

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 350 mg даптомицин (daptomycin).

Един ml съдържа 50 mg даптомицин след реконституиране със 7 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 500 mg даптомицин (daptomycin).

Един ml съдържа 50 mg даптомицин след реконституиране с 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Бледожълта до светлокафява лиофилизирана компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cubicin е показан за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1).

- Възрастни и педиатрични пациенти (1- до 17-годишна възраст) с усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (уИКМТ).
- Възрастни пациенти с десностранен инфекциозен ендокардит (ДИЕ), причинен от *Staphylococcus aureus*. Препоръчва се, решението да се започне лечение с даптомицин, да бъде съобразено с антибактериалната чувствителност на микроорганизма и да се базира на експертно мнение. Вижте точки 4.4 и 5.1.
- Възрастни и педиатрични пациенти (1- до 17-годишна възраст) с бактериемия със *Staphylococcus aureus* (SAB). Употребата при възрастни с бактериемия трябва да се свърже с ДИЕ или с уИКМТ, докато употребата при педиатрични пациенти с бактериемия трябва да се свърже с уИКМТ.

Даптомицин е активен само срещу Грам положителни бактерии (вж. точка 5.1). При комбинирани инфекции, при които се предполага участието на Грам отрицателни и/или определени видове анаеробни бактерии, Cubicin трябва да бъде прилаган едновременно с подходящо(и) антибактериално(и) лекарство(а).

Необходимо е съобразяване с официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При клиничните проучвания с пациенти, даптомицин се влива под формата на инфузия за период от поне 30 минути. Липсва клиничен опит от прилагането на даптомицин като инжекция в продължение на 2 минути. Този начин на приложение е проучен единствено при здрави хора. Независимо от това, при сравнение със същите дози, приложени като

интравенозна инфузия за период от 30 минути, няма клинично значими разлики във фармакокинетиката и профила на безопасност на даптомицин (вж. точки 4.8 и 5.2).

Дозировка

Възрастни

- уИКМТ без съпътстваща SAB: Cubicin 4 mg/kg се прилага веднъж на 24 часа за 7-14 дни или до преминаване на инфекцията (вж. точка 5.1).
- уИКМТ със съпътстваща SAB: Cubicin 6 mg/kg се прилага веднъж на 24 часа. Вижте по-долу за адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Може да е необходимо продължителността на терапията да е повече от 14 дни в съответствие с очаквания риск от усложнения при конкретния пациент.
- Известен или предполагаем ДИЕ причинен от *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg се прилага веднъж на 24 часа. Вижте по-долу за адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Продължителността на терапията трябва да бъде съобразена със съществуващите официални препоръки.

Cubicin се прилага интравенозно, разтворен в 0,9 % натриев хлорид (вж. точка 6.6). Cubicin не трябва да се използва по-често от веднъж дневно.

Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се изследват на изходно ниво и на редовни интервали (поне веднъж седмично) по време на лечението (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Даптомицин се елиминира предимно през бъбреците.

Поради ограничен клиничен опит (вижте таблицата и бележките по-долу) Cubicin трябва да се прилага само при възрастни пациенти с някаква степен на бъбречно увреждане (CrCl < 80 ml/min), когато се предполага очакваните клинични ползи да оправдаят потенциалния риск. При всички пациенти с някаква степен на бъбречно увреждане трябва внимателно да се следят отговора към лечението, бъбречната функция и нивата на креатин фосфокиназата (СРК) (вижте точки 4.4 и 5.2). Схемата на прилагане на Cubicin при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане не е установена.

Адаптиране на дозата при възрастни пациенти с бъбречно увреждане според показанието и креатининовия клирънс

Показание за употреба	Креатининов клирънс	Препоръчвана доза	Коментар
уИКМТ без SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg веднъж дневно	Вижте точка 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg на всеки 48 часа	(1, 2)

Показание за употреба	Креатининов клирънс	Препоръчвана доза	Коментар
ДИЕ или уИКМТ свързани със SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg веднъж дневно	Вижте точка 5.1
	<30 ml/min	6 mg/kg на всеки 48 часа	(1, 2)

уИКМТ = усложнени инфекции на кожата и меките тъкани; SAB = бактериемия със *Staphylococcus aureus*

(1) Безопасността и ефикасността на промените в дозовия интервал не са били оценявани в хода на контролирани клинични изпитвания и препоръките се основават на фармакокинетични проучвания и резултати от фармакокинетично моделиране (вж. точки 4.4 и 5.2).

(2) Същите промени в дозата, които се основават на фармакокинетични данни, получени при доброволци, включително резултати от фармакокинетично моделиране, се препоръчват и при възрастни пациенти на хемодиализа (ХД) или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (ПАПД). Когато е възможно, Cubicin трябва да се прилага след завършване на диализата в същия ден (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при прилагане на Cubicin при пациенти с леко до умерано по тежест чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас В) (вж. точка 5.2). Няма налична информация при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас С). Следователно е необходимо повишено внимание в случай на прилагане на Cubicin при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст трябва да се използва препоръчителната доза, освен при такива с тежко бъбречно увреждане (вж. по-горе и точка 4.4).

Педиатрична популация (от 1- до 17-годишна възраст)

Препоръчителната дозировка в зависимост от възрастта и показанията на педиатричните пациенти са показани по-долу.

Възрастова Група	Показание			
	уИКМТ без SAB		уИКМТ, свързани със SAB	
	Схема на прилагане	Продължителност на лечението	Схема на прилагане	Продължителност на лечението
12 до 17 години	5 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 30 минути	До 14 дни	7 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 30 минути	(1)
7 до 11 години	7 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 30 минути		9 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 30 минути	
2 до 6 години	9 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 60 минути		12 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 60 минути	

1 до < 2 години	10 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 60 минути		12 mg/kg веднъж на всеки 24 часа под формата на инфузия за период от 60 минути	
уИКМТ = усложнени инфекции на кожата и меките тъкани; SAB = бактериемия със <i>Staphylococcus aureus</i>; (1) Минималната продължителност на лечението с Cubicin при педиатрични пациенти със SAB трябва да е в съответствие с очаквания риск от усложнения при отделния пациент. В зависимост от очаквания риск от усложнения при отделния пациент, може да е необходимо продължителността на лечение с Cubicin да е по-дълга от 14 дни. Средната продължителност на лечението с Cubicin i.v. в проучване при педиатрични пациенти със SAB е 12 дни, в диапазон от 1 до 44 дни. Продължителността на лечението трябва да е в съответствие с наличните официални препоръки.				

Cubicin се прилага интравенозно, разтворен в 0,9 % натриев хлорид (вж. точка 6.6). Cubicin не трябва да се прилага по-често от веднъж дневно.

Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се изследват на изходно ниво и на редовни интервали (поне веднъж седмично) по време на лечението (вж. точка 4.4).

Cubicin не трябва да се прилага при педиатрични пациенти на възраст под една година поради риска от потенциални ефекти върху мускулната, невромускулната и/или нервната система (периферна и/или централна), каквито са наблюдавани при кучета през неонаталния период (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

При възрастни Cubicin се прилага чрез интравенозна инфузия (вж. точка 6.6) и се влива за период от 30 минути или чрез интравенозна инжекция (вж. точка 6.6) и се прилага в продължение на 2 минути.

При педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години, Cubicin се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). При педиатрични пациенти на възраст от 1 до 6 години, Cubicin се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути (вж. точка 6.6).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Ако след започване на лечението с Cubicin бъде установен фокус на инфекция, различен от уИКМТ или ДИЕ, трябва да се има предвид прилагане на алтернативна антибактериална терапия, с доказана ефективност при лечението на конкретния наличен тип инфекция(и).

Анафилаксия/реакции на свръхчувствителност

Съобщава се за случаи на анафилаксия/реакции на свръхчувствителност при прилагане на Cubicin. В случай че възникне алергична реакция към Cubicin, употребата трябва да се прекрати и да се започне съответното лечение.

Пневмония

В клинични проучвания е показано, че Cubicin не е ефективен при лечение на пневмония. Поради тази причина Cubicin не е показан за лечение на пневмония.

Десностраниен инфекциозен ендокардит (ДИЕ) причинен от *Staphylococcus aureus*

Клиничните данни при употребата на Cubicin за лечение на ДИЕ, причинен от *Staphylococcus aureus* са ограничени до 19 възрастни пациенти (вж. „Клинична ефикасност при възрастни“ в точка 5.1). Безопасността и ефикасността на Cubicin при деца и юноши на възраст под 18 години с десностраниен инфекциозен ендокардит (ДИЕ), причинен от *Staphylococcus aureus*, не са установени.

Ефикасността на Cubicin при пациенти с инфекции в резултат на изкуствена клапа или левостраниен инфекциозен ендокардит, причинен от *Staphylococcus aureus* не е доказана.

Дълбоки инфекции

Пациентите с дълбоки инфекции трябва да бъдат подложени на оперативно лечение (напр. отстраняване на контаминирани тъкани, отстраняване на механични средства, хирургична замяна на клапи) незабавно.

Ентерококови инфекции

Няма достатъчно доказателства, за да могат да се направят никакви заключения относно възможната клинична ефикасност на Cubicin срещу инфекции, причинени от ентерококи, включително *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Освен това не е установена схемата на прилагане на даптомицин, която би била подходяща за лечение на ентерококови инфекции с или без бактериемия. Съобщава се за случаи на ентерококови инфекции, повечето от които със съпътстваща бактериемия, при които лечението с даптомицин е било неуспешно. В отделни случаи неуспешното лечение е било свързано с изолиране на микроорганизми с намалена чувствителност или с изявена резистентност към даптомицин (вж. точка 5.1).

Нечувствителни микроорганизми

Употребата на антибактериални средства може да допринесе за свръхрастежа на нечувствителни микроорганизми. В случай на поява на суперинфекция по време на лечението, трябва да бъдат взети съответните мерки.

Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

Съобщава се за случаи на диария, свързана с *Clostridioides difficile* (CDAD) при прилагане на Cubicin (вж. точка 4.8). Ако се подозира или потвърди CDAD, може да се наложи спиране на Cubicin и започване на съответно лечение, при наличие на клинични показания.

Взаимодействия с лекарства/лабораторни тестове

Наблюдава се е фалшиво удължаване на протромбиновото време (ПВ) и повишаване на международното нормализирано съотношение (INR), ако при изследването им се използват определени рекомбинантни тромбопластинови реагенти (вж. точка 4.5).

