

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

350 mg daptomicin injekciós üvegenként.

7 ml nátrium-klorid oldatban (9 mg/ml, 0,9%) történő feloldás után egy milliliter 50 mg daptomicint tartalmaz.

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

500 mg daptomicin injekciós üvegenként.

10 ml nátrium-klorid oldatban (9 mg/ml, 0,9%) történő feloldás után egy milliliter 50 mg daptomicint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

Halványsárga-halványbarna liofilizált pogácsa vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cubicin az alábbi fertőzések kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont):

- Felnőttek és gyermekgyógyászati betegek (1 – betöltött 18 éves kor között) komplikált bőr- és lágyrészfertőzések (cSSTI).
- Felnőtt betegek *Staphylococcus aureus* által okozott, jobb szívfelet érintő infektív endocarditise (RIE). A daptomicin alkalmazásáról történő döntéshez ajánlott figyelembe venni a kórokozó antibakteriális érzékenységet, illetve szakértő tanácsát kikérni. Lásd 4.4 és 5.1 pont.
- Felnőtt és gyermekgyógyászati betegek (1 -betöltött 18 éves kor között) *Staphylococcus aureus* bacteriaemiája (SAB). Felnőtteknél a bacteraemia a jobb szívfelet érintő infektív endocarditisszel (RIE) vagy komplikált bőr- és lágyrészfertőzésekkel (cSSTI) kell, hogy társuljon, gyermekgyógyászati betegeknél pedig a bacteraemia komplikált bőr- és lágyrészfertőzésekkel (cSSTI) kell, hogy társuljon.

A daptomicin csak Gram-pozitív baktériumok ellen hat (lásd az 5.1 pont). Vegyes fertőzések kezelésében, Gram-negatív és/vagy bizonyos típusú anaerob baktériumok jelenlétének gyanúja esetén a Cubicin-t megfelelő antibakteriális szerrel (szerekkel) együtt kell adni.

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos ajánlásokat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A klinikai vizsgálatokban a daptomicint legalább 30 perces infúzióban alkalmazták a betegeken. Nincs klinikai tapasztalat betegeken a daptomicin 2 perces injekcióként történő alkalmazására vonatkozóan. Ezt az alkalmazási módot csak egészséges önkénteseken vizsgálták. Azonban ugyanannak az adagnak a 30 perces intravénás infúziós alkalmazásával összehasonlítva, nem találtak klinikailag lényeges különbséget a daptomicin farmakokinetikai és biztonságossági profiljában (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Adagolás

Felnőttek

- cSSTI egyidejű SAB nélkül: 4 mg/ttkg Cubicin adása 24 óránként egyszer, 7-14 napig vagy a fertőzés megszűnéséig (lásd 5.1 pont).
- cSSTI egyidejű SAB-bal: 6 mg/ttkg Cubicin adása 24 óránként egyszer. A dózis módosítását károsodott veseműködésű betegeknél lásd alább. A gyógykezelés időtartama az ismert komplikációk kockázatától függően az egyes betegnél 14 napnál hosszabb is lehet.
- *Staphylococcus aureus* által okozott RIE diagnózisa vagy annak gyanúja: 6 mg/ttkg Cubicin adása 24 óránként egyszer. A dózis módosítását károsodott veseműködésű betegeknél lásd alább. A kezelés időtartama összhangban kell, hogy legyen a rendelkezésre álló hivatalos ajánlásokkal.

A Cubicin 0,9%-os nátrium-kloridban, intravénásan kerül beadásra (lásd 6.6 pont). A Cubicin-t nem szabad naponta egynél többször alkalmazni.

A kreatin-foszfokináz (CPK) szintet a kezelés megkezdésekor, és a kezelés alatt rendszeres időközönként (legalább hetente) mérni kell (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A daptomicin főleg a vesén keresztül ürül.

