.8)
腹痛	5 (2.0)	0
皮膚與皮下組織異常		
瘙癢	8 (3.1)	2 (1.5)
一般異常與注射部位狀況		
發熱	10 (3.9)	4 (3.0)
檢驗數值異常		
血液肌酐酸磷酸酶(CPK)增加	14 (5.5)	7 (5.3)
神經系統異常		
頭痛	7 (2.7)	3 (2.3)

\*對照組包含靜脈注射vancomycin, clindamycin, 或抗葡萄球菌之半合成penicillin (如nafcillin, oxacillin, cloxacillin)。

cSSSI兒童病人臨床試驗之安全性與cSSSI成年病人類似。

#### S. aureus感染的兒童病人菌血症研究

Cubicin之安全性係由一S. aureus菌血症臨床試驗評估，該試驗納入了55位接受靜脈注射Cubicin治療的兒童病人與26位接受對照藥品治療的病人。病人每日接受一次依年齡給予劑量的Cubicin，治療期最長42天（靜脈注射平均治療期為12天）。不同年齡組接受的劑量如下：1至小於6歲為12 mg/kg、7至11歲為9 mg/kg、12至17歲為7 mg/kg [參見臨床試驗經驗(12)]。接受Cubicin治療之兒童病人，包含男性(69%)和女性(31%)。無1至小於2歲之病人納入研究。

#### 導致停藥的不良反應

在菌血症研究中，Cubicin組有3/55 (5.5%)位病人因不良反應而停藥，對照藥品組則有2/26 (7.7%)位病人停藥。

#### 最常見的不良反應

依據身體系統分類，兒童病人最常見的不良反應比率列於表十。

表十：在兒童菌血症試驗中Cubicin治療組不良反應發生率有5%以上兒童病人出現且發生率≥對照藥品治療組的不良反應

不良反應	Cubicin ( n = 55 )	對照藥品* ( n = 26 )
	人數 (%)	人數 (%)



胃腸道異常		
嘔吐	6 (10.9)	2 (7.7)
檢驗數值異常		
血液肌酐酸磷酸酶(CPK)增加	4 (7.3)	0

\* 對照組包含靜脈注射vancomycin、cefazolin或抗葡萄球菌之半合成penicillin (如: nafcillin, oxacillin, cloxacillin)。

### 8.3 上市後經驗

在Cubicin上市後使用期間已發現下列不良反應，由於這些不良反應是由人數不確定的族群自願通報的，因此並不總是能夠可靠地估計其發生頻率或建立與藥物暴露的因果關係。

血液和淋巴系統異常：貧血、血小板減少症(thrombocytopenia)

一般異常與注射部位狀況：發熱

免疫系統異常：過敏性反應、高度敏感反應，包括血管性水腫、搔癢、蕁麻疹、呼吸短促、吞嚥困難、身體皮膚發紅與肺部嗜伊紅白血球症 [參見禁忌症(4)、警語及注意事項(5.1.1)]

感染及寄生蟲侵擾：Clostridioides difficile 相關之腹瀉 [參見警語及注意事項(5.1.8)]

檢驗數值異常：血小板減少(platelet count decreased)

肌肉骨骼系統異常：肌紅蛋白增加、橫紋肌溶解症(有些報告為病人合併使用Cubicin與HMG-CoA還原酶抑制劑) [參見警語及注意事項(5.1.2)、交互作用(7)、藥物動力學特性(11)]

呼吸、胸腔、橫隔膜異常：咳嗽、嗜伊紅性白血球肺炎、組織化肺炎(organizing pneumonia) [參見警語及注意事項(5.1.3)]

神經系統異常：周邊神經病變[參見警語及注意事項(5.1.6)]

皮膚與皮下組織異常：嚴重皮膚異常反應，包含藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)、vesiculobullous rash (涉及或未涉及黏膜之囊狀水泡疹，包含Steven-Johnson syndrome[SJS]及毒性表皮壞死溶解症[toxic epidermal necrolysis, TEN])及急性廣泛性發疹性膿胞症(acute generalized exanthematous pustulosis) [參見警語及注意事項(5.1.4)]

胃腸道異常：噁心、嘔吐

腎臟和泌尿系統異常：急性腎損傷、腎功能不全、腎衰竭、腎小管間質性腎炎(TIN) [參見警語及注意事項(5.1.5)]

特殊知覺異常：視覺障礙

## 9 過量

如果發生用藥過量，建議給予支持療法以維持腎小球的過濾。daptomycin可藉由血液透析 (4小時約移除15%)，及腹膜透析 (在48小時後移除約11%) 從身體緩慢清除。在4小時的血液透析過程中使用高流量透析膜比低流量透析膜更可以增加藥物移除的比率。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Daptomycin為一抗生素[參見藥理特性(10.1.1)]。

#### 10.1.1 微生物學

Daptomycin是環脂肽類抗生素，臨床應用於治療好氧的革蘭氏陽性菌感染。daptomycin的體外活性菌譜包括大部份臨床革蘭氏陽性致病菌。



於體外試驗中，Daptomycin對於革蘭氏陽性菌具有快速、濃度依賴型的殺菌效果，並藉由殺菌時間曲線(time-kill curves)和微生物培養液稀釋法所得之MBC/MIC ratios (濃度-時間曲線下面積/最小抑制濃度) 證明。

Daptomycin對於體外模擬心內膜贅生物 ( simulated endocardial vegetations ) 中的靜止狀態*S. aureus*具有殺菌活性，其臨床意義尚不清楚。

#### 作用機轉

Daptomycin與細菌細胞膜結合引起膜電位快速的去極化。膜電位的消失導致抑制細菌蛋白質、DNA和RNA的合成，引起細菌死亡。

#### 抗藥性

抗藥性的機轉：

此時，daptomycin抗藥性機轉尚未被證明。

同時，引起daptomycin產生抗藥性的因子仍是未知。

#### 與其他抗菌藥物之交互作用

Daptomycin與其他抗生素的體外交互作用試驗中，經由殺菌時間曲線發現並無拮抗作用，與aminoglycosides、β-lactam類抗生素和rifampin併用於一些分離的Staphylococci ( 包括一些對methicillin-resistant菌株 ) 和Enterococci ( 包括一些對vancomycin-resistant的菌株 ) 有加成作用。

#### 成人之複雜性皮膚和皮膚組織感染(cSSSI)臨床試驗

在所有第二期及第三期成人臨床試驗中，有二位產生抗藥性。第一個案例是在第二期試驗分離出抗藥性的*S. aureus*的病人，他開始接受五天daptomycin的治療，其使用劑量少於試驗計劃書建議之劑量。第二個分離出有抗藥性的案例是*E. faecalis*，在救援試驗 ( salvage trial ) 納入的一位慢性褥瘡感染病人。