Креатинфосфокиназа и миопатия

По време на лечение с Cubicin е съобщено за повишаване на плазмените стойности на креатин фосфокиназа (СРК; ММ изоензим), свързани с мускули болки и/или слабост, и случаи на миозит, миоглобинемия и рабдомиолиза (вж. точки 4.5, 4.8 и 5.3). В клинични проучвания, значимо повишаване на плазмените стойности на СРК до > 5x горната референтна граница (ГРГ) без симптоми от страна на мускулите, настъпва по-често при лекуваните с Cubicin

пациенти (1,9 %), в сравнение с тези, които получават лекарства, служещи за сравнение (0,5 %). Следователно се препоръчва:

- Плазмените стойности на СРК трябва да бъдат определяни при започване на лечението и през редовни интервали (поне веднъж седмично) по време на лечението при всички пациенти.
- СРК трябва да се измерва по-често (напр. на всеки 2-3 дни през първите две седмици от лечението) при пациенти с повишен риск от развитие на миопатия. Например пациенти с някаква степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min, вж. точка 4.2), включително такива на хемодиализа или ПАПД и пациенти, приемащи други лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с възможност за развитие на миопатия (напр. инхибитори на HMG-CoA редуктазата, фибрати и циклоспорин).
- Не може да бъде изключено, че пациентите със стойности на СРК по-големи от 5 пъти над горната референтна граница при започване на лечението, могат да бъдат с повишен риск от допълнително покачване по време на лечението с даптомицин. Това е необходимо да бъде взето под внимание при започване на лечение с даптомицин и ако се прилага даптомицин, пациентите трябва да бъдат мониторираны по-често от веднъж в седмицата.
- Cubicin не трябва да се прилага при пациенти, които приемат други лекарствени продукти, свързани с миопатия, освен ако не се счита, че ползата за пациента надхвърля риска.
- Пациентите трябва да бъдат преглеждани редовно по време на лечението за признаци или симптоми, които могат да бъдат изява на миопатия.
- Стойностите на СРК трябва да бъдат следени на всеки два дена при всеки пациент, който развие мускулна болка с неизяснен характер, чувствителност, слабост или крампи. Приемът на Cubicin трябва да бъде прекратен при наличие на мускулни симптоми с неизяснен характер, ако стойностите на СРК достигнат повече от 5 пъти над горната референтна граница.

Периферна невропатия

Пациентите, които развият признаци или симптоми, които могат да бъдат изява на периферна невропатия, по време на лечението с Cubicin, трябва да бъдат изследвани и е необходимо обсъждане за спиране на приема на даптомицин (вж. точки 4.8 и 5.3).

Педиатрична популация

Cubicin не трябва да се прилага при педиатрични пациенти на възраст под една година, поради риск от проява на потенциални ефекти върху мускулната, невромускулната и/или нервната система (периферна и/или централна), наблюдавани при кучета през неонаталния период (вж. точка 5.3).

Еозинофилна пневмония

Има съобщения за случаи на еозинофилна пневмония при пациенти на лечение с Cubicin (вж. точка 4.8). В повечето от съобщените случаи, свързани с употребата на Cubicin, при пациентите се наблюдават висока температура, диспнея с хипоксична дихателна недостатъчност и дифузни белодробни инфилтрати или организираща пневмония. Болшинството от случаите възникват след повече от 2-седмично лечение с Cubicin и се подобряват след спиране на Cubicin и започване на кортикостероидна терапия. При повторна експозиция се съобщава за рецидив на еозинофилната пневмония. При пациентите, при които по време на лечението с Cubicin се наблюдават описаните по-горе признаци и симптоми трябва своевременно да бъдат проведени необходимите медицински изследвания, включително ако е необходимо да се направи бронхоалвеоларен лаваж, с цел изключване на други причинители (напр. бактериални инфекции, гъбични инфекции, паразитози, други лекарствени продукти). Лечението с Cubicin трябва да се спре незабавно и да се започне лечение със системни кортикостероиди, когато това е уместно.

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с даптомицин са съобщени тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) и везикулобулозен обрив със или без засягане на лигавиците (синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) или токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8). При назначаване на лечението, пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, Cubicin незабавно трябва да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил тежка кожна нежелана реакция по време на употреба на даптомицин, лечението с даптомицин никога не трябва да се подновява при този пациент.

Тубулоинтерстициален нефрит

При постмаркетинговия опит с даптомицин са съобщени случаи на тубулоинтерстициален нефрит (tubulointerstitial nephritis, TIN). При пациенти, които развиват висока температура, обрив, еозинофилия и/или ново или влошаващо се бъбречно увреждане по време на лечението с Cubicin, трябва да се проведат медицински изследвания. Ако се подозира TIN, лечението с Cubicin трябва незабавно да се преустанови и да се предприеме подходящо лечение и/или мерки.

Бъбречно увреждане

По време на лечение с Cubicin се съобщава за случаи на бъбречно увреждане. Тежкото бъбречно увреждане само по себе си може да е предпоставка за повишаване на нивата на даптомицин, което може да повиши риска от развитие на миопатия (вж. по-горе).

Налага се корекция на дозовия интервал на Cubicin при възрастни пациенти, чийто креатининов клирънс е $< 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2). Безопасността и ефикасността на промените в дозовия интервал не са били оценявани в хода на контролирани клинични изпитвания и препоръките се основават предимно на данни от фармакокинетично моделиране. Cubicin трябва да бъде използван при такива пациенти само когато се счита, че очакваната клинична полза надхвърля потенциалния риск.

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Cubicin при пациенти, които вече имат определена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min}$) преди започване на лечението с Cubicin. Препоръчва се редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 5.2).

В допълнение, по време на едновременно приложение на потенциално нефротоксични лекарствени продукти, се препоръчва редовно проследяване на бъбречната функция, независимо от съществуващата преди това бъбречна функция на пациента (вж. точка 4.5).

Схемата на прилагане на Cubicin при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане не е установена.

Затлъстяване

При пациенти с наднормено тегло, с индекс на телесната маса - Body Mass Index (BMI) $> 40 \text{ kg/m}^2$, но с креатининов клирънс $> 70 \text{ ml/min}$, $AUC_{0-\infty}$ на даптомицин е значимо повишена (средно 42 % по-висока) в сравнение със съответните контроли без наднормено тегло. Съществува ограничена информация за безопасността и ефикасността на даптомицин при пациенти с висока степен на наднормено тегло и по тази причина се препоръчва повишено внимание. Въпреки това, до този момент няма доказателство, че се изисква намаляване на дозата (вж. точка 5.2).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Даптомицин се метаболизира в малка степен или не се метаболизира от Цитохром P450 (CYP450). Малко вероятно е даптомицин да инхибира или индуцира метаболизма на лекарствени продукти, които се метаболизират от P450.

Проучванията за взаимодействия на Cubicin са проведени с азтреонам, тобрамицин, варфарин и пробенецид. Даптомицин не повлиява фармакокинетиките на варфарин и пробенецид, нито тези лекарствени продукти повлияват фармакокинетиката на даптомицин. Фармакокинетиката на даптомицин се повлиява незначително от азтреонам.

Въпреки че се наблюдават малки промени във фармакокинетиките на даптомицин и тобрамицин при едновременното им приложение чрез 30-минутна интравенозна инфузия, при доза на Cubicin 2 mg/kg, промените не са статистически значими. Взаимодействието между даптомицин и тобрамицин при одобрената доза на Cubicin не е известно. Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на Cubicin и тобрамицин.

Опитът с едновременно прилагане на Cubicin и варфарин е ограничен. Не са провеждани проучвания за употребата на Cubicin с други антикоагуланти, различни от варфарин. Необходимо е проследяване на антикоагулантната активност при пациенти, приемащи Cubicin и варфарин през първите няколко дни след започване на лечението с Cubicin.

Съществува ограничен опит по отношение на едновременното приложение на даптомицин с други лекарствени продукти, които могат да отключат развитието на миопатия (напр. инхибитори на HMG-CoA редуктазата). Въпреки това, има случаи на значимо нарастване на стойностите на CPK и случаи на рабдомиолиза при възрастни пациенти, приемащи един от тези лекарствени продукти едновременно с Cubicin. Препоръчва се, ако е възможно, временно да бъде прекратен приема на други лекарствени продукти, свързани с миопатия, освен ако ползите от едновременното им приложение не надхвърлят риска. В случай, че не може да бъде избегнато едновременното приложение, стойностите на CPK трябва да бъдат определяни по-често от веднъж в седмицата и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми, характерни за изявата на миопатия. Вж точки 4.4, 4.8 и 5.3.

Даптомицин се елиминира предимно чрез бъбречна филтрация и следователно плазмените му стойности могат да бъдат увеличени по време на едновременното приложение с лекарства, които намаляват бъбречната филтрация (напр. НСПВС и COX-2 инхибитори). В допълнение, съществува възможност за настъпване на фармакодинамични взаимодействия по време на едновременното приложение, поради адитивните бъбречни ефекти. По тази причина се препоръчва повишено внимание при едновременното приложение на даптомицин с всяко лекарство, за което е известно, че намалява бъбречната филтрация.

По време на пост-маркетинговото проследяване са съобщени случаи на взаимодействие между даптомицин и определени реактиви, използвани в някои изследвания за определяне на протромбиново време/международно нормализирано съотношение (PT/INR). Това взаимодействие води до фалшиво удължаване на PT и увеличаване на INR. Ако при пациенти, които приемат даптомицин се наблюдава необяснимо нарушение в PT/INR, трябва да бъде обсъдено възможно *in vitro* взаимодействие с лабораторните тестове. Възможността за грешни резултати може да бъде намалена чрез вземане на пробите за изследване на PT или INR в периода на спадане на плазмените концентрации на даптомицин (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни от употребата на даптомицин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Cubicin не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост, т. е. само ако очакваната полза надхвърля възможния риск.

Кърмене

При проучване с един случай при хора, Cubicin е бил прилаган интравенозно ежедневно в продължение на 28 дни при кърмеща майка, в доза от 500 mg/ден, като на 27-ия ден в продължение на 24 часа са събирани проби от кърмата. Най-високата, измерена концентрация на даптомицин в кърмата е била 0,045 µg/ml, което е ниска концентрация. Поради тази причина, докато не се натрупа повече опит, кърменето трябва да се преустанови, когато Cubicin се прилага при кърмачки.

Фертилитет

Няма налични данни относно влиянието на даптомицин върху фертилитета. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Въз основа на съобщените нежелани лекарствени реакции се предполага, че е малка вероятността Cubicin да предизвика ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания 2 011 възрастни индивиди са получавали Cubicin. При тези изпитвания 1 221 индивиди са получавали дневна доза от 4 mg/kg, от които 1 108 са пациенти, а 113 са здрави доброволци; 460 индивиди са получавали дневна доза от 6 mg/kg, от които 304 са пациенти и 156 са здрави доброволци. В педиатрични проучвания 372 пациенти са получавали Cubicin, от които 61 са получавали единична доза и 311 са получавали терапевтична схема за УИКМТ или SAB (дневни дози от 4 mg/kg до 12 mg/kg). Нежелни лекарствени реакции (т.е. считани от изследователя за възможно, вероятно или определено свързани с лекарствения продукт) са съобщени с еднаква честота при Cubicin и сравняваните терапевтични схеми.

Най-често докладваните нежелани реакции (чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)) са:

Гъбични инфекции, инфекция на пикочните пътища, инфекция с кандида, анемия, тревожност, безсъние, замаяност, главоболие, хипертония, хипотония, стомашно-чревна и коремна болка, гадене, повръщане, запек, диария, флатуленция, балониране и подуване на корема, отклонения в чернодробните функционални тестове (повишени аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ) или алкална фосфатаза (АФ)), обрив, сърбеж, болка в крайника, повишена серумна креатин фосфокиназа (СРК), реакции на мястото на инфузията, пирексия, астения.