A kevés klinikai tapasztalat miatt (lásd alábbi táblázat és lábjegyzetei) a Cubicin bármilyen mértékben károsodott veseműködésű (kreatinin-clearance < 80 ml/perc) felnőtt beteg esetében csak akkor alkalmazandó, ha a várt klinikai előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. A kezelésre adott klinikai választ a vesefunkciót és a kreatin-foszfokináz (CPK) -szintet szoros megfigyelés alatt kell tartani minden, bármilyen mértékben károsodott veseműködésű betegnél (lásd 4.4 és 5.2 pont). A Cubicin adagolási rendjét károsodott veseműködésű gyermekgyógyászati betegeknél nem állapították meg.

Dózismódosítás károsodott veseműködésű felnőtt betegeknél indikációk és kreatinin-clearance szerint

Indikáció	Kreatinin-clearance	Ajánlott dózis	Megjegyzés
cSSTI SAB nélkül	≥ 30 ml/perc	4 mg/ttkg 24 óránként egyszer	Lásd 5.1 pont
	< 30 ml/perc	4 mg/ttkg 48 óránként egyszer	(1, 2)
RIE vagy cSSTI egyidejű SAB-bal	≥ 30 ml/perc	6 mg/ttkg 24 óránként egyszer	Lásd 5.1 pont
	< 30 ml/perc	6 mg/ttkg 48 óránként egyszer	(1, 2)

cSSTI = komplikált bőr- és lágyrészfertőzések; SAB = *S. aureus* bacteriaemia

(1) A dózisintervallum-módosítás biztonságosságát és hatásosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban még nem értékelték, és az ajánlás farmakokinetikai adatokon, valamint farmakokinetikai modellezési eredményeken alapul (lásd 4.4 és 5.2 pont).

(2) Ugyanaz, az önkéntesekkel nyert farmakokinetikai adatokon alapuló, és farmakokinetikai modellezési eredményeket is tartalmazó dózismódosítás javasolt hemodializált vagy folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) alatt álló felnőtt betegek esetén. Amikor csak lehetséges, a dialízis napokon a Cubicin-t a dialízis befejezését követően kell beadni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra, amikor a Cubicin-t enyhe- vagy közepes mértékben károsodott májműködésű betegeknek adják (Child-Pugh B stádium) (lásd 5.2 pont). Súlyosan károsodott májműködésű (Child-Pugh C stádium) betegekről nincs adat. Ezért ilyen betegeknél a Cubicin-t körültekintően kell alkalmazni.

Időskorú betegek

Az ajánlott dózist kell alkalmazni időskorú betegeknél, kivéve súlyos vesekárosodás esetében (lásd fenn és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők (1 – betöltött 18 évesek)

A gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó, életkoron és indikáción alapuló adagolási rend alább látható.

Korcsoport	Indikáció			
	cSSTI SAB nélkül		SAB-bal társuló cSSTI	
	Adagolási rend	A kezelés időtartama	Adagolási rend	A kezelés időtartama
12-betöltött 18 év	5 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 30 perc alatt infundálva	Legfeljebb 14 nap	7 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 30 perc alatt infundálva	(1)
7-11 év	7 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 30 perc alatt infundálva		9 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 30 perc alatt infundálva	
2-6 év	9 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 60 perc alatt infundálva		12 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 60 perc alatt infundálva	
1- < 2 év	10 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 60 perc alatt infundálva		12 mg/ttkg, 24 óránként egyszer, 60 perc alatt infundálva	

cSSTI = komplikált bőr- és lágyrészfertőzések; SAB = *S. aureus* bacteriaemia;
(1) A gyermekeknél fennálló SAB minimális, Cubicin-nal történő kezelési idejének igazodnia kell az egyes betegeknél valószínűsíthető komplikációk kockázatához. A Cubicin-nal történő kezelés idejének lehet, hogy hosszabbnak kell lennie, mint 14 nap, összhangban az egyes betegeknél megfigyelt komplikációk kockázatával. A paediatric SAB vizsgálatban az intravénás Cubicin-nal történő kezelés átlagos ideje 12 nap volt, egy 1-től 44 napig tartó skálán. A kezelés időtartamának összhangban kell lennie a rendelkezésre álló hivatalos ajánlásokkal.