#### 成人之*S. aureus* 感染之菌血症/心內膜炎及其他上市後研究

在後續的臨床試驗，曾發現無感受性之菌株。在接受恩慈療法中有1個病人以及在*S. aureus*感染之菌血症/心內膜炎臨床試驗中有7個病人曾分離出無感受性之*S. aureus*[參見臨床試驗經驗(12)]。在一項vancomycin-resistant enterococci試驗中有1個病人分離出*E. faecium*。

#### 抗菌活性

Daptomycin已於體外及臨床試驗中被證實能對抗下列微生物[參見適應症(2)]：

##### 革蘭氏陽性菌:

*Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible strains only)

*Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant strains)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

*Streptococcus pyogenes*

下列微生物的體外試驗數據可用，但其臨床意義尚未證實。以下細菌至少有90%的體外最低抑菌濃度(MIC)小於或等於daptomycin對抗類似生物屬或生物群之有效濃度。然而



· Daptomycin在治療這些細菌引起的臨床感染之有效性尚未在充分且控制良好的臨床試驗中被建立。

革蘭氏陽性菌:

*Corynebacterium jeikeium*

*Enterococcus faecalis* (vancomycin-resistant strains)

*Enterococcus faecium* (including vancomycin-resistant strains)

*Staphylococcus epidermidis* (including methicillin-resistant strains)

*Staphylococcus haemolyticus*

感受性試驗方法：

如果可行的話，臨床微生物實驗室應定期提供當地醫療院所使用的抗菌藥物產品的體外藥物感受性試驗結果，以說明院內及社區致病原的感受性概況。這些報告應有助於醫生在選擇抗菌藥物的治療產品。

稀釋技術：

定量方法是用於測量抗微生物的最低抑菌濃度 ( MICs ) 。 MICs可提供細菌對抗生素感受性的估算。MICs須依據已訂定的標準步驟執行，標準步驟是依據肉湯 ( broth ) 稀釋方法調整稀釋至鈣含量為50 mg/L。洋菜 ( agar ) 培養基的稀釋方法並不建議使用，MIC值需依據表十一的基準做說明。

表十一：Daptomycin的感受性解釋基準

Pathogen	Broth Dilution MIC (mcg/mL)*		
	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible and methicillin-resistant)	≤1	(†)	(†)
<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , and <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	≤1	(†)	(†)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only)	≤4	(†)	(†)

Note: S, Susceptible; I, Intermediate; R, Resistant.

\* 對於*S. aureus*與*E. faecalis*的MIC解釋條件，只有在以Mueller-Hinton培養液調整鈣含量至50 mg/L下，才可適用；除了*S. pneumoniae*外，對*Streptococcus spp.*只可應用在以Mueller-Hinton培養液調整鈣含量至50 mg/L，並補充2-5%的lysed horse blood情況下，直接以菌落懸浮液接種後，35°C培養20到24小時才適用。

† 目前除了具有對daptomycin“感受性”的資料外，尚缺乏對本產品有抗藥的菌種資料。當測試結果為非感受菌種應該重新試驗，如結果是確定的，則此分離的菌種需送到標準實驗室作更進一步測試。



當報告指出為“感受性”時，表示抗生素可抑制病原菌的生長，如果抗菌化合物在感染部位達到此濃度必須要抑制病原菌的生長。

擴散技術：

Daptomycin的感受性試驗，在利用擴散技術的定量測試中並沒有重現性，因此不建議使用。

品質控制

標準的敏感性試驗程序，需使用實驗室控制及監測，確保用於檢測的用品、試劑及個人的技術執行測試之準確度和精密度。標準daptomycin藥粉需提供MIC數值範圍列在表十二。

表十二：用於感受性試驗確效結果，daptomycin的可接受的品管控制範圍

Quality Control Strain	Broth Dilution MIC Range (MIC in mcg/mL) <sup>*</sup>
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1-4
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.12-1
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 <sup>†</sup>	0.06-0.5

\* 對於S. aureus與E. faecalis的MIC解釋條件，只有在以Mueller-Hinton培養液調整鈣含量至50mg/L下，才可適用；除了S. pneumoniae外，對Streptococcus spp.只可應用在以Mueller-Hinton培養液調整鈣含量至50mg/L，並補充2-5%的lysed horse blood情況下，直接以菌落懸浮液接種後，35°C培養20到24小時才適用。

† 此菌株可用於除了S. pneumoniae以外的Streptococcus spp.感受性試驗確效。

## 10.2 藥效藥理特性

根據動物感染模型，Daptomycin的抗微生物活性似乎與某些病原體（包括S. aureus）的AUC/MIC（濃度-時間曲線下面積/最小抑制濃度）比率相關。與臨床和微生物治癒最相關的主要藥物動力學/藥效學參數尚未在Cubicin的臨床試驗中闡明。

## 10.3 臨床前安全性資料

### 10.3.1 致癌、突變、生殖

並未執行長期的動物致癌試驗來評估Cubicin的致癌可能性。但在基因毒性試驗，包括Ames分析試驗、一個哺乳動物細胞基因突變分析、一個中國倉鼠卵細胞的染色體異常試驗、一個體內微核分析試驗、一個體外DNA復原分析試驗和一個中國倉鼠同種染色體交換分析試驗，都沒有發現有致突變和分裂遺傳因子的可能性。

當以靜脈投予daptomycin 25、75或150 mg/kg/day的劑量下，依據AUC估計是將近人體暴露量的9倍（或依據體表面積換算約為人體建議劑量6 mg/kg的4倍），並無影響公鼠和母鼠的生殖與繁殖。

### 10.3.2 動物毒理學/藥理學

成體動物

在動物試驗中，daptomycin投予後，發現具有骨骼肌方面的影響，但對心肌和平滑肌沒



有作用。骨骼肌影響的特徵主要是顯微鏡觀察下的退化/再生的改變和血清肌酸磷酸酶值變高。在重複劑量試驗，在大鼠與狗的最高劑量 ( 150 mg/kg/day與100 mg/kg/day ) 都未出現纖維化或橫紋肌溶解。治療期間由一個月增加到六個月時，骨骼肌病變的程度並沒有增加，嚴重度則與劑量有關。所有肌肉的影響，包括顯微觀察的改變，可在停藥後30天內完全恢復。

在成年的動物，當劑量高於會產生骨骼肌病變的劑量時，會觀察到週邊神經作用的影響（特徵有軸突退化和經常伴隨明顯膝反射，胃反射和痛覺的頻率減少）。在狗的膝反射影響試驗中，以40 mg/kg/day（於6 mg/kg/day劑量下為人類 $C_{max}$ 的9倍）為開始劑量二週內的治療，發現有減少的現象，在停藥二週內，一些臨床症狀有改善。但在每日劑量為75 mg/kg，連續投予一個月後，7/8的狗在3個月的恢復期間，其膝反射並未完全恢復。在另一狗的試驗中，投予75和100 mg/kg/day二星期，在停藥後六個月，還有很小的組織改變，但週邊神經功能則有明顯的回復。