По-рядко докладвани, но по-сериозни нежелани реакции включват реакции на свръхчувствителност, еозинофилна пневмония (понякога представяна като организираща пневмония), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем и рабдомиолиза.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщени по време на лечението и периода на проследяване с честоти, съответстващи на много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия период

Системо-органи класове	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i> <i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Гъбични инфекции, инфекции на пикочните пътища, кандида инфекции Фунгемия Диария, свързана с <i>Clostridioides difficile</i> **
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i> <i>Редки:</i> <i>С</i> <i>неизвестна честота*</i>	Анемия Тромбоцитемия, еозинофилия, повишаване на международното нормализирано съотношение (INR), левкоцитоза Удължаване на протромбиновото време (PT) Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	<i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Свърхчувствителност**, проявяваща се чрез изолирани спонтанни съобщения включващи, но не само, ангиоедем, белодробна еозинофилия, усещане за подуване в областта на орофаринкса, анафилаксия**, реакции, свързани с инфузията, включващи следните симптоми: тахикардия, хрипове, пирексия, ригор, общо зачервяване, световъртеж, синкоп и метален вкус
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Нечести:</i>	Намаляване на апетита, хипергликемия, електролитен дисбаланс
Психични нарушения	<i>Чести:</i>	Тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i> <i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Замаяност, главоболие Парестезии, нарушение на вкуса, тремор, дразнене на очите Периферна невропатия**
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести:</i>	Вертиго
Сърдечни нарушения	<i>Нечести:</i>	Суправентрикуларна тахикардия, екстрасистоли
Съдови нарушения	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Хипертония, хипотония Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Еозинофилна пневмония ^{1**} , кашлица

Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Стомашно-чревна и коремна болка, гадене, повръщане, запек, диария, флатуленция, балониране и раздуване на корема Диспепсия, глосит
Хепатобилиарни нарушения	<i>Чести:</i> <i>Редки:</i>	Отклонения в показателите при чернодробни функционални тестове ² (повишени аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) или алкална фосфатаза (ALP)) Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i> <i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Обрив, сърбеж Уртикария Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)**, везикулобулозен обрив със или без засягане на лигавиците (SJS или TEN)**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i> <i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Болки в крайниците, повишаване на серумната креатин фосфокиназа (СРК) ² Миозит, повишаване на миоглобина, мускулна слабост, мускулна болка, артралгия, повишаване на серумната лактат дехидрогеназа (LDH), мускулни крампи Рабдомиолиза ³ **
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести:</i> <i>С</i> <i>неизвестна честота*:</i>	Бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност и хронична бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин Тубулоинтерстициален нефрит (TIN)**
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Нечести:</i>	Вагинит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Реакции на мястото на инфузията, пирексия, астения Умора, болка

* Въз основа на съобщения от постмаркетинговия период. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неопределена големина, е невъзможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота, и затова тя се класифицира като “с неизвестна честота”.

** Вж. точка 4.4.

¹ Тъй като точният брой на случаите на еозинофилна пневмония, свързана с прилагането на даптомицин е неизвестен, към днешна дата честотата, получена в резултат на спонтанни съобщения е много ниска (< 1/10 000).

² В някои случаи на миопатия, включващи повишени стойности на СРК и мускулни симптоми, при пациентите също така се наблюдава повишаване на трансаминазите. Това повишаване на трансаминазите най-вероятно е свързано с ефектите върху скелетната мускулатура. По-голямата част от повишаванията на трансаминазите са със степен на токсичност 1-3 и преминават след прекратяване на лечението.

³ При наличие на клинична информация за пациентите с цел извършване на оценка, приблизително 50 % от случаите настъпват при пациенти със съществуващо преди това

бъбречно увреждане, или при такива, които получават съпътстващо лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват рабдомиолиза.

Данните за безопасност при прилагането на даптомицин като 2-минутна интравенозна инжекция са от две фармакокинетични проучвания със здрави възрастни доброволци. Въз основа на получените в хода на проучванията резултати, двата начина на приложение на даптомицин – 2-минутната интравенозна инжекция и 30-минутната интравенозна инфузия имат сходен профил на безопасност и поносимост. Няма съществена разлика в локалната поносимост или в естеството и честотата на нежеланите реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При случаи на предозиране се препоръчват поддържащи мерки. Даптомицин се елиминира бавно от организма чрез хемодиализа (за 4 часа се елиминира приблизително 15 % от приложената доза) или чрез перитонеална диализа (за 48 часа се елиминира приблизително 11 % от приложената доза).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериален лекарствен продукт за системна употреба, Други антибактериални средства, АТС код: J01XX09

Механизъм на действие

Даптомицин е цикличен липопептиден естествен продукт, активен само срещу Грам-положителни бактерии.

Механизмът на действие включва свързване (в присъствието на калциеви йони) към мембраните на бактериалните клетки както във фаза на растеж, така и в стационарна фаза, предизвикващо деполяризация и водещо до бързо инхибиране на синтеза на протеини, ДНК и РНК. Това води до смърт на бактериалната клетка с незначително клетъчно лизиране.

РК/PD съотношение

Даптомицин проявява бърза, зависима от концентрацията бактерицидна активност срещу Грам-положителните микроорганизми *in vitro* и при животински модели *in vivo*. При модели на животни, AUC/MIC и C_{max}/MIC корелират с ефикасността и предвидената бактерицидност *in vivo* в единични дози, еквивалентни на дозите при възрастен човек от 4 mg/kg и 6 mg/kg веднъж дневно.

Механизми на резистентност

Щамове с намалена чувствителност към даптомицин са били докладвани особено при лечението на пациенти с трудни за лечение инфекции и/или след употреба за продължителни периоди. В частност се съобщава за пациенти, инфектирани със *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* или *Enterococcus faecium*, включително пациенти с бактериемия, при които лечението е било неуспешно и е било свързано с изолиране на микроорганизми, показали намалена чувствителност или изявена резистентност към даптомицин по време на лечението.

Механизмът(ите) на резистентност към даптомицин все още не е (са) напълно изяснен.

Минималната инхибиторна концентрация (MIC)

Минималната инхибиторна концентрация (MIC) определена от (Европейският Комитет за Изследване на Антимикробна Чувствителност) the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) за Staphylococci и Streptococci (с изключение на *S. pneumoniae*) са Чувствителни ≤ 1 mg/l и Резистентни > 1 mg/l.

Чувствителност

Разпределението на резистентността може да се променя в зависимост от географското разположение и с течение на времето за определени видове и по тази причина е желателно наличието на местна информация за резистентността, особено при лекуване на тежки инфекции. При необходимост трябва да бъде потърсено експертно мнение, когато местното разпределение на резистентността е такова, че ползата от лекарственото средство е поставена под въпрос при поне няколко вида инфекции.

Обичайно чувствителни видове
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Coagulase negative staphylococci
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Group G streptococci
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Микроорганизми с вродена резистентност
Грам отрицателни микроорганизми

* обозначава микроорганизмите, срещу които се счита, че активността е задоволително демонстрирана при клинични проучвания.

Клинична ефикасност при възрастни

В две клинични проучвания при усложнени кожни и мекотъканни инфекции при възрастни, 36 % от пациентите лекувани с Cubicin отговарят на критериите за синдром на системния възпалителен отговор (SIRS). Най-честият вид лекувани инфекции са раневите инфекции (38 % от пациентите), докато 21 % имат обширни абсцеси. Тези ограничения на лекуваните групи пациенти трябва да се имат предвид при вземане на решение за употреба на Cubicin.

В хода на рандомизирано, контролирано отворено проучване при 235 възрастни пациенти с бактериемия, причинена от *Staphylococcus aureus* (т.е., поне една позитивна кръвна култура със *Staphylococcus aureus* преди прилагане на първата доза) 19 от 120 пациенти, лекувани с Cubicin отговарят на критериите за ДИЕ. От тези 19 пациенти, 11 са били заразени с метицилин-чувствителни и 8 с метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*. Различните степени на успех от лечението при пациентите с ДИЕ са показани по-долу.

Популация	Даптомицин	Сравнителен продукт	Разлики в степента на успех на лечението
	n/N (%)	n/N (%)	Степен (95 % CI)
ITT (intention to treat) популация			
ДИЕ	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protocol) популация			
ДИЕ	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Неуспех от лечението поради персистиращи или рецидивиращи инфекции със *Staphylococcus aureus* се наблюдава при 19/120 (15,8 %) пациенти, лекувани с Cubicin, 9/53 (16,7 %) пациенти,

лекувани с ванкомицин и 2/62 (3,2 %) пациенти, лекувани с антистафилококов полусинтетичен пеницилин. Сред тези случаи на неуспех, шест пациенти, лекувани с Cubicin и един пациент, лекуван с ванкомицин са имали инфекция със *Staphylococcus aureus*, при която се развиват нарастващи МИК на даптомицин по време на или след лечението (вижте “Механизми на резистентност” по-горе). Повечето пациенти, при които се наблюдава неуспех поради персистираща или рецидивираща инфекция със *Staphylococcus aureus* са имали дълбока инфекция и не са получили хирургична интервенция.

Клинична ефикасност при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на даптомицин е оценена при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години (Изпитване DAP-PEDS-07-03) с уИКМТ, причинена от Грам-положителни патогени. Пациентите са включени в изпитването поетапно в добре дефинирани възрастови групи и са им прилагани дози в зависимост от възрастта, веднъж дневно в продължение на 14 дни, както следва:

- Възрастова група 1 (n=113): 12 до 17 години, лекувани с даптомицин с доза 5 mg/kg или стандартно сравнително лекарство съгласно стандартно лечение;
- Възрастова група 2 (n=113): 7 до 11 години, лекувани с даптомицин с доза 7 mg/kg или сравнително лекарство съгласно стандартно лечение;
- Възрастова група 3 (n=125): 2 до 6 години, лекувани с даптомицин с доза 9 mg/kg или сравнително лекарство съгласно стандартно лечение;
- Възрастова група 4 (n=45): 1 до < 2 години, лекувани с даптомицин с доза 10 mg/kg или сравнително лекарство съгласно стандартно лечение.

Първичната цел на Изпитване DAP-PEDS-07-03 е да оцени безопасността на лечението. Вторичните цели включват оценка на ефикасността на различните дози интравенозен даптомицин в зависимост от възрастта спрямо стандартно лечение. Основната крайна точка за ефикасност е определен от спонсора клиничен резултат на тест, потвърждаващ излекуване (test-of-cure - TOC), оценен от заслепен медицински директор. Общо 389 пациенти са лекувани в изпитването, включително 256 пациенти, при които е прилаган даптомицин и 133 пациенти, при които е прилагано стандартно лечение. Във всички популации процентите на клиничен успех са сравними между рамената на даптомицин и на стандартно лечение, в подкрепа на основния анализ на ефикасността в ИТТ популацията.

Обобщение на определения от спонсора клиничен резултат на TOC:

	Клиничен успех при педиатрични пациенти с уИКМТ		
	Даптомицин n/N (%)	Сравнително лекарство n/N (%)	% разлика
Intent-to-treat	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Модифицирана intent-to-treat	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Клинично оценима	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Микробиологично оценима (МО)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Процентът на общ терапевтичен отговор по отношение на инфекции, причинени от MRSA, MSSA и *Streptococcus pyogenes* също е подобен между терапевтичните рамена на даптомицин и стандартно лечение (вж. таблицата по-долу; МО популация); процентът на отговор е > 94 % при двете терапевтични рамена спрямо тези често срещани патогени.

Обобщение на общия терапевтичен отговор според вида на изходния патоген (микробиологична оценка):

Патоген	Общ процент на успех ^a при педиатрични пациенти с уИКМТ n/N (%)	
	Даптомицин	Сравнително лекарство
Метицилин-чувствителен <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Метицилин-резистентен <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Пациентите, постигнали клиничен успех (клиничен отговор, дефиниран като „Излекуван“ или „Подобрен“) и микробиологичен успех (ниво на патоген, дефинирано като „Ерадикиран“ или „Предполагаемо ерадикиран“) са класифицирани, като постигнат общ терапевтичен успех.