A Cubicin-t 0,9%-os nátrium klorid oldatban, intravénás infúzióban alkalmazzák (lásd 6.6 pont). A Cubicin-t nem szabad gyakrabban alkalmazni, mint naponta egyszer.

A kreatin-foszfokináz (CPK) szintet a kezelés megkezdésekor, és a kezelés alatt rendszeres időközönként (legalább hetente) mérni kell (lásd 4.4 pont).

Az egy évnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknek nem szabad Cubicin-t adni az újszülött kutyáknál megfigyelt, az izomrendszerre, a neuromuscularis rendszerre és/vagy az idegrendszerre (akár perifériás, akár centrális) gyakorolt potenciális hatások miatt (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Felnőtteknél a Cubicin-t 30 perces intravénás infúzióban (lásd 6.6 pont) vagy 2 perces intravénás injekcióban (lásd 6.6 pont) kell beadni.

7 – betöltött 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél a Cubicin-t intravénás infúzióban, 30 perc alatt adják be (lásd 6.6 pont). 1 - 6 éves gyermekgyógyászati betegeknél a Cubicin-t intravénás infúzióban, 60 perc alatt adják be (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

Ha a Cubicin-kezelés megkezdése után más fertőző gócot állapítottak meg, mint cSSTI vagy RIE, megfontolandó olyan alternatív antibakteriális kezelés indítása, amely hatásosnak bizonyult az adott típusú fertőzés(ek) kezelésében.

Anaphylaxia/túlérzékenységi reakciók

A Cubicin mellett anaphylaxiás/túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ha a Cubicin-ra allergiás reakció alakul ki, alkalmazását abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Pneumonia

Klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a Cubicin nem hatékony a pneumonia kezelésében. Ezért a Cubicin pneumonia kezelésére nem javallt.

Staphylococcus aureus által okozott RIE

A klinikai adatok a Cubicin *Staphylococcus aureus* által okozott RIE kezelésére vonatkozóan 19 felnőtt betegre korlátozódnak (lásd „Klinikai hatásosság felnőtteknél” az 5.1 pontban). A Cubicin biztonságosságát és hatásosságát *Staphylococcus aureus* által okozott, jobb szívfelet érintő infektív endocarditisben (RIE) szenvedő gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A Cubicin hatásossága műbillentyűt érintő fertőzés vagy *Staphylococcus aureus* által okozott bal szívfelet érintő infektív endocarditises betegeknél nem bizonyított.

Mélyen elhelyezkedő fertőzések

Mélyen elhelyezkedő fertőzések esetén a szükséges műtéti beavatkozást (pl. debridement, a protézis eltávolítása, billentyűcsere) késelem nélkül el kell végezni.

Enterococcus fertőzések

Nincs elegendő bizonyíték ahhoz, hogy bármilyen következtetést lehessen levonni a Cubicin enterococcusok, beleértve az *Enterococcus faecalis* és az *Enterococcus faecium* által okozott fertőzések elleni lehetséges klinikai hatásosságát illetően. Azonkívül a bacteriaemiával járó vagy anélküli enterococcus fertőzések kezelésére esetleg alkalmas daptomicin adagolási rendet nem állapították meg. A daptomicin-kezelés sikertelenségét jelentették az olyan enterococcus fertőzésekben, amelyek legtöbbször bacteriaemiával jártak együtt. A kezelés sikertelensége néhány esetben csökkent érzékenységű vagy nyilvánvalóan daptomicin-rezisztens organizmusok kiszelektálásával állt összefüggésben (lásd 5.1 pont).

Nem érzékeny mikroorganizmusok

Az antibakteriális szerek alkalmazása elősegítheti a nem érzékeny mikroorganizmusok túlszaporodását. Ha a kezelés alatt felülfertőződés alakul ki, akkor megfelelő intézkedéseket kell tenni.

Clostridioides difficile-vel összefüggő hasmenés

A Cubicin mellett *Clostridioides difficile*-vel összefüggő hasmenésről (*Clostridioides difficile*-associated diarrhoea; CDAD) számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha CDAD-re van gyanú vagy az beigazolódik, akkor lehet, hogy a Cubicin adását abba kell hagyni, és ha az klinikailag indokolt, megfelelő kezelést kell kezdeni.