在大鼠組織分佈的試驗顯示，daptomycin主要殘留在腎臟，但在單劑量和重複劑量試驗中，發現只有非常微量的藥物會穿透血腦障壁。

### 幼體動物

與成犬的試驗相同，在7周大的幼犬試驗中，其受daptomycin影響的目標器官為骨骼肌及神經系統。相對於成犬，連續投予28天daptomycin顯示，在較低的藥物血中濃度即對幼犬造成神經的影響，包括脊髓及周邊神經。但在每日劑量75 mg/kg，連續投予14天，並未觀察到對幼犬神經的影響。

於7周大的幼犬投予每日劑量50 mg/kg，連續28天，對一些幼犬的脊髓及周邊神經產生輕微退化性作用，但無相對應的臨床表徵。投予每日劑量150 mg/kg，連續28天，大部分幼犬產生輕微到輕度的脊髓及周邊神經產生退化性作用，並伴隨輕微到嚴重肌無力。在28天的恢復期間，顯微鏡檢查顯示骨骼肌及尺神經回復，但在所有接受每日劑量150 mg/kg的狗中，仍觀察到坐骨神經及脊髓的退化。

在連續28天每日投予daptomycin的幼犬中，於鏡檢觀察到當 $C_{max}$  417 mcg/mL會對神經組織產生影響，此 $C_{max}$ 較投予相同給藥方式的成犬低3倍(1308 mcg/mL)。

### 新生動物

相對於成犬及幼犬，新生的狗(4~31天大)對daptomycin引起的神經系統和/或骨骼肌的不良作用更為敏感。在連續28天投予daptomycin的新生狗試驗中，其對神經系統和/或骨骼肌產生影響的 $C_{max}$ 濃度低幼犬 $C_{max}$ 3倍，低成犬 $C_{max}$ 9倍。投予每日劑量25 mg/kg，在 $C_{max}$ 及 $AUC_{inf}$ 分別為147 mcg/mL及717 mcg·h/mL時(各為給予成年人體6 mg/kg/day的1.6倍及1倍)，觀察到輕度抽搐的臨床表徵及一例肌肉強直，但並未伴隨體重的變化。這些現象在停止給藥後28天內可回復。

當投予較高的每日劑量50 mg/kg和75 mg/kg，在 $C_{max}$ 及 $AUC_{inf}$ 分別為 $\geq 321$  mcg/mL及 $\geq 1470$  mcg·h/mL時，觀察到顯著的抽搐、肢體肌肉僵硬、及無法使用肢體。因動物的體重及整體身體狀況下降，每日劑量大於等於50 mg/kg的試驗被提前中止。

組織病理學分析顯示在任何劑量下，周邊神經組織、中樞神經組織、骨骼肌及其他組織皆未有任何daptomycin相關的變化。

投予daptomycin 10 mg/kg/day並未觀察到不良作用，為無可觀察到不良效應之劑量(no-observable adverse effect level, NOAEL) 10 mg/kg/day，其 $C_{max}$ 及 $AUC_{inf}$ 分別為62 mcg/mL及247 mcg·h/mL時(各為給予成年人體6 mg/kg/day的0.6倍及0.4倍)。

成人30分鐘靜脈給藥：

在健康成年人，每24小時分別靜脈投予4至12mg/kg的daptomycin 30分鐘，在穩定血中濃度時的平均藥物動力學參數數值列於表十三。

表十三：健康成人自願者於穩定血中濃度時的Daptomycin平均（標準差）藥物動力學參數

Dose*† (mg/kg)	藥物動力學參數‡				
	AUC <sub>0-24</sub> (mcg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>SS</sub> (L/kg)	CL <sub>T</sub> (mL/h/kg)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)
4 (N=6)	494 (75)	8.1 (1.0)	0.096 (0.009)	8.3 (1.3)	57.8 (3.0)
6 (N=6)	632 (78)	7.9 (1.0)	0.101 (0.007)	9.1 (1.5)	93.9 (6.0)
8 (N=6)	858 (213)	8.3 (2.2)	0.101 (0.013)	9.0 (3.0)	123.3 (16.0)
10 (N=9)	1039 (178)	7.9 (0.6)	0.098 (0.017)	8.8 (2.2)	141.1 (24.0)
12 (N=9)	1277 (253)	7.7 (1.1)	0.097 (0.018)	9.0 (2.8)	183.7 (25.0)

\* Cubicin靜脈輸注期間為30分鐘。

† Cubicin尚未被核准投予超過 6 mg/kg

‡ AUC<sub>0-24</sub> = 0到24小時濃度-時間曲線下面積；t<sub>1/2</sub> = 排除半衰期；V<sub>SS</sub> = 穩定狀態下的分佈體積；CL<sub>T</sub> = 全血漿清除率；C<sub>max</sub> = 最高血中濃度

一般來說，每24小時靜脈輸注30分鐘投予4至12 mg/kg的daptomycin持續至14天，其藥物動力學呈現線性且不會隨著時間而改變。投藥後的第3天可達到穩定狀態。每24小時投予4、6、8、10、12mg/kg後，達穩定狀態時平均最低血中濃度及標準差分別為5.9 (1.6)、6.7(1.6)、10.3 (5.5)、12.9 (2.9)、13.7( 5.2) mcg/mL。

成人2分鐘靜脈給藥：

在健康成人受試者，2分鐘靜脈投予Cubicin 4 mg/kg (N=8)及6 mg/kg (N=12)，其穩定血中濃度時的全身暴露量(AUC)的平均值（標準差）分別為475 (71)及701 (82) mcg·h/mL。2分鐘給藥完畢時的最高血中濃度(C<sub>max</sub>)無法在此試驗中被立即測得，然而，由另一個14位成人健康受試者接受Cubicin 6 mg/kg單一劑量靜脈給藥30分鐘之研究所得之藥動參數，模擬靜脈給藥2分鐘Cubicin 4及6 mg/kg，其穩定狀態最高血中濃度(C<sub>max</sub>)，分別為77.8 (8.1)及116.6 (12.2) mcg/mL。

分佈：

Daptomycin與人血漿蛋白質結合具可逆性，主要是與血清中的白蛋白結合，且結合能力與藥物濃度無關。Daptomycin的結合率約90至93%。

在成人臨床試驗中，平均血漿蛋白結合在CL<sub>CR</sub> ≥30 mL/min時，與腎功能正常的健康人是相當的。然而，CL<sub>CR</sub> <30 mL/min的成人病人，包括血液透析和CAPD病人的血清蛋白結合率有降低的趨勢（依序為88%、86%、84%）。在中度肝功能受損的成人受試者(Child-Pugh Class B)，其daptomycin白蛋白結合率與健康成年人相同。