Безопасността и ефикасността на даптомицин е оценена при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години (Изпитване DAP-PEDBAC-11-02) с бактериемия, причинена от *Staphylococcus aureus*. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 в следните възрастови групи и са им прилагани дози в зависимост от възрастта, веднъж дневно в продължение на 42 дни, както следва:

- Възрастова група 1 (n=21): 12 до 17 години, лекувани с даптомицин с доза 7 mg/kg или сравнително лекарство съгласно стандартно лечение;
- Възрастова група 2 (n=28): 7 до 11 години, лекувани с даптомицин с доза 9 mg/kg или сравнително лекарство съгласно стандартно лечение;
- Възрастова група 3 (n=32): 1 до 6 години, лекувани с даптомицин с доза 12 mg/kg или сравнително лекарство съгласно стандартно лечение;

Първичната цел на Изпитване DAP-PEDBAC-11-02 е да оцени безопасността на интравенозен даптомицин спрямо стандартно антибиотично лечение. Вторичните цели включват: клиничен резултат въз основа на оценката на заслепен оценител на клиничните отговори (успех [излекуване, подобрене], неуспех или неочменяемо) при ТОС визитата, и микробиологичен отговор (успех, неуспех или неочменяемо), основан на оценка на изходния инфектиращ патоген при ТОС.

Общо 81 участници са лекувани в проучването, включително 55 участници, при които е прилаган даптомицин, и 26 участници, при които е прилагано стандартно лечение. В проучването не са включени пациенти на възраст от 1 до < 2 години. Във всички популации процентите на клиничен успех са сравними между рамената на даптомицин и на стандартно лечение.

Обобщение на клиничния резултат, определен от заслепен оценител при ТОС:

	Клиничен успех при педиатрични пациенти със SAB		
	Даптомицин n/N (%)	Сравнително лекарство n/N (%)	% разлика
Модифицирана intent-to-treat (MITT) популация	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Микробиологично модифицирана intent-to-treat (mMITT) популация	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Клинично оценима (CE) популация	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Микробиологичният изход при ТОС за даптомицин и рамената на стандартно лечение за инфекции, причинени от MRSA и MSSA, са представени в долната таблица (mMITT популация).

Патоген	Процент на микробиологичен успех при педиатрични пациенти със SAB n/N (%)	
	Даптомицин	Сравнително лекарство
Метицилин-чувствителен <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Метицилин-резистентен <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на даптомицин като цяло е линейна независима от времето в дози от 4 до 12 mg/kg, приложени като еднократна дневна доза чрез 30-минутна интравенозна инфузия за период до 14 дни на здрави възрастни доброволци. Стационарните концентрации се постигат при третата дневна доза.

Даптомицин, приложен като 2-минутна интравенозна инжекция също показва пропорционална на дозата фармакокинетика в одобрения терапевтичен диапазон от 4 до 6 mg/kg. При здрави възрастни индивиди се наблюдава сравнима експозиция (AUC и C_{max}) след прилагане на даптомицин като 30-минутна интравенозна инфузия или като 2-минутна интравенозна инжекция.

Проучвания при животни показват, че даптомицин няма значима степен на абсорбция след перорално приложение.

Разпределение

Обемът на разпределение на даптомицин при стационално състояние при здрави възрастни доброволци е приблизително 0,1 l/kg и не зависи от дозата. Проучвания за разпределение в тъканите при плъхове показват, че даптомицин преминава в минимална степен през кръвно-мозъчната бариера и плацентарната бариера след еднократни и многократни дози.

Даптомицин се свързва обратимо с човешките плазмени протеини по концентрационно независим начин. При здрави възрастни доброволци и възрастни пациенти, лекувани с даптомицин, свързването с протеините е общо около 90 % включително при лицата с бъбречно увреждане.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че даптомицин не се метаболизира от човешките чернодробни микrozоми. *In vitro* проучванията с човешки хепатоцити показват, че даптомицин не инхибира и не идуцира активността на следните човешки изоформи на цитохром P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Малко вероятно е даптомицин да инхибира или индуцира метаболизма на лекарствени продукти, метаболизиращи се от системата на P450.

След инфузия на 14C-даптомицин при здрави възрастни, плазмената радиоактивност е подобна на концентрацията, определена в хода на микробиологичните изследвания. В урината се откриват неактивни метаболити, които се определят чрез разликата между общата радиоактивна концентрация и микробиологичната активна концентрация. При друго, отделно проучване, в плазмата не се откриват метаболити, а в урината се установяват минимални количества от три оксидативни метаболита и едно неопределено вещество. Мястото на метаболизиране не е установено.

Елиминиране

Даптомицин се екскретира предимно чрез бъбреците. Едновременното приложение на пробенецид и даптомицин няма ефект върху фармакокинетиката на даптомицин при хора, което предполага липсата или наличието на минимална активна тубулна секреция на даптомицин.

След интравенозно приложение, плазменният клирънс на даптомицин е приблизително 7 до 9 ml/hr/kg, а бъбречният клирънс 4 до 7 ml/hr/kg.

При проучване за масов баланс, използващо радиомаркиран материал, 78 % от приложената доза се открива в урината въз основа на обща радиоактивност, докато възстановяването от урината на непроменен даптомицин е приблизително 50 % от дозата. Приблизително 5 % от приложението радиомаркер се екскретират във фецеса.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

След еднократно интравенозно прилагане за период от 30 минути на Cubicin в доза от 4 mg/kg при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), средният общ клирънс на даптомицин е бил приблизително 35 % по-нисък, а средната $AUC_{0-\infty}$ е била приблизително 58 % по-висока в сравнение с тези при млади здрави доброволци (на възраст от 18 до 30 години). Няма разлика в C_{max} . Наблюдаваните различия най-вероятно се дължат на обичайното намаляване на бъбречната функция, което се среща при гериатричната популация.

Не е необходимо коригиране на дозата основано само на възрастта. Въпреки това, бъбречната функция трябва да бъде определена и дозата трябва да бъде намалена, ако има доказателства за тежко бъбречно увреждане.

Деца и юноши (1- до 17-годишна възраст)

Фармакокинетиката на даптомицин при педиатрични участници се оценява в 3 фармакокинетични проучвания с единична доза. След единична доза Cubicin 4 mg/kg, общият клирънс, нормализиран според теглото и елиминационния полуживот на даптомицин при юноши (на възраст 12-17 години) с Грам положителна инфекция, е подобен на този при възрастни. След единична доза Cubicin 4 mg/kg, общият клирънс на даптомицин при деца на възраст 7-11 години с Грам положителна инфекция е по-висок, отколкото този при юноши, докато елиминационният полуживот е по-кратък. След единична доза Cubicin 4, 8 или 10 mg/kg, общият клирънс и елиминационния полуживот на даптомицин при деца на възраст 2-6 години е сходен при различните дози; общият клирънс е по-висок, а елиминационния полуживот е по-кратък от този при юноши. След единична доза Cubicin 6 mg/kg, общият клирънс и елиминационния полуживот на даптомицин при деца на възраст 13-24 месеца е подобен на този при деца на възраст 2-6 години, получавали единична доза 4-10 mg/kg. Резултатите от тези проучвания показват, че експозицията (AUC) при педиатрични пациенти при всички дози са като цяло по-ниски в сравнение с тези при възрастни в съответните дози.

Педиатрични пациенти с уИКМТ

Проведено е проучване фаза 4 (DAP-PEDS-07-03), което да оцени безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на даптомицин при педиатрични пациенти (на възраст от 1- до 17 години включително) с уИКМТ, причинена от Грам-положителни патогени. Фармакокинетичните показатели на даптомицин при пациентите в това проучване са обобщени в Таблица 2. При многократно прилагане на дозите, експозицията на даптомицин е сходна при различните възрастови групи, след коригиране на дозата въз основа на телесното тегло и възрастта. Плазмените експозиции, достигнати с тези дози съответстват на тези, достигнати при проучването при възрастни с уИКМТ (след прилагане на 4 mg/kg веднъж дневно при възрастни).

Таблица 2 Средни стойности (стандартно отклонение) на фармакокинетичните

показатели на даптомицин при педиатрични пациенти с уИКМТ (1- до 17-годишна възраст) в Проучване DAP-PEDS-07-03

Възрастова група	12-17 години (N=6)	7-11 години (N=2) ^a	2-6 години (N=7)	1 до <2 години (N=30) ^b
Доза Продължителност на инфузията	5 mg/kg 30 минути	7 mg/kg 30 минути	9 mg/kg 60 минути	10 mg/kg 60 минути
AUC _{0-24hr} (µg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Привиден t _{1/2} (hr)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/hr/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Стойности на фармакокинетичните параметри, изчислени чрез некомпартиментен анализ

^aСъобщени са индивидуални стойности, тъй като само двама пациенти в тази група са дали фармакокинетични проби, за да се извърши фармакокинетичен анализ; AUC, привиден t_{1/2} и CL/wt е било възможно да се определят само за един от двамата пациенти.

^bФармакокинетичен анализ, извършен върху сборния фармакокинетичен профил със средни концентрации при участниците във всяка времева точка

Педиатрични пациенти със SAB

Проведено е проучване фаза 4 (DAP-PEDBAC-11-02), което да оцени безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на даптомици при педиатрични пациенти (на възраст от 1- до 17 години включително) със SAB. Фармакокинетичните показатели на даптомицин при пациентите в това проучване са обобщени в Таблица 3. При многократно прилагане на дозите, експозицията на даптомицин е сходна при различните възрастови групи, след коригиране на дозата въз основа на телесното тегло и възрастта. Плазмените експозиции, достигнати с тези дози съответстват на тези, достигнати при проучването при възрастни със SAB (след прилагане на 6 mg/kg веднъж дневно при възрастни).

Таблица 3 Средни стойности (стандартно отклонение) на фармакокинетичните показатели на даптомицин при педиатрични пациенти със SAB (1- до 17-годишна възраст) в Проучване DAP-PEDBAC-11-02

Възрастова група	12-17 години (N=13)	7-11 години (N=19)	1 до 6 години (N=19)*
Доза Продължителност на инфузията	7 mg/kg 30 минути	9 mg/kg 30 минути	12 mg/kg 60 минути
AUC _{0-24hr} (µg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Привиден t _{1/2} (hr)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt (ml/hr/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Стойности на фармакокинетичните параметри, изчислени чрез подход, базиран върху модел със събрани единични фармакокинетични проби от отделни пациенти в проучването.

*Средни стойности (стандартно отклонение) са изчислени за пациенти на възраст от 2 до 6 години, тъй като в проучването не са включени пациенти на възраст от 1 до < 2 години. Симулация с използване на популационен фармакокинетичен модел показва, че AUC_{ss} (площ под кривата концентрация - време в стационарно състояние) на даптомицин при педиатрични пациенти на възраст от 1 до < 2 години, приемащи 12 mg/kg веднъж дневно, би била сравнима с тази при възрастни пациенти, приемащи 6 mg/kg веднъж дневно.

Наднормено тегло

В сравнение с лицата без наднормено тегло, системното разпределение на даптомицин определено чрез AUC е приблизително 28 % по-високо при лицата с умерена степен на наднормено тегло (Body Mass Index от 25-40 kg/m²) и 42 % по-високо при лицата с екстремно наднормено тегло (Body Mass Index от > 40 kg/m²). Въпреки това, не се обсъжда необходимост от коригиране на дозата, основано само на наднорменото тегло.