Daptomycin在穩定狀態下，健康成年人的擬似分布體積約為0.1 L/kg且與投予的劑量無關。

代謝：

在體外試驗顯示，daptomycin不會被人類肝酵素系統代謝。

5個健康年輕成年人在注射以放射線標記的<sup>14</sup>C-daptomycin後，血中所有放射活性與微生物分析所測得的濃度相似。尿液中不活性代謝物的濃度可藉由放射活性分析所測得總濃度扣除微生物活性濃度的差異。在另一個研究顯示，投予成人 Cubicin 6 mg/kg一天後，在血漿中並無發現任何代謝產物。在尿液中有發現四個微量的代謝產物，其中三個為氧化反應後的代謝產物，另一個尚未確定其結構。確切的代謝部位尚未確認。

#### 排泄：

Daptomycin主要經由腎臟排泄。在質量平衡試驗中，5個健康成人投與放射性標記的daptomycin，根據總放射活性量估算，將近78%的daptomycin是從尿液中回收（根據微生物的活性濃度測量，約52%的劑量回收），5.7%由糞便中回收（收集達9天）

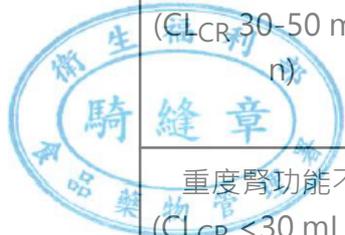
#### 特殊族群

##### 腎功能不全病人：

利用群體藥動學分析方法，分析不同腎臟功能的感染症成人病人（複雜性皮膚和皮膚組織的感染（cSSSI）與因S. aureus感染引起之菌血症）與健康成人的藥動學參數（表十四）。複雜性皮膚和皮膚組織感染症病人的血漿清除率（CL<sub>T</sub>）、排除相的半衰期（t<sub>1/2</sub>）與達穩定狀態時的分佈體積（V<sub>ss</sub>）與因S. aureus感染引起之菌血症的病人相似。每24小時投與Cubicin 4 mg/kg的條件下，輕度腎功能不全（CL<sub>CR</sub> 50-80 mL/min）、中度腎功能不全（CL<sub>CR</sub> 30-50 mL/min）與重度腎功能不全（CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min）病人的平均CL<sub>T</sub>分別相較於正常人（CL<sub>CR</sub> > 80 mL/min）低9%、22%與46%。雖然CL<sub>CR</sub> 30-80 mL/min的腎臟功能不全病人的平均AUC與正常人沒有太大的差異，但平均AUC、t<sub>1/2</sub>與V<sub>ss</sub>會因為腎臟功能下降而增加。嚴重腎臟功能不全（CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min）與進行透析（連續可活動性腹膜透析（CAPD）及血液透析）的病人，透析後給藥的平均AUC相較於正常人有將近2到3倍的增加。CL<sub>CR</sub> ≥ 30 mL/min的病人平均C<sub>max</sub>範圍是在60至70 mcg/mL，而CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min的平均C<sub>max</sub>範圍是在41至58 mcg/mL。而每24小時靜脈投予30分鐘的 Cubicin 6 mg/kg的條件下，輕度至中度腎臟功能不全病人的平均C<sub>max</sub>範圍為80至114 mcg/mL，與正常人之數據相似。

表十四：感染和沒感染的成人受試者，接受Cubicin 4 mg/kg或6 mg/kg靜脈注射後，比較在不同腎功能的情況下之平均(標準差)群體藥物動力學參數

腎臟功能	藥物動力學參數*					
	t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (h) 4mg/k g	V <sub>ss</sub> <sup>†</sup> (L/kg) 4mg/k g	CL <sub>T</sub> <sup>†</sup> (mL/h/k g) 4mg/kg	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (mcg·h/m L) 4mg/kg	AUC <sub>-ss</sub> <sup>‡</sup> (mcg·h/ mL) 6mg/kg	C <sub>min,ss</sub> <sup>‡</sup> (mcg/m L) 6mg/kg
正常 (CL <sub>CR</sub> >80 mL/min)	9.39 (4.74) N=165	0.13 (0.05) N=165	10.9 (4.0) N=165	417 (155) N=165	545 (296) N=62	6.9 (3.5) N=61
輕度腎功能不全 (CL <sub>CR</sub> 50-80 mL/min)	10.75 (8.36) N=64	0.12 (0.05) N=64	9.9 (4.0) N=64	466 (177) N=64	637 (215) N=29	12.4 (5.6) N=29
中度腎功能不全	14.70	0.15	8.5	560	868	19.0



( $CL_{CR}$ 30-50 mL/min) (n)	(10.50) N=24	(0.06) N=24	(3.4) N=24	(258) N=24	(349) N=15	(9.0) N=14
重度腎功能不全 ( $CL_{CR} < 30$ mL/min)	27.83 (14.85) N=8	0.20 (0.15) N=8	5.9 (3.9) N=8	925 (467) N=8	1050 (892) N=2	24.4 (21.4) N=2
血液透析	30.51 (6.51) N=16	0.16 (0.04) N=16	3.9 (2.1) N=16	1193 (399) N=16	NA	NA
CAPD	27.56 (4.53) N=5	0.11 (0.02) N=5	2.9 (0.4) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

注意：Cubicin給藥期間為30分鐘。

\* $CL_{CR}$ =利用Cockcroft-Gault公式和實際體重估算肌酸酐清除率；CAPD=連續可活動性腹膜透析； $AUC_{0-\infty} = 0$ 到無限大之濃度-時間曲線下面積； $AUC_{SS}$  = 達穩定狀態下，24小時給藥間隔的濃度-時間曲線下面積； $C_{min, ss}$  = 達穩定狀態下，最低血中濃度；NA=不適用

† 數據來自於投予單一劑量之複雜性皮膚和皮膚組織的感染病人或健康人

‡ 數據來自於穩定狀態下，因S. aureus感染引起菌血症病人

因為尿液排泄是主要的清除方式，有重度腎功能不全( $CL_{CR} < 30$  mL/min)的成人病人需調整劑量[參見用法及用量(3.3)]。

#### 肝功能不全病人：

評估daptomycin的藥物動力學在10位中度肝功能不全(Child-Pugh Class B)的成人受試者，和相同性別、年齡和體重的健康成人自願者 (n=9) 的差異。Daptomycin的藥物動力學在中度肝功能不全者並沒有改變。在輕到中度肝功能不全的病人，不需調整daptomycin的劑量，但在重度肝功能不全病人(Child-Pugh Class C)的藥物動力學沒有進行評估。

#### 性別：

Daptomycin的藥物動力學在健康男性和女性，並沒有臨床上明顯的不同。當投予Cubicin時不需因性別而做劑量的調整。

#### 老年病人：

評估daptomycin 藥物動力學在12位健康的老年人 (75歲以上) 和11位健康年輕人 (18到30歲) 的差異。在投予單一劑量、靜脈注射30分鐘的Cubicin 4 mg/kg，老年人與年輕人比較，平均daptomycin總清除率降低將近35%， $AUC_{0-\infty}$ 增加將近58%， $C_{max}$ 沒有差異[參見特殊族群注意事項(6.5)]

#### 肥胖病人：

評估daptomycin在相當年齡、性別、和腎功能的6個中度肥胖成人受試者(Body Mass Index [BMI] 25-39.9 kg/m<sup>2</sup>)和6個嚴重肥胖(BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup>)受試者的藥物動力學變化。根據總體重(total body weight)以靜脈輸注30分鐘投予單一劑量Cubicin 4 mg/kg，經總體重校正後之daptomycin總血漿

清除率，與非肥胖者相比，在中度肥胖者降低約15%，嚴重肥胖者降低23%。其 $AUC_{0-\infty}$ 與非肥胖者比較，在中度肥胖者增加30%，嚴重肥胖者增加31%。這些差異可能是因為daptomycin腎清除率的不同所引起，因此在肥胖病人沒有調整劑量的需要。

#### 兒童

Daptomycin於兒童之藥物動力學，是由3項單一劑量之藥物動力學研究評估建立。一般來說，兒童病人體重標準化之藥物清除率比成年病人高，並會隨年齡降低而上升，排除半衰期則會隨年齡降低而下降。2至6歲兒童使用不同劑量的daptomycin時，體重標準化之藥物清除率和排除半衰期相似。一項研究評估因革蘭氏陽性菌而罹患cSSSI的兒童病人（1至17歲以下），使用daptomycin之安全性、有效性與藥物動力學。病人分為4種年齡層[參見臨床試驗經驗(12)]，每日接受一次5至10 mg/kg的Cubicin靜脈注射劑量。在多次劑量注射後，並根據體重及年齡調整劑量後，不同年齡組的daptomycin暴露量（穩定狀態血中濃度時間曲線下面積( $AUC_{SS}$ )和穩定狀態之最高血中濃度( $C_{max,ss}$ )）相似（表十五）。

表十五：Daptomycin在cSSSI兒童病人中之平均（標準差）群體藥物動力學參數

年齡	藥物動力學參數					
	Dose (mg/kg)	$AUC_{SS}$ (mcg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$V_{SS}$ (mL)	$CL_T$ (mL/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/mL)
12至17歲(N=6)	5	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7至11歲 (N=2)	7	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2至6歲 (N=7)	9	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1至小於2歲(N=27)	10	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

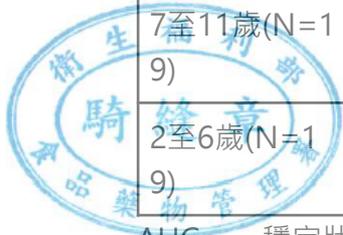
$AUC_{SS}$  = 穩定狀態血中濃度-時間曲線下面積、 $CL_T$  = 體重標準化之藥物清除率、 $V_{SS}$  = 穩定狀態下的分布體積、 $t_{1/2}$  = 排除半衰期、 $C_{max,ss}$  = 穩定狀態之最高血中濃度

\*以病人人數=2計算平均值

一項研究評估因S. aureus感染而罹患菌血症的兒童病人，使用daptomycin之安全性、有效性與藥物動力學。病人分3個年齡組[參見臨床試驗經驗(12)]，每日接受一次7至12 mg/kg的靜脈劑量。在多次劑量注射後，並根據體重及年齡調整劑量後，不同年齡組的daptomycin暴露量（穩定狀態血中濃度時間曲線下面積( $AUC_{SS}$ )和穩定狀態之最高血中濃度( $C_{max,ss}$ )）相似（表十六）。

表十六：Daptomycin在菌血症兒童病人中之平均（標準差）群體藥物動力學參數

年齡	藥物動力學參數						
	Dose (mg/kg)	Infusion (Duration Min)	$AUC_{SS}$ (mcg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$V_{SS}$ (mL)	$CL_T$ (mL/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/mL)
12至17歲(N=13)	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)



7至11歲(N=19)	9	30	579 (116)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)	104 (14.5)
2至6歲(N=19)	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

$AUC_{SS}$  = 穩定狀態血中濃度-時間曲線下面積、 $CL_T$  = 體重標準化之藥物清除率、 $V_{SS}$  = 穩定狀態下的分布體積、 $t_{1/2}$  = 排除半衰期、 $C_{max,ss}$  = 穩定狀態之最高血中濃度

無1至小於2歲之兒童病人納入研究。使用群體藥物動力學模式 (population pharmacokinetic model) 推算1至小於2歲之兒童病人每日一次接受12mg/kg之daptomycin，其 $AUC_{SS}$ 將與成人病人每日一次接受6 mg/kg之daptomycin相似。

### 藥物間交互作用研究

#### 體外試驗：

在人類肝臟細胞的體外試驗顯示，daptomycin不會抑制或誘導下列人體細胞色素 (CYP) P450的活性：1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4。Daptomycin不太可能具有抑制或誘導被CYP P450系統代謝藥物的作用。

#### Aztreonam：

在一項15位健康成人經靜脈注射30分鐘給予單一劑量Cubicin 6 mg/kg，以及合併給予Cubicin 6 mg/kg及aztreonam 1g試驗中，daptomycin的 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 未因aztreonam有明顯改變。

#### Tobramycin：

在一項6位健康成年男性經靜脈注射30分鐘給予單一劑量daptomycin 2 mg/kg、tobramycin 1 mg/kg、及合併投予daptomycin及tobramycin之試驗中。當daptomycin與tobramycin合併投予時，daptomycin的平均 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分別增加12.7%和8.7%。tobramycin的平均 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分別降低10.7%和6.6%。但這些改變均沒有統計上顯著的差異。使用Cubicin臨床劑量時，在daptomycin和tobramycin間的交互作用尚未建立。

#### Warfarin：

在16位健康成人受試者，每24小時經靜脈輸注30分鐘投予Cubicin 6 mg/kg，連續5天，於第5天再併用口服單一劑量之warfarin (25 mg)。二者藥物的藥物動力學並未有明顯變化，同時INR (International Normalized Ratio)亦未有明顯改變。

#### Simvastatin：

在20位健康成人受試者投予每日劑量 simvastatin 40 mg穩定後，與每24小時經靜脈輸注30分鐘投予Cubicin 4 mg/kg (n=10) 連續14天，和接受安慰劑組 (n=10) 比較，simvastatin的最低血中濃度並不受影響，且未有較高的不良反應發生率，包含骨骼肌肉病變 (skeletal myopathy) [參見警語及注意事項(5.1.2)、交互作用(7.1)]。

#### Probenecid：

於成人合併投予probenecid (500 mg，一天四次) 和經靜脈輸注30分鐘單一劑量Cubicin 4 mg/kg，daptomycin的 $C_{max}$ 或 $AUC_{0-\infty}$ 並未明顯改變。