Пол

Не са наблюдавани клинично значими, свързани с пола разлики във фармакокинетиката на даптомицин.

Раса

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на даптомицин при чернокожи или лица от японски произход в сравнение с лица от бялата раса.

Бъбречно увреждане

След интравенозно прилагане за период от 30 минути на единична доза от 4 mg/kg или 6 mg/kg даптомицин, на възрастни лица с различна степен бъбречно увреждане, общият клирънс на даптомицин (CL) се понижава, а системната експозиция (AUC) се увеличава в резултат на намалената бъбречна функция (креатининов клирънс).

Въз основа на фармакокинетичните данни и моделиране AUC на даптомицин, през първия ден след прилагане в доза от 6 mg/kg при възрастни пациенти на ХД или ПАПД, е 2-пъти по-висока от наблюдаваната при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция, при които е приложен в същата доза. На втория ден след прилагането му в доза от 6 mg/kg при възрастни пациенти на ХД или ПАПД AUC на даптомицин е приблизително 1,3-пъти по-висока, от наблюдаваната при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция, при които е приложена втора доза от 6 mg/kg. Въз основа на това се препоръчва при възрастни пациенти на ХД или ПАПД даптомицин да се прилага веднъж на 48 часа в препоръчаната за лечение на съответния вид инфекция доза (вж. точка 4.2).

Схемата на прилагане на Cubicin при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане не е установена.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на даптомицин не е променена при лица с умерено по степен чернодробно увреждане (Child-Pugh B класификация на чернодробно увреждане) в сравнение със здрави доброволци, съгласувани по пол, възраст и телесно тегло, след единична доза от 4 mg/kg. Не е необходимо коригиране на дозата при прилагане на даптомицин при пациенти с умерено по степен чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на даптомицин при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C класификация) не е оценявана.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Приложението на даптомицин е свързано с минимални до леки по степен дегенеративни/регенеративни промени в скелетните мускули при плъх и куче. Микроскопските изменения в скелетната мускулатура са минимални (приблизително 0,05 % от миофибрилите са засегнати), а по-високите дози са съпроводени от повишение в СРК. Не са наблюдавани фиброза или рабдомиолиза. В зависимост от продължителността на проучването, всички мускулни ефекти, включително и микроскопските изменения, са били напълно обратими в рамките на 1-3 месеца след преустановяване на лечението. Не са наблюдавани никакви функционални или патологични изменения на гладката и сърдечната мускулатура.

Най-ниските нива, при които се наблюдава ефект (LOEL) на миопатия при плъхове и кучета се установяват при нива на експозиция от 0,8 до 2,3 пъти над терапевтичните нива, използвани при хора при дневна доза от 6 mg/kg (30-минутна интравенозна инфузия) за пациенти с нормална бъбречна функция. Тъй като фармакокинетиката е сравнима (вж. точка 5.2), границите на безопасност при двата начина на приложение са много сходни.

Проучване при кучета показва, че миопатията на скелетната мускулатура се намалява до минимум при еднократно дневно приложение, в сравнение със същата обща дневна доза,

приложена фракционирано, което предполага, че миопатичните ефекти при животни са свързани главно с времевия интервал между дозите.

Ефекти върху периферните нерви са наблюдавани при по-високи дози от тези, свързани с ефекти върху скелетните мускули при възрастни плъхове и кучета, и са първично свързани с плазмените C_{max} . Промените в периферните нерви се характеризират с минимална или лека по степен аксонална дегенерация и често са съпроводени от функционални промени.

Обратимостта както на микроскопските, така и на функционалните ефекти е пълна за 6 месеца след края на дозирането. Границите на безопасността за ефектите върху периферните нерви при плъхове и кучета са съответно 8 и 6 пъти въз основа на сравнение на стойностите на C_{max} при Нивата, при които не се наблюдава неблагоприятен ефект (NOAEL), със стойностите на C_{max} постигнати при дозиране с 30-минутна интравенозна инфузия на 6 mg/kg веднъж дневно на 24 часа при пациенти с нормална бъбречна функция.

Находките от *in vitro* и някои *in vivo* проучвания, разработени, за да изследват механизма на миотоксичност на даптомицин, показват, че мишена на токсичното действие е плазмената мембрана на диференцираните, неволево съкращаващи се мускулни клетки. Конкретният компонент от клетъчната повърхност, към който директно е насочен даптомицин не е установен. Наблюдава се и загуба/увреда на митохондрии, независимо че ролята и значимостта на тази находка в цялостната патология не е известна. Находката не е свързана с повлияване на мускулното съкращение.

За разлика от възрастните кучета, младите кучета са склонни да бъдат по-чувствителни към лезии на периферните нерви в сравнение със скелетна миопатия. Младите кучета развиват лезии на периферните и спиналните нерви при дози по-ниски от тези, свързани със скелетно мускулна токсичност.

При кучета през неонаталния период, даптомицин предизвиква значителни клинични симптоми, като потрепване на мускули, мускулна ригидност в крайниците и нарушено използване на крайниците, което при дози ≥ 50 mg/kg/ден, води до понижаване на телесното тегло и влошаване в общото състояние на тялото, и налага ранно спиране на лечението в групите на такива дози. При по-ниски дози (25 mg/kg/ден), се наблюдават по-слабо изразени и обратими клинични симптоми, като скованост и един случай на мускулна ригидност, без ефекти върху телесното тегло. При всяка една от дозите липсва хистопатологична корелация в тъканите на периферната и централната нервна система или в скелетната мускулатура, поради което механизмът на възникване и клиничната значимост на нежеланите клинични симптоми са неизвестни.

Тестовите за репродуктивна токсичност не дават доказателства за ефекти върху фертилността, ембриофеталното или постнаталното развитие. Въпреки това, даптомицин може да премине плацентата при бременни плъхове (вж. точка 5.2). Екскрецията на даптомицин в млякото при кърмещи животни не е проучвана.

Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност при гризачи. Даптомицин не е мутагенен или кластогенен в комплект от *in vivo* и *in vitro* тестове за генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Cubicin не е физически или химически съвместим с разтвори, съдържащи глюкоза. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране: Химическата и физическа стабилност при употреба на приготвения разтвор във флакон е доказана за 12 часа при 25°C и до 48 часа при 2°C – 8°C. Химичната и физична стабилност на разредения разтвор в инфузионен сак е установена като 12 часа при 25°C или 24 часа при 2°C – 8°C.

При 30-минутна интравенозна инфузия комбинираното време за съхранение (приготвен разтвор във флакон и разреден разтвор в инфузионен сак; вж. точка 6.6) при 25°C не трябва да надвишава 12 часа (или 24 при 2°C – 8°C).

При 2-минутна интравенозна инжекция времето на съхранение на приготвения разтвор във флакона (вж. точка 6.6) при 25°C не трябва да надвишава 12 часа (или 48 часа при 2°C – 8°C).

Независимо от това, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Продуктът не съдържа консерванти или бактериостатични средства. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение при употреба е отговорност на потребителя и не трябва да бъде по-дълго от 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако реконституирането/разреждането не се осъществяват в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране и след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Флакони от 10 ml за еднократна употреба от тип I прозрачно стъкло с тип I гумени запушалки и алуминиеви покрития с жълти пластмасови отчупващи се капачки.

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Флакони от 10 ml за еднократна употреба от тип I прозрачно стъкло с тип I гумени запушалки и алуминиеви покрития със сини пластмасови отчупващи се капачки.

Предлага се в опаковки, съдържащи 1 флакон или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При възрастни даптомицин може да се прилага интравенозно под формата на инфузия за период от 30 минути или под формата на инжекция в продължение на 2 минути. Даптомицин не трябва да се прилага под формата на 2-минутна инжекция при педиатрични пациенти. Педиатричните пациенти от 7- до 17-годишна възраст трябва да получават даптомицин под формата на инфузия за период от 30 минути. При педиатрични пациенти под 7-годишна възраст, получаващи доза от 9-12 mg/kg, даптомицин трябва да се прилага за период от 60 минути (вж.

точки 4.2 и 5.2). Приготвянето на инфузионния разтвор изисква една допълнителна стъпка на разреждане, както подробно е обяснено по-долу.

Cubicin приложен като 30 или 60-минутна интравенозна инфузия

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin 350 mg прах за инфузия може да се постигне чрез реконституиране на лиофилизирания продукт със 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin 500 mg прах за инфузия може да се постигне чрез реконституиране на лиофилизирания продукт с 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Леофилизираният продукт изисква приблизително 15 минути за разтваряне. Напълно реконституираният продукт ще изглежда бистър и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона.

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

За да пригответе Cubicin за интравенозна инфузия, моля придържайте се към следните инструкции:

При реконституирането или разреждането на леофилизирания Cubicin, трябва да се използва през цялото време асептична техника.

За реконституиране:

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, което е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Реконституираният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на видими частици. Реконституираният разтвор на Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.
5. Реконституираният разтвор след това трябва да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (обичаен обем 50 ml).

За разреждане:

1. Бавно изтеглете реконституирания разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате нова стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър, като обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглите разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите необходимия разтвор от обърнатия флакон.
2. Изгонете въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
3. Прехвърлете необходимата приготвена доза в 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
4. Реконституираният и разреден разтвор се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 или 60 минути, както е показано в точка 4.2.

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

За да пригответе Cubicin за интравенозна инфузия, моля придържайте се към следните инструкции:

При реконституирането и разреждането на лиофилизирания Cubicin, трябва да се използва през цялото време асептична техника.

За реконституиране:

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Реконституираният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние, и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на видими частици. Реконституираният разтвор Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.
5. Реконституираният разтвор след това трябва да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (обичаен обем 50 ml).

За разреждане:

1. Бавно изтеглете реконституирания разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате нова стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър, като обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглите разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите необходимия разтвор от обърнатия флакон.
2. Изгонете въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
3. Прехвърлете необходимата приготвена доза в 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
4. Реконституираният и разреден разтвор се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 или 60 минути, както е показано в точка 4.2.

Следните лекарства са показали съвместимост с Cubicin, когато се добавят към негови разтвори: азтреонам, цефтазидим, цефтриаксон, гентамицин, флуконазол, левофлоксацин, допамин, хепарин и лидокаин.

Cubicin приложен като 2-минутна интравенозна инжекция (само при възрастни пациенти)

Не използвайте вода за реконституиране на Cubicin за интравенозна инжекция. Cubicin се разтваря само с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin 350 mg прах за инжекционен разтвор може да се постигне чрез реконституиране на лиофилизирания продукт със 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin 500 mg прах инжекционен разтвор може да се постигне чрез реконституиране на лиофилизирания продукт с 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Леофилизираният продукт изисква приблизително 15 минути за разтваряне. Напълно реконституираният продукт ще изглежда бистър и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона.

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

За да пригответе Cubicin за интравенозна инжекция, моля придържайте се към следните инструкции:

При реконституирането на лиофилизирания Cubicin трябва да се използва през цялото време асептична техника.

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Реконституираният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на видими частици. Реконституираният разтвор Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.
5. Бавно изтеглете реконституирания разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър.
6. Обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтегляте разтвора. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обърнатия флакон.
7. Заменете иглата с нова игла за интравенозна инжекция.
8. Изгонете въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
9. Реконституираният разтвор се прилага като интравенозна инжекция бавно в продължение на 2 минути, както е показано в точка 4.2.