## 12.1 複雜性皮膚和軟組織感染(cSSSI)

成人之複雜性皮膚和軟組織感染：

收納患有複雜性皮膚和皮膚組織感染的成年病人的二個隨機、多國家、多中心、單盲試驗，比較Cubicin (每二十四小時靜脈注射4 mg/kg)和vancomycin (每12小時，1 g靜脈注射)或半合成的penicillin (如nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 每日4-12 g靜脈注射)的效果(表十七)。病人在至少接受四天的靜脈注射治療後，如臨床症狀改善，則可改為口服治療。如病人在初期患有菌血症則被排除。根據試驗計劃書病人的肌酸酐清除率( $CL_{CR}$ )在30-70 mL/minute時需接受低劑量的Cubicin；但大多數這類病人並未接受Cubicin劑量的調整。

表十七：試驗醫師在成人複雜皮膚及皮膚組織感染試驗之診斷(成人ITT族群)

Primary Diagnosis	成人病人 (Cubicin/對照藥品*)		
	Study 9801 N=264/N=266	Study 9901 N=270/N=292	Pooled N=534/N=558
Wound Infection	99(38%)/116(44%)	102(38%)/108(37%)	201(38%)/224(40%)
Major Abscess	55(21%)/43(16%)	59(22%)/65(22%)	114(21%)/108(19%)
Ulcer infection	71(27%)/75(28%)	53(20%)/68(23%)	124(23%)/143(26%)
Other infection <sup>†</sup>	39(15%)/32(12%)	56(21%)/51(18%)	95(18%)/83(15%)

\* 對照組：Vancomycin (每12小時靜脈注射1g)或抗葡萄球菌之半合成penicillin (如：nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 每日4-12 g分次靜脈注射)

† 主要的次分類診斷如難治療的蜂窩組織炎、膿瘡或外傷傷口感染

試驗一(9801)主要在美國及南非執行；試驗二(9901)則在美國以外其他地區執行。這二個實驗設計相同，但病人特性不同，包括糖尿病史和週邊血管疾病。這二項試驗共有534位成人病人接受Cubicin治療和558位成人病人接受對照藥治療。大多數的病人(89.7%)接受靜脈給予的藥物。

這二個試驗的療效指標是意圖治療族群(ITT)和臨床可評估族群(CE)的臨床治療成功率。在試驗9801的ITT族群，病人以Cubicin治療的臨床治療成功率是62.5%(165/264)，以對照藥治療之臨床治療成功率是60.9%(162/266)。其CE族群，在病人以Cubicin治療的臨床治療成功率是76.0%(158/208)，以對照藥品治療之臨床治療成功率是76.7%(158/206)。在試驗9901的ITT族群，病人以Cubicin治療的臨床成功率是80.4%(217/270)，以對照藥治療之臨床治療成功率是80.5%(235/292)。其CE族群在病人以Cubicin治療的臨床治療成功率是89.9%(214/238)，以對照藥治療之臨床治療成功率是90.4%(226/250)。這個致病菌的微生物可評估病人的成功率列於表十八。

表十八、致病菌感染的臨床治療成功率，於複雜的皮膚和皮膚組織感染試驗(微生物可評估成人族群)

致病菌	臨床成功率 n/N (%)

	Cubicin	對照藥品*
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) <sup>†</sup>	170/198 (86%)	180/207 (87%)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <sup>†</sup>	21/28 (75%)	25/36 (69%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94%)	80/88 (91%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85%)	22/29 (76%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100%)	9/11 (82%)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

\* 對照組：Vancomycin (每12小時靜脈注射1g) 或抗葡萄球菌之半合成penicillin (如：nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 每日4-12 g分次靜脈注射)

† 根據中央實驗室的試驗

### 兒童病人 (1至17歲) 之複雜性皮膚和軟組織感染：

兒童cSSSI試驗為一前瞻、多中心、隨機、非比較性試驗。研究總計納入396位年齡1至17歲，由革蘭氏陽性菌引起cSSSI的兒童病人。

如病人在初期患有菌血症、骨髓炎、心內膜炎和肺炎則被排除。病人依不同年齡層依序收案，每日依年齡層投與不同劑量之Cubicin，最長達14天。各年齡層及劑量說明如下：

12至17歲青少年 (病人人數=113) 接受的Cubicin劑量為5 mg/kg，

7至11歲兒童 (病人人數=113) 接受的Cubicin劑量為7 mg/kg，

2至6歲兒童 (病人人數=125) 接受的Cubicin劑量為9 mg/kg，

1至小於2歲嬰兒 (病人人數=45) 接受的Cubicin劑量為10 mg/kg。

病人依據2:1之比例隨機分配為接受Cubicin，或符合標準治療(standard of care; SOC)的對照藥品，這些試劑包含vancomycin、clindamycin或抗葡萄球菌之半合成penicillin (nafcillin、oxacillin或cloxacillin) 的靜脈治療。如臨床症狀改善則可改為口服治療 (並未限制須注射的最小劑量)。

此項研究之主要目的為評估Cubicin的安全性。臨床療效是根據治療結束 (end of treatment; EOT，意即施予最後一次劑量後3天) 以及後續再觀察一段時間(test of cure; TOC，意即施予最後一次劑量後7-14天) 症狀是否有改善或緩解進行判定。在研究中隨機分配的396位病人，有389位接受Cubicin或對照藥品，並納入意圖治療族群 (ITT)。其中257位病人隨機分配至Cubicin組，132位病人隨機分配至對照藥品組。大約有95%受試者轉換至口服治療。轉換日分佈從第1天至第14天，平均轉換日為第4天。在施予最後一次治療劑量 (注射及口服) 後7-14天 (TOC會診) 時判定的Cubicin臨床成功率為88% (227/257)，對照藥品為86% (114/132)。

## 12.2 *S. aureus* 菌血症 / 心內膜炎

### 成人之*S. aureus* 菌血症 / 心內膜炎

在一項隨機分派、有對照組、多國、多中心、開放性的研究中，證明Cubicin對金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 菌血症病人具有治療的療效。在此研究中，受試對象是在接受第一劑研究藥物之前兩天內，血液檢體中至少出現一次金黃色葡萄球菌陽性 (不論來源) 的成年病人，他們將被隨機分派接受Cubicin (6 mg/kg IV q24h) 或標準療法 (抗葡萄球菌之半合成penicillin 2 g IV q4h [nafcillin、oxacillin、cloxacillin或flucloxacillin] 或 vancomycin 1 g IV q12h，每組都需在前4天先以gentamicin 1 mg/kg每8小時IV施打一次。在對照組的病人中，有93%先接受4天

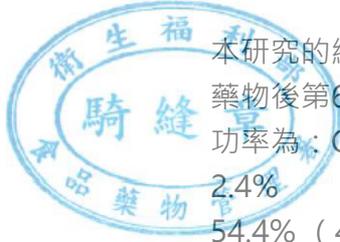
(中位數) gentamicin治療，而Cubicin組則只有一名病人 (<1%)。裝有人工心臟瓣膜、血管內裝有外來物體，且未計畫在接受第一劑研究藥物後4天內移除者，以及有嚴重嗜中性白血球減少症與已知患有骨髓炎、多重微生物血液感染、肌酸酐清除率<30 mL/分鐘或肺炎的病人，都不得參與研究。

病人進入研究時，將依改良式杜克標準 (Duke criteria) (「可能」、「確定」、「不是」心內膜炎) 為其心內膜炎的可能性分類，因此在登錄進入研究之後的5天內，病人必須接受心臟超音波檢查，包括經食道心臟超音波 (transesophageal echocardiogram, TEE)。對照藥品的選擇是根據金黃色葡萄球菌株對oxacillin的敏感性，而研究治療的持續時間則是依據研究人員的臨床診斷而定，在痊癒檢測診 (Test of Cure visit, 即最後一劑藥物後第6週) 時，則將由一個對治療設盲的「判定委員會」 (Adjudication Committee)，利用計畫書中規定的臨床定義與綜合主要療效指標 (臨床上與微生物學上的療效)，做出最後的診斷與效果評估。

總共有246名年齡至少18歲的金黃色葡萄球菌菌血症病人 (Cubicin組124人、對照組122人)，在美國與歐洲的48個中心內接受隨機分組。在ITT族群中，有120名病人接受Cubicin、115名病人接受對照藥 (其中62人接受抗葡萄球菌之半合成penicillin、53人接受vancomycin)，而在以抗葡萄球菌之半合成penicillin治療的病人中，有35人在等待金黃色葡萄球菌株之敏感性出現最後結果之前，已先接受 vancomycin 治療1到3天。ITT族群的235名病人的年齡中位數為53歲 (範圍：21到91歲)，其中Cubicin組有30/120 (25%) 的年齡≥65歲，對照組有37/115 (32%) 的年齡≥65歲，而且在此235名ITT族群病人中，兩組治療組共有141人 (60%) 為男性、156人 (66%) 為白人，此外，在ITT族群中有176人 (75%) 出現全身性發炎反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，並有85人 (36%) 在金黃色葡萄球菌菌血症開始前30天內動過手術，另有89名病人 (38%) 則有MRSA引起的菌血症。進入研究時的診斷是根據改良式杜克標準，包括37名 (16%) 「確定」、144名 (61%) 「可能」與54名 (23%) 「不是」心內膜炎的病人，在進入研究時診斷為「確定」心內膜炎的37名病人中，全部 (100%) 都被診斷為感染性心內膜炎，而進入研究時診斷為「可能」心內膜炎的144名病人中，約有15人 (10%) 被「判定委員會」診斷為感染性心內膜炎，在進入研究時診斷為「不是」心內膜炎的54名病人中，亦有1人 (2%) 被「判定委員會」診斷為感染性心內膜炎。

ITT族群中有182名病人被「判定委員會」診斷為菌血症，其中有53名病人是被診斷為感染性心內膜炎，大約有35人感染右側心內膜炎，有18人感染左側心內膜炎，另外還有121人則被診斷有複雜性金黃色葡萄球菌菌血症，以及61人有非複雜性金黃色葡萄球菌菌血症。

複雜性菌血症之定義為：在至少兩個不同的日子裡，從血液培養中分離到金黃色葡萄球菌，與/或轉移性感染位置 (深層組織感染)，而且病人需根據改良式杜克標準被歸類為「不是」心內膜炎。非複雜性菌血症之定義為：僅從單日血液培養中分離到金黃色葡萄球菌，且無轉移性感染位置、無人工物體感染，而且病人需根據改良式杜克標準被歸類為「不是」心內膜炎。臨床試驗中使用的右側感染性心內膜炎 (RIE) 之定義為：被改良式杜克標準歸類為「確定」或「可能」的心內膜炎，而且在心臟超音波檢查時，未出現易感染病理證據，且二尖瓣 (mitral valve) 或主動脈瓣 (aortic valve) 亦未受到影響者。複雜性右側心內膜炎病人，包括未使用靜脈注射藥物、血液培養呈MRSA陽性、血清肌酸酐≥2.5 mg/dL或有肺部外感染證據的病人，只要有使用靜脈注射藥物、血液培養呈MSSA陽性、血清肌酸酐<2.5 mg/dL，以及無肺部外感染證據的病人，則都被視為有非複雜性右側心內膜炎。



本研究的綜合主要療效指標，為ITT族群與PP ( Per Protocol ) 族群在痊癒檢測診 ( 即最後一劑藥物後第6週 ) 時，由「判定委員會」判定的成功率。ITT族群由「判定委員會」判定的整體成功率為：Cubicin組病人為44.2% ( 53/120 )、對照組病人為41.7% ( 48/115 ) ( 差異= 2.4% [95%信賴區間為 -10.2, 15.1] )。PP族群的成功率為：Cubicin組病人為54.4% ( 43/79 )、對照組病人為53.3% ( 32/60 ) ( 差異= 1.1% [95%信賴區間為 -15.6, 17.8] )。

由「判定委員會」判定的成功率如表十九所示。

表十九、治癒檢測時，評審委員會判定S. aureus 菌血症 / 心內膜炎之成人治癒比率(ITT族群)

族群	成功率n/N (%)		差異： Cubicin-對照藥品 (信賴區間)
	Cubicin 6 mg/kg	對照藥品*	
全體	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (-10.2, 15.1) <sup>†</sup>
基礎期之病原菌			
MSSA	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4.0% (-22.6, 14.6) <sup>‡</sup>
MRSA	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (-10.2, 35.5) <sup>‡</sup>
進入試驗時的診斷 <sup>§</sup>			
確定或可能為感染性心內膜炎	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (-11.6, 21.4) <sup>‡</sup>
非感染性心內膜炎	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5.8% (-36.2, 24.5) <sup>‡</sup>
最後的診斷			
非複雜性菌血症	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (-31.7, 33.9) <sup>¶</sup>
複雜性菌血症	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5.6% (-17.3, 28.6) <sup>¶</sup>
右側感染性心內膜炎	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1.6% (-44.9, 41.6) <sup>¶</sup>
非複雜性右側感染性心內膜炎	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25.0% (-51.6, 100.0) <sup>¶</sup>

複雜性右側感染性心內膜炎	5/13 (39%)	6/12 (50%)	-11.5% (-62.4, 39.4) <sup>¶</sup>
左側感染性心內膜炎	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11.1% (-55.9, 33.6) <sup>¶</sup>

\* 對照組：vancomycin (每12小時靜脈注射1 g) 或抗葡萄球菌之半合成penicillin(如：nafcillin、oxacillin、cloxacillin、flucloxacillin; 每4小時靜脈注射2g) · 併用初始低劑量之gentamicin。

† 95%信賴區間

‡ 97.5%信賴區間(經多重性調整)

§ 依據改良式杜克標準<sup>5</sup>

¶ 99%信賴區間(經多重性調整)