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

За да пригответе Cubicin за интравенозна инжекция, моля придържайте се към следните инструкции:

При реконституирането на лиофилизирания Cubicin, трябва да се използва през цялото време асептична техника.

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Реконституираният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние, и преди употреба трябва визуално да се провери за

- наличие на видими частици. Реконституираният разтвор Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.
5. Бавно изтеглете реконституирания разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър.
 6. Обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглете разтвора. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обърнатия флакон.
 7. Заменете иглата с нова игла за интравенозна инжекция.
 8. Изгонете въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
 9. Реконституираният разтвор се прилага като интравенозна инжекция в продължение на 2 минути, както е показано в точка 4.2.

Флаконите с Cubicin са само за еднократна употреба.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след реконституирането (вж. точка 6.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 януари 2006 г.
Дата на последно подновяване: 29 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 ФЛАКОН
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 5 ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
даптомицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 350 mg даптомицин.
Един ml съдържа 50 mg даптомицин след разтваряне със 7 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество: Натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката за указания за приготвяне на разтвора.
При прилагане под формата на инжекция да се разтваря само с 0,9 % разтвор на натриев хлорид.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочетете листовката за срока на годност на разтворения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да бъде изхвърлен в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/328/001	1 флакон
EU/1/05/328/003	5 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
даптомицин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

При прилагане под формата на инжекция да се разтваря само с 0,9 % разтвор на натриев хлорид.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

350 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 ФЛАКОН
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 5 ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
даптомицин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 500 mg даптомицин.
Един ml съдържа 50 mg даптомицин след разтваряне с 10 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество: Натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката за указания за приготвяне на разтвора.
При прилагане под формата на инжекция да се разтваря само с 0,9 % разтвор на натриев хлорид.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочетете листовката за срока на годност на разтворения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да бъде изхвърлен в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/328/002	1 флакон
EU/1/05/328/004	5 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор
даптомицин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

При прилагане под формата на инжекция да се разтваря само с 0,9 % разтвор на натриев
хлорид.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Cubicin 350 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор даптомицин (daptomycin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cubicin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Cubicin
3. Как се прилага Cubicin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cubicin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cubicin и за какво се използва

Активното вещество на Cubicin прах за инжекционен или инфузионен разтвор е даптомицин. Даптомицин е антибактериално средство, което може да спре растежа на определени видове бактерии. Cubicin се използва при възрастни и при деца и юноши (на възраст от 1 до 17 години) за лечение на инфекции на кожата или на тъканите, които се намират под кожата. Използва се също така за лечение на инфекции на кръвта, когато са свързани с инфекция на кожата.

Cubicin се използва и при възрастни за лечение на инфекции на тъканите, които обвиват вътрешността на сърцето (включително клапите на сърцето), причинени от вид бактерия наречена *Staphylococcus aureus*. Използва се също така за лечение на инфекции на кръвта, причинени от същия вид бактерии, когато са свързани с инфекция на сърцето.

В зависимост от вида на инфекцията(ите), които имате, Вашият лекар може също така да Ви предпише други антибактериални средства докато получавате лечение с Cubicin.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Cubicin

Не трябва да Ви бъде прилаган Cubicin

Ако сте алергични към даптомицин или към натриев хидроксид, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра. Ако мислите, че може да сте алергични, потърсете Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Cubicin:

- Ако имате или сте имали проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да се наложи да промени дозата на Cubicin (вж. точка 3 на тази листовка).
- Понякога, при пациенти получаващи Cubicin може да настъпи чувствителност или болка в мускулите или мускулна слабост (за повече информация вж. точка 4 на тази листовка). Ако това се случи, информирайте Вашия лекар. Вашият лекар ще осигури провеждане на

кръвно изследване и ще Ви уведоми дали ще продължите, или ще преустановите лечението с Cubicin. В повечето случаи симптомите преминават в рамките на няколко дни след спиране на Cubicin.

- Ако някога сте получавали тежък кожен обрив или белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата, или сериозни бъбречни проблеми след прием на даптомицин.
- Ако имате силно изразено наднормено тегло. Съществува възможност, Вашите кръвни нива на Cubicin да бъдат по-високи от тези, установени при лица със средно тегло и при Вас може да се наложи внимателно проследяване в случаи на нежелани реакции.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Cubicin.

Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако развиете някой от следните симптоми:

- Сериозни остри алергични реакции се наблюдават при лечение с почти всички антибактериални средства, включително Cubicin. Симптомите могат да включват хриптене, затруднено дишане, подуване на лицето, врата и гърлото, обрив и уртикария или висока температура.
- Сериозни кожни заболявания се съобщават при употреба на Cubicin. Симптомите, които се появяват при тези кожни заболявания могат да включват:
 - новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура,
 - червени надигнати или пълни с течност мехури по кожата, които може да започнат от подмишниците или от гърдите, или в областта на слабините и да се разпространят върху голяма площ от тялото,
 - мехури или язви в устата или по гениталиите.
- Сериозен бъбречен проблем се съобщава при употреба на Cubicin. Симптомите могат да включват висока температура и обрив.
- Всяко необичайно изтръпване или схващане на ръцете или стъпалата, загуба на усещане или затруднение при движение. Ако това настъпи, информирайте Вашия лекар, който ще реши дали трябва да продължите лечението.
- Диария, особено ако забележите кръв или слуз, или ако диарията стане тежка или постоянна.
- Новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура, кашлица и затруднено дишане. Това може да са признаци на рядко, но сериозно белодробно заболяване, наречено еозинофилна пневмония. Вашият лекар ще провери състоянието на белите дробове и ще прецени, дали е уместно да продължите лечението с Cubicin.

Cubicin може да повлияе лабораторните изследвания, даващи информация за способността на кръвта да се съсирва. Резултатите могат да показват намалена способност за кръвосъсирване, когато всъщност няма проблем. Ето защо е важно, Вашият лекар да е наясно, че Ви се прилага Cubicin. Моля, информирайте Вашия лекар, че се лекувате с Cubicin.

Вашият лекар ще Ви направи изследвания на кръвта, за да проследи състоянието на мускулите Ви, както в началото, така и често по време на лечението с Cubicin.

Деца и юноши

Cubicin не трябва да се прилага при деца на възраст под една година, тъй като проучванията при животни показват, че при тази възрастова група могат да се наблюдават по-тежки нежелани реакции.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациенти на възраст над 65 години могат да се прилагат същите дози както при останалите, стига да нямат бъбречни нарушения.

Други лекарства и Cubicin

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

От особена важност е да споменете за следните:

- Лекарства наречени статини или фибрати (понижаващи холестерола) или циклоспорин (лекарствен продукт, който се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирания орган или при някои други заболявания, например ревматоиден артрит или атопичен дерматит). Възможно е рискът от нежелани реакции, засягащи мускулите да бъде по-висок, когато някое от тези лекарства (и някои други, които могат да засегнат мускулите) се приема по време на лечението с Cubicin. Вашият лекар може да реши да не Ви лекува с Cubicin или да спре приема на другите лекарства за известен период.
- Обезболяващи лекарства наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или СОХ-2 инхибитори (напр. целекоксиб). Те могат да взаимодействат с ефекта на Cubicin в бъбрека.
- Перорални антикоагуланти (например варфарин), лекарства, които пречат на кръвта да се съсирва. Може да се наложи Вашият лекар да проследява времето Ви на кръвосъсирване.

Бременност и кърмене

Cubicin обикновено не се прилага при бременни жени. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Не кърмете, ако Ви се прилага Cubicin, тъй като той може да премине във Вашата кърма и може да навреди на бебето.

Шофиране и работа с машини

Cubicin няма известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Cubicin съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Cubicin

Cubicin ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра.

Възрастни (на възраст на и над 18 години)

Приложената доза ще зависи от Вашето тегло и вида на лекуваната инфекция. Обичайната доза за възрастни е 4 mg за всеки килограм (kg) телесно тегло, веднъж дневно при инфекции на кожата или 6 mg за всеки kg телесно тегло веднъж дневно за инфекции на сърцето или инфекция на кръвта, свързана с кожна инфекция или инфекция на сърцето. При възрастни пациенти тази доза се прилага директно в кръвообращението (във вена) или чрез инфузия, продължаваща около 30 минути или чрез инжекция, продължаваща около 2 минути. Същата доза се препоръчва при пациентите на възраст над 65 години, в случай че бъбреците им работят добре.

Ако Вашите бъбреци не работят добре, може да се наложи да получавате Cubicin по-рядко, напр. през ден. Ако провеждате диализа и Вашата следваща доза Cubicin трябва да бъде приложена в деня с диализа, обикновено Cubicin ще Ви бъде приложен след диализната процедура.

Деца и юноши (възраст от 1 до 17 години)

Дозата при деца и юноши (възраст от 1 до 17 години) зависи от възрастта на пациента и от вида на лекуваната инфекция. Тази доза се прилага директно в кръвния поток (във вена), под формата на инфузия в продължение на 30-60 минути.

Курсът на лечение обикновено продължава 1 до 2 седмици за инфекции на кожата. За инфекции на кръвта и сърцето, Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да бъдете лекуван/а.

Подробни инструкции за употребата и начина на приложение са дадени в края на листовката.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции са изброени по-долу:

Сериозни нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция, включваща анафилаксия и ангиоедем) се съобщава при някои случаи по време на прилагане на Cubicin. Тази сериозна алергична реакция се нуждае веднага от лекарски грижи. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра веднага щом получите някой от следните симптоми:
 - Болка или стягане в гърдите;
 - Обрив или уртикария;
 - Подуване в областта на гърлото;
 - Ускорен или слаб пулс;
 - Хриптене;
 - Висока температура;
 - Тръпки или треперене;
 - Топли вълни;
 - Замаяност;
 - Прималяване;
 - Метален вкус.
- Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Мускулните проблеми могат да бъдат сериозни, включително разпад на мускулите (рабдомиолиза), което може да доведе до увреждане на бъбреците.

Други сериозни нежелани реакции, съобщени при употреба на Cubicin са:

- Рядко, но потенциално сериозно белодробно заболяване, наречено еозинофилна пневмония, най-често след лечение повече от 2 седмици. Симптомите могат да включват затруднено дишане, новопоявила се или влошаваща се кашлица или новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура.
- Сериозни кожни заболявания. Симптомите могат да включват:
 - новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура,
 - червени надигнати или пълни с течност мехури по кожата, които може да започнат от подмишниците или от гърдите, или в областта на слабините и да се разпространят върху голяма площ от тялото,
 - мехури или язви в устата или по гениталиите.
- Сериозен бъбречен проблем. Симптомите могат да включват висока температура и обрив. Ако получите такива симптоми, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще направи допълнителни тестове, за да постави диагноза.

Най-често докладваните нежелани реакции са описани по-долу:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- Гъбични инфекции като млечница;
- Инфекция на пикочните пътища;
- Намален брой на червените кръвни клетки (анемия);
- Замаяност, тревожност, нарушения на съня;
- Главоболие;
- Висока температура, слабост (астения);
- Високо или ниско кръвно налягане;
- Запек, коремна болка;

- Диария, гадене, повръщане;
- Газове;
- Подуване или балониране на корема;
- Кожен обрив или сърбеж;
- Болка, сърбеж или зачервяване на мястото на приложение;
- Болка в ръцете или краката;
- Изследвания на кръвта, показващи повишени чернодробни ензими или креатин фосфокиназа (КФК.)

По-долу са описани други нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с Cubicin:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Нарушения на кръвта (напр. увеличен брой малки кръвни клетки, наречени тромбоцити, които могат да увеличат склонността на кръвта да се съсирва или повишени нива на определени видове бели кръвни клетки);
- Намален апетит;
- Мравучкане или изтръпване на ръцете или стъпалата, променен вкус;
- Треперене;
- Промени в сърдечната честота, зачервяване;
- Нарушено храносмилане (диспепсия), възпаление на езика;
- Сърбящ обрив на кожата;
- Мускулни болки, спазми или слабост, възпаление на мускулите (миозит), ставни болки;
- Бъбречни проблеми;
- Възпаление и сърбеж на влагалището;
- Обща болка или слабост, умора (отпадналост);
- Изследвания на кръвта, показващи повишени нива на кръвната захар, серумния креатинин, миоглобин или лактат дехидрогеназа (ЛДХ), удължено време на кръвосъсирване или дисбаланс на солите;
- Сърбеж в очите.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Пожълтяване на кожата и очите;
- Удължено протромбиново време.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)
Антибактериални средства-асоцииран колит, включително псевдомембранозен колит (тежка или продължителна диария, съдържаща кръв и/или слуз, придружена от коремна болка или висока температура), лесно посиняване, кървящи венци или кръвотечение от носа.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cubicin

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след Годен до: / EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cubicin

- Активното вещество е даптомицин. Един флакон прах съдържа 350 mg даптомицин.
- Другата съставка е натриев хидроксид.

Как изглежда Cubicin и какво съдържа опаковката

Cubicin прах за инжекционен или инфузионен разтвор се доставя като бледожълта до светлокафява компактна маса или прах в стъклен флакон. Преди да се приложи, той се смесва с разтворител за да се образува течност.

Cubicin се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон или 5 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Нидерландия

Производител

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom, 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9, Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Важно: Моля, отнесете се към кратката характеристика на продукта, преди да предпишете лекарствения продукт.

Инструкции за употреба

350 mg опаковка:

При възрастни даптомицин може да се прилага интравенозно под формата на инфузия в продължение на 30 минути или под формата на инжекция в продължение на 2 минути. За разлика от възрастните, даптомицин не трябва да се прилага под формата на 2-минутна инжекция при педиатрични пациенти. Педиатричните пациенти от 7- до 17-годишна възраст трябва да получават даптомицин под формата на инфузия за период от 30 минути. При педиатрични пациенти под 7-годишна възраст, получаващи доза от 9-12 mg/kg, даптомицин трябва да се прилага за период от 60 минути. Приготвянето на инфузионния разтвор изисква една допълнителна стъпка на разреждане, както подробно е описано по-долу.

Cubicin приложен като интравенозна инфузия в продължение на 30 или 60 минути

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin за инфузия може да се постигне чрез разтваряне на лиофилизирания продукт със 7 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор.

Леофилизираният продукт изисква приблизително 15 минути за разтваряне. Напълно разтвореният продукт ще изглежда бистър и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона.

За да пригответе Cubicin за интравенозна инфузия, моля придържайте се към следните инструкции:

При разтварянето или разреждането на лиофилизирания Cubicin, трябва да се използва през цялото време асептична техника.

За приготвяне:

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Пригответеният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние, и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на видими частици. Пригответеният разтвор Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.
5. Пригответият разтвор след това трябва да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) (обичаен обем 50 ml).

За разреждане:

1. Бавно изтеглете приготвения разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате нова стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър, като обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтегляте разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите необходимия разтвор от обърнатия флакон.
2. Изкарайте въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
3. Прехвърлете необходимата приготвена доза в 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
4. Разтвореният и разреден разтвор трябва да се влее интравенозно за 30 или 60 минути.

Cubicin не е физически или химически съвместим с разтвори, съдържащи глюкоза. Следните лекарства са показали съвместимост, когато се добавят към съдържащи Cubicin инфузионни разтвори: азтреонам, цефтазидим, цефтриаксон, гентамицин, флуконазол, левофлоксацин, допамин, хепарин и лидокаин.

Комбинираното време за съхранение (приготвен разтвор във флакон и разреден разтвор в инфузионен сак) при 25°C не трябва да надвишава 12 часа (или 24 часа в хладилник).

Стабилността на разредения разтвор в инфузионен сак е установена като 12 часа при 25°C или 24 часа, ако се съхранява в хладилник при 2°C – 8°C.

Cubicin приложен като 2-минутна интравенозна инжекция (само при възрастни пациенти)

Не използвайте вода за разтваряне на Cubicin за интравенозна инжекция. Cubicin се разтваря само с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin инжекционен разтвор може да се постигне чрез разтваряне на лиофилизирания продукт със 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Леофилизираният продукт изисква приблизително 15 минути за разтваряне. Напълно разтвореният продукт ще изглежда бистър и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона.

За да пригответе Cubicin за интравенозна инжекция, моля придържайте се към следните инструкции:

При разтварянето на лиофилизирания Cubicin трябва да се използва през цялото време асептична техника.

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 7 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Приготвеният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на

видими частици. Приготвеният разтвор Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.

5. Бавно изтеглете приготвения разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър.
6. Обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглете разтвора. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обърнатия флакон.
7. Заменете иглата с нова игла за интравенозна инжекция.
8. Изкарайте въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
9. Полученият разтвор се инжектира интравенозно бавно в продължение на 2 минути.

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор във флакона е показана за 12 часа при 25°C и до 48 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Независимо от това, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение при употреба е отговорност на потребителя и не трябва да бъде по-дълго от 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането и разтварянето не се осъществяват в контролирани и валидирани асептични условия.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен посочените по-горе.

Флаконите с Cubicin са само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество, което остава във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Листовка: информация за пациента

Cubicin 500 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор даптомицин (daptomycin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cubicin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Cubicin
3. Как се прилага Cubicin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cubicin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cubicin и за какво се използва

Активното вещество на Cubicin прах за инжекционен или инфузионен разтвор е даптомицин. Даптомицин е антибактериално средство, което може да спре растежа на определени видове бактерии. Cubicin се използва при възрастни и при деца и юноши (на възраст от 1 до 17 години) за лечение на инфекции на кожата или на тъканите, които се намират под кожата. Използва се също така за лечение на инфекции на кръвта, когато са свързани с инфекция на кожата.

Cubicin се използва и при възрастни за лечение на инфекции на тъканите, които обвиват вътрешността на сърцето (включително клапите на сърцето), причинени от вид бактерия наречена *Staphylococcus aureus*. Използва се също така за лечение на инфекции на кръвта, причинени от същия вид бактерии, когато са свързани с инфекция на сърцето.

В зависимост от вида на инфекцията(ите), които имате, Вашият лекар може също така да Ви предпише други антибактериални средства докато получавате лечение с Cubicin.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Cubicin

Не трябва да Ви бъде прилаган Cubicin

Ако сте алергични към даптомицин или към натриев хидроксид, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра. Ако мислите, че може да сте алергични, потърсете Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Cubicin:

- Ако имате или сте имали проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да се наложи да промени дозата на Cubicin (вж. точка 3 на тази листовка).
- Понякога, при пациенти получаващи Cubicin може да настъпи чувствителност или болка в мускулите или мускулна слабост (за повече информация вж. точка 4 на тази листовка). Ако това се случи, информирайте Вашия лекар. Вашият лекар ще осигури провеждане на

кръвно изследване и ще Ви уведоми дали ще продължите, или ще преустановите лечението с Cubicin. В повечето случаи симптомите преминават в рамките на няколко дни след спиране на Cubicin.

- Ако някога сте получавали тежък кожен обрив или белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата, или сериозни бъбречни проблеми след прием на даптомицин.
- Ако имате силно изразено наднормено тегло. Съществува възможност, Вашите кръвни нива на Cubicin да бъдат по-високи от тези, установени при лица със средно тегло и при Вас може да се наложи внимателно проследяване в случаи на нежелани реакции.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Cubicin.

Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако развиете някой от следните симптоми:

- Сериозни остри алергични реакции се наблюдават при лечение с почти всички антибактериални средства, включително Cubicin. Симптомите могат да включват хриптене, затруднено дишане, подуване на лицето, врата и гърлото, обрив и уртикария или висока температура.
- Сериозни кожни заболявания се съобщават при употреба на Cubicin. Симптомите, които се появяват при тези кожни заболявания могат да включват:
 - новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура,
 - червени надигнати или пълни с течност мехури по кожата, които може да започнат от подмишниците или от гърдите, или в областта на слабините и да се разпространят върху голяма площ от тялото,
 - мехури или язви в устата или по гениталиите.
- Сериозен бъбречен проблем се съобщава при употреба на Cubicin. Симптомите могат да включват висока температура и обрив.
- Всяко необичайно изтръпване или схващане на ръцете или стъпалата, загуба на усещане или затруднение при движение. Ако това настъпи, информирайте Вашия лекар, който ще реши дали трябва да продължите лечението.
- Диария, особено ако забележите кръв или слуз, или ако диарията стане тежка или постоянна.
- Новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура, кашлица и затруднено дишане. Това може да са признаци на рядко, но сериозно белодробно заболяване, наречено еозинофилна пневмония. Вашият лекар ще провери състоянието на белите дробове и ще прецени, дали е уместно да продължите лечението с Cubicin.

Cubicin може да повлияе лабораторните изследвания, даващи информация за способността на кръвта да се съсирва. Резултатите могат да показват намалена способност за кръвосъсирване, когато всъщност няма проблем. Ето защо е важно, Вашият лекар да е наясно, че Ви се прилага Cubicin. Моля, информирайте Вашия лекар, че се лекувате с Cubicin.

Вашият лекар ще Ви направи изследвания на кръвта, за да проследи състоянието на мускулите Ви, както в началото, така и често по време на лечението с Cubicin.

Деца и юноши

Cubicin не трябва да се прилага при деца на възраст под една година, тъй като проучванията при животни показват, че при тази възрастова група могат да се наблюдават по-тежки нежелани реакции.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациенти на възраст над 65 години могат да се прилагат същите дози както при останалите, стига да нямат бъбречни нарушения.

Други лекарства и Cubicin

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

От особена важност е да споменете за следните:

- Лекарства наречени статини или фибрати (понижаващи холестерола) или циклоспорин (лекарствен продукт, който се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирания орган или при някои други заболявания, например ревматоиден артрит или атопичен дерматит). Възможно е рискът от нежелани реакции, засягащи мускулите да бъде по-висок, когато някое от тези лекарства (и някои други, които могат да засегнат мускулите) се приема по време на лечението с Cubicin. Вашият лекар може да реши да не Ви лекува с Cubicin или да спре приема на другите лекарства за известен период.
- Обезболяващи лекарства наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или COX-2 инхибитори (напр. целекоксиб). Те могат да взаимодействат с ефекта на Cubicin в бъбрека.
- Перорални антикоагуланти (например варфарин), лекарства, които пречат на кръвта да се съсирва. Може да се наложи Вашият лекар да проследява времето Ви на кръвосъсирване.

Бременност и кърмене

Cubicin обикновено не се прилага при бременни жени. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Не кърмете, ако Ви се прилага Cubicin, тъй като той може да премине във Вашата кърма и може да навреди на бебето.

Шофиране и работа с машини

Cubicin няма известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Cubicin съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Cubicin

Cubicin ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра.