研究期間，Cubicin組有18/120名病人死亡，對照組則有19/116名病人死亡，包括Cubicin組的3/28名心內膜炎病人與對照組的8/26名心內膜炎病人，以及Cubicin組的15/92名菌血症病人與對照組的11/90名菌血症病人。在有持續性或復發性金黃色葡萄球菌感染的病人中，Cubicin組有8/19名病人死亡，對照組則有7/11名病人死亡。

整體而言，在金黃色葡萄球菌菌血症的清除時間上，Cubicin組與對照組之間並無差異，其中有MSSA的病人，清除時間中位數為4天，有MRSA的病人則為8天。

因持續性或復發性金黃色葡萄球菌感染而造成治療失敗的病人（由「判定委員會」評估），Cubicin組有19/120（16%）人（12人有MRSA、7人有MSSA），對照組有11/115（10%）（9名病人有MRSA並以vancomycin治療，2名病人有MSSA並以抗葡萄球菌之半合成盤尼西林製劑治療）。經中央實驗室檢測發現，在所有治療失敗的病例中，有6名以Cubicin治療的病人與1名以vancomycin治療的病人，在治療時或治療後出現MICs增加（敏感性降低）的情形。因持續性或復發性金黃色葡萄球菌感染而治療失敗的病人，大多都有深層感染，而且未接受必要的手術治療[參見警語及注意事項(5.1.9)]。

### 兒童病人（1至17歲）之S. aureus 菌血症

兒童病人（1至17歲）之S. aureus菌血症試驗為一前瞻、多中心、隨機、比較性試驗。如病人患有心內膜炎和肺炎則被排除。病人依不同年齡層依序收案，每日一次依年齡投與不同劑量之Cubicin，最長達42天。各年齡組及劑量說明如下：

12至17歲青少年（病人人數=14）接受的Cubicin劑量為每日一次7 mg/kg，

7至11歲兒童（病人人數=19）接受的Cubicin劑量為每日一次9 mg/kg，

2至6歲兒童（病人人數=22）接受的Cubicin劑量為每日一次12 mg/kg，

無1至小於2歲之兒童病人納入研究。

病人依據2:1之比例隨機分配為接受Cubicin或符合標準治療(standard of care; SOC) 的對照藥品（包含靜脈注射vancomycin、半合成penicillin、第一代頭孢菌素（first generation cephalosporin）或clindamycin。如臨床症狀改善則可改為口服治療（並未限制靜脈注射使用的最小劑量）。

此項研究之主要目的為評估Cubicin的安全性。臨床療效是根據後續再觀察一段時間 (test of cure; TOC，意即施予最後一次劑量後7-14天) 的症狀是否有改善或緩解進行判定。

在研究中隨機分配的82位病人，有81位接受Cubicin或對照藥品治療，並納入安全性評估，其中73位病人已確認為S. aureus感染之菌血症。在其中，51位病人隨機分配至Cubicin組，22位病人隨機分配至對照藥品組。靜脈注射平均治療期為12天，分佈從第1天至第44天。48位受試者轉換至口服治療，口服平均治療期為21天。在施予最後一次治療劑量（注射及口服）後7-14天（TOC會診）時判定的Cubicin臨床成功率為88% (45/51)，對照藥品為77% (17/22)。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

淡黃色到淡棕色凍晶塊，10mL單劑量小瓶包含daptomycin 500mg。

#### 13.2 效期

如外包裝所示。

#### 13.3 儲存條件

超過包裝上標示之保存期限後不應使用。  
2至8°C (36至46°F)冷藏儲存；避免過熱。

#### 13.4 儲存注意事項

Cubicin與相容之靜脈稀釋液調配後的儲存條件，請參見調製方式(3.2)。

### 14 病人使用須知

#### 過敏反應

建議病人可能發生過敏反應，包括嚴重的皮膚、腎臟、肺或其他器官反應，這些嚴重反應需要立即治療。病人應報告任何以前使用daptomycin的過敏反應[參見警語及注意事項(5.1.1, 5.1.4, 5.1.5)]。  
肌肉疼痛或無力（肌病和橫紋肌溶解症、周圍神經病變）

建議病人應報告肌肉疼痛或無力，尤其是前臂和小腿，以及刺痛或麻木[參見警告/注意事項 (5.1.2, 5.1.6)]。

#### 咳嗽、呼吸困難或發燒（嗜伊紅性白血球肺炎）

建議病人應報告咳嗽、呼吸困難或發熱的任何症狀[參見警語及注意事項(5.1.3)]。

#### C. difficile相關之腹瀉 (CDAD)

向病人建議腹瀉是由包括 Cubicin在內的抗菌藥物引起的常見問題，通常在停用抗菌藥物時結束。在開始使用包括Cubicin在內的抗菌藥物治療後，有時病人可能會出現水樣便和血便（伴有或不伴有胃痙攣和發燒），甚至在接受最後一劑抗菌藥物後2個月或更長時間。如果發生這種情況，病人應盡快聯繫他們的醫師[參見警語及注意事項 (5.1.8)]。

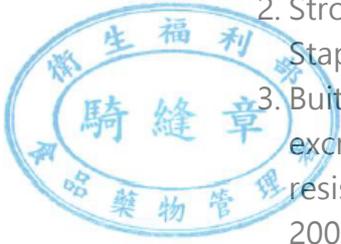
#### 微生物抗藥性

應告知病人包括 Cubicin在內的抗菌藥物，應使用治療細菌感染，它們不治療病毒感染（例如普通感冒）。當 Cubicin 被用於治療細菌感染時，應告知病人儘管在治療過程中早期感覺好轉是常見的，但應完全按照指示給藥。跳過劑量或未完成整個治療過程可能(1)降低立即治療的有效性，和(2)增加細菌產生耐藥性的可能性，並且將來不能用 Cubicin或其他抗菌藥物治療。

### 15 其他

#### 15.1 參考資料

1. Liu SL, Howard LC, Van Lier RBL, Markham JK: Teratology studies with daptomycin administered intravenously (iv) to rats and rabbits. Teratology 37(5):475, 1988.



2. Stroup JS, Wagner J, Badzinski T: Use of daptomycin in a pregnant patient with Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Pharmacother 44(4):746-749, 2010.
3. Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA. Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pelvic inflammatory disease. Pharmacotherapy 2009;29(3):347-351.
4. Klibanov OM, Vickery S, Nortey C: Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. Ann Pharmacother 48(5):652-655, 2014.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-638.

## 15.2 參考版本

uspi-mk3009-i-2202r013

## 16 藥商電話號碼

0800-086-288

## 製造廠

次級包裝廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠

基隆市七堵區工建西路5號

次級包裝廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

桃園市中壢區中華路一段838號

主製造廠：PATHEON ITALIA  
S.P.A. MONZA OPERATIONS

VIALE, G.B. STUCCHI 110, 20900 MONZA(MB), ITALY

## 藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3之1號3樓