Възрастни (на възраст на и над 18 години)

Приложената доза ще зависи от Вашето тегло и вида на лекуваната инфекция. Обичайната доза за възрастни е 4 mg за всеки килограм (kg) телесно тегло, веднъж дневно при инфекции на кожата или 6 mg за всеки kg телесно тегло веднъж дневно за инфекции на сърцето или инфекция на кръвта, свързана с кожна инфекция или инфекция на сърцето. При възрастни пациенти тази доза се прилага директно в кръвообращението (във вена) или чрез инфузия, продължаваща около 30 минути или чрез инжекция, продължаваща около 2 минути. Същата доза се препоръчва при пациентите на възраст над 65 години, в случай че бъбреците им работят добре.

Ако Вашите бъбреци не работят добре, може да се наложи да получавате Cubicin по-рядко напр. през ден. Ако провеждате диализа и Вашата следваща доза Cubicin трябва да бъде приложена в деня с диализа, обикновено Cubicin ще Ви бъде приложен след диализната процедура.

Деца и юноши (възраст от 1 до 17 години)

Дозата при деца и юноши (възраст от 1 до 17 години) зависи от възрастта на пациента и от вида на лекуваната инфекция. Тази доза се прилага директно в кръвния поток (във вена), под формата на инфузия в продължение на 30-60 минути.

Курсът на лечение обикновено продължава 1 до 2 седмици за инфекции на кожата. За инфекции на кръвта и сърцето, Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да бъдете лекуван/а.

Подобни инструкции за употребата и начина на приложение са дадени в края на листовката.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции са изброени по-долу:

Сериозни нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция, включваща анафилаксия и ангиоедем) се съобщава при някои случаи по време на прилагане на Cubicin. Тази сериозна алергична реакция се нуждае веднага от лекарски грижи. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра веднага щом получите някой от следните симптоми:
 - Болка или стягане в гърдите;
 - Обрив или уртикария;
 - Подуване в областта на гърлото;
 - Ускорен или слаб пулс;
 - Хриптене;
 - Висока температура;
 - Тръпки или треперене;
 - Топли вълни;
 - Замаяност;
 - Прималяване;
 - Метален вкус.
- Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Мускулните проблеми могат да бъдат сериозни, включително разпад на мускулите (рабдомиолиза), което може да доведе до увреждане на бъбреците.

Други сериозни нежелани реакции, съобщени при употреба на Cubicin са:

- Рядко, но потенциално сериозно белодробно заболяване, наречено еозинофилна пневмония, най-често след лечение повече от 2 седмици. Симптомите могат да включват затруднено дишане, новопоявила се или влошаваща се кашлица или новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура.
- Сериозни кожни заболявания. Симптомите могат да включват:
 - новопоявила се или допълнително покачваща се висока температура,
 - червени надигнати или пълни с течност мехури по кожата, които може да започнат от подмишниците или от гърдите, или в областта на слабините и да се разпространят върху голяма площ от тялото,
 - мехури или язви в устата или по гениталиите.
- Сериозен бъбречен проблем. Симптомите могат да включват висока температура и обрив.

Ако получите такива симптоми, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Вашият лекар ще направи допълнителни тестове, за да постави диагноза.

Най-често докладваните нежелани реакции са описани по-долу:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- Гъбични инфекции като млечница;
- Инфекция на пикочните пътища;
- Намален брой на червените кръвни клетки (анемия);
- Замаяност, тревожност, нарушения на съня;
- Главоболие;
- Висока температура, слабост (астения);
- Високо или ниско кръвно налягане;
- Запек, коремна болка;

- Диария, гадене, повръщане;
- Газове;
- Подуване или балониране на корема;
- Кожен обрив или сърбеж;
- Болка, сърбеж или зачервяване на мястото на приложение;
- Болка в ръцете или краката;
- Изследвания на кръвта, показващи повишени чернодробни ензими или креатин фосфокиназа (КФК.)

По-долу са описани други нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с Cubicin:

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Нарушения на кръвта (напр. увеличен брой малки кръвни клетки, наречени тромбоцити, които могат да увеличат склонността на кръвта да се съсирва или повишени нива на определени видове бели кръвни клетки);
- Намален апетит;
- Мравучкане или изтръпване на ръцете или стъпалата, променен вкус;
- Треперене;
- Промени в сърдечната честота, зачервяване;
- Нарушено храносмилане (диспепсия), възпаление на езика;
- Сърбящ обрив на кожата;
- Мускулни болки, спазми или слабост, възпаление на мускулите (миозит), ставни болки;
- Бъбречни проблеми;
- Възпаление и сърбеж на влагалището;
- Обща болка или слабост, умора (отпадналост);
- Изследвания на кръвта, показващи повишени нива на кръвната захар, серумния креатинин, миоглобин или лактат дехидрогеназа (ЛДХ), удължено време на кръвосъсирване или дисбаланс на солите;
- Сърбеж в очите.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Пожълтяване на кожата и очите;
- Удължено протромбиново време.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)
Антибактериални средства-асоцииран колит, включително псевдомембранозен колит (тежка или продължителна диария, съдържаща кръв и/или слуз, придружена от коремна болка или висока температура), лесно посиняване, кървящи венци или кръвотечение от носа.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cubicin

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cubicin

- Активното вещество е даптомицин. Един флакон прах съдържа 500 mg даптомицин.
- Другата съставка е натриев хидроксид.

Как изглежда Cubicin и какво съдържа опаковката

Cubicin прах за инжекционен или инфузионен разтвор се доставя като бледожълта до светлокафява компактна маса или прах в стъклен флакон. Преди да се приложи, той се смесва с разтворител за да се образува течност.

Cubicin се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон или 5 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Нидерландия

Производител

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom, 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9, Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ΓΓΓΓ}> <{месец ΓΓΓΓ}>.

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Важно: Моля, отнесете се към кратката характеристика на продукта, преди да предпишете лекарствения продукт.

Инструкции за употреба

500 mg опаковка:

При възрастни даптомицин може да се прилага интравенозно под формата на инфузия в продължение на 30 минути или под формата на инжекция в продължение на 2 минути. За разлика от възрастните, даптомицин не трябва да се прилага под формата на 2 минутна инжекция при педиатрични пациенти. Педиатричните пациенти от 7- до 17-годишна възраст трябва да получават даптомицин под формата на инфузия за период от 30 минути. При педиатрични пациенти под 7-годишна възраст, получаващи доза от 9-12 mg/kg, даптомицин трябва да се прилага за период от 60 минути. Приготвянето на инфузионния разтвор изисква една допълнителна стъпка на разреждане, както подробно е описано по-долу.

Cubicin приложен като интравенозна инфузия в продължение на 30 или 60 минути

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin за инфузия може да се постигне чрез разтваряне на лиофилизирания продукт с 10 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор.

Леофилизираният продукт изисква приблизително 15 минути за разтваряне. Напълно разтвореният продукт ще изглежда бистър и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона.

За да пригответе Cubicin за интравенозна инфузия, моля придържайте се към следните инструкции:

При разтварянето или разреждането на лиофилизирания Cubicin, трябва да се използва през цялото време асептична техника.

За приготвяне:

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Приготвеният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на видими частици. Приготвеният разтвор на Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.
5. Приготвеният разтвор след това трябва да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) (обичаен обем 50 ml).

За разреждане:

1. Бавно изтеглете приготвения разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате нова стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър, като обърнете флакона, за да може

разтворът да се стече към запушалката. Като използвате спринцовка, въведете иглата в обърнатия флакон. Дръжте флакона в обърнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтеглите разтвора в спринцовката. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите необходимия разтвор от обърнатия флакон.

2. Изкарайте въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
3. Прехвърлете необходимата приготвена доза в 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
4. Разтвореният и разреден разтвор трябва да се влее интравенозно за 30 или 60 минути.

Cubicin не е физически или химически съвместим с разтвори, съдържащи глюкоза. Следните лекарства са показали съвместимост, когато се добавят към съдържащи Cubicin инфузионни разтвори: азтреонам, цефтазидим, цефтриаксон, гентамицин, флуконазол, левофлоксацин, допамин, хепарин и лидокаин.

Комбинираното време за съхранение (приготвен разтвор във флакон и разреден разтвор в инфузионен сак) при 25°C не трябва да надвишава 12 часа (или 24 часа в хладилник).

Стабилността на разредения разтвор в инфузионен сак е установена като 12 часа при 25°C или 24 часа, ако се съхранява в хладилник при 2°C – 8°C.

Cubicin приложен като 2-минутна интравенозна инжекция (само при възрастни пациенти)

Не използвайте вода за разтваряне на Cubicin за интравенозна инжекция. Cubicin се разтваря само с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Концентрация от 50 mg/ml Cubicin инжекционен разтвор може да се постигне чрез разтваряне на лиофилизирания продукт с 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Леофилизираният продукт изисква приблизително 15 минути за разтваряне. Напълно разтвореният продукт ще изглежда бистър и може да има няколко малки мехурчета или пяна по ръба на флакона.

За да пригответе Cubicin за интравенозна инжекция, моля придържайте се към следните инструкции:

При разтварянето на лиофилизирания Cubicin трябва да се използва през цялото време асептична техника.

1. Полипропиленовата отчупваща се капачка трябва да се отстрани, за да се открият централните части на гумената запушалка. Почистете горната част на гумената запушалка с тампон, напоен със спирт или друг антисептичен разтвор, и изчакайте да изсъхне. След като сте я почистили, не докосвайте гумената запушалка и не позволявайте да се допре до друга повърхност. Изтеглете 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в спринцовка, използвайки стерилна трансферна игла 21 G или с по-малък диаметър, или безиглено устройство, след което бавно ги инжектирайте през средата на гумената запушалка във флакона, като насочвате иглата към стената на флакона.
2. Флаконът трябва внимателно да се завърти, за да се осигури пълното овлажняване на продукта, и да се остави да престои 10 минути.
3. Накрая флаконът трябва внимателно да се върти в продължение на няколко минути, колкото е необходимо, за да се получи бистър разтвор. Трябва да се избягва силното разклащане, за да се предотврати разпенването на продукта.
4. Приготвеният разтвор трябва да бъде проверен внимателно, за да е сигурно, че продуктът е в разтворено състояние и преди употреба трябва визуално да се провери за наличие на видими частици. Приготвеният разтвор Cubicin варира по цвят от бледожълт до светлокафяв.

5. Бавно изтеглете приготвения разтвор (50 mg даптомицин/ml) от флакона, като използвате стерилна игла 21 G или с по-малък диаметър.
6. Обърнете флакона, за да може разтворът да се стече към запушалката. Като използвате нова спринцовка, въведете иглата в обрнатия флакон. Дръжте флакона в обрнато положение и върха на иглата в долната част на разтвора във флакона, докато изтегляте разтвора. Преди да отстраните иглата от флакона, изтеглете буталото назад до края на тялото на спринцовката, за да изтеглите целия разтвор от обрнатия флакон.
7. Заменете иглата с нова игла за интравенозна инжекция.
8. Изкарайте въздуха, големите мехурчета и излишния разтвор, за да получите нужната доза.
9. Полученият разтвор се инжектира интравенозно бавно в продължение на 2 минути.

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор във флакона е показана за 12 часа при 25°C и до 48 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Независимо от това, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение при употреба е отговорност на потребителя и не трябва да бъде по-дълго от 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането и разтварянето не се осъществяват в контролирани и валидирани асептични условия.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен посочените по-горе.

Флаконите с Cubicin са само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество, което остава във флакона трябва да бъде изхвърлено.