Kölesönhatások gyógyszerekkel/laboratóriumi vizsgálatokkal

A prothrombin idő (PT) hamis megnyúlását és a nemzetközi normalizált arány (INR) emelkedését észlelték, amikor bizonyos rekombináns thromboplastin reagenseket használtak fel a vizsgálathoz (lásd 4.5 pont).

Kreatin-foszfokináz és myopathia

Izomfájdalommal és/vagy izomgyengeséggel társuló, emelkedett plazma kreatin-foszfokináz (CPK; MM izoenzim) -szintekről, valamint myositis, myoglobinaemia és rhabdomyolysis eseteiről számoltak be Cubicin-terápia során (lásd 4.5, 4.8 és 5.3 pont). Klinikai vizsgálatokban az izomtünetekkel nem társuló szérum CPK-szint kifejezett emelkedése (a normálérték felső határának [ULN] az ötszöröse fölé) gyakrabban fordult elő a Cubicin-nel kezelt betegeknél (1,9%) mint azoknál, akik komparátor gyógyszert kaptak (0,5%). Ezért az alábbiak javasoltak:

- A szérum CPK-szint mérése a kezelés megkezdésekor, és ezt követően szabályos időközökben (legalább hetente egyszer) a kezelés során, minden betegnél.
- A CPK-értéket gyakrabban (pl. 2-3 naponta, legalább a kezelés első két hetében) kell ellenőrizni olyan betegeknél, akiknél fokozottan fennáll a myopathia kialakulásának a kockázata. Például bármely mértékben károsodott veseműködésű betegek (kreatinin-clearance < 80 ml/perc; lásd 4.2 pont), beleértve a hemodializált és CAPD-en lévőket, és a myopathiával összefüggésbe hozható egyéb gyógyszereket (pl. HMG-CoA reduktáz inhibitorok, fibrátok és ciklosporin) szedő betegek.
- Nem zárható ki, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésekor a CPK-érték meghaladta a normálérték felső határának ötszörösét, a daptomicin terápia további CPK-szint emelkedés fokozott kockázatával járhat. A daptomicin terápia beindításakor ezt figyelembe kell venni, és daptomicin alkalmazása esetén ezeket a betegeket gyakrabban kell ellenőrizni, mint heti egy alkalom.
- A Cubicin-t nem szabad olyan betegeknél adni, akik más, myopathiával összefüggésbe hozható gyógyszert szednek, kivéve akkor, ha a gyógyszerrel elérhető előnyök meghaladják a kockázatokat.
- A kezelés tartama alatt a betegeknél rendszeresen figyelni kell a myopathiára utaló jelek vagy tünetek esetleges kialakulására.
- Ha egy betegnél váratlan izomfájdalom, nyomásérzékenység, izomgyengeség vagy izomgörcs alakul ki, CPK-értékét kétnaponként kell ellenőrizni. Ismeretlen eredetű, izomban fellépő tünetek esetén meg kell szakítani a Cubicin-kezelést, ha a CPK-szint meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét.

Perifériás neuropathia

Az olyan betegeket, akiknél a Cubicin-kezelés alatt perifériás neuropathiára utaló jelek vagy tünetek lépnek fel, ki kell vizsgálni, és meg kell fontolni a daptomicin kezelés felfüggesztését (lásd 4.8 és 5.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Az egy évnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél nem szabad Cubicin-t adni az izomrendszerre, a neuromuscularis rendszerre és/vagy az idegrendszerre (akár perifériás, akár centrális) gyakorolt potenciális hatások miatt, amiket újszülött kutyáknál figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

Eosinophil pneumonia

A Cubicin-t kapó betegeknél eosinophil pneumoniaról számoltak be (lásd 4.8 pont). A Cubicin-nel összefüggésben jelentett legtöbb esetben a betegeknél láz, hypoxiás légzési elégtelenséggel járó dyspnoe, valamint diffúz pulmonalis infiltrátumok vagy szervülő pneumonia alakult ki. Az esetek többsége több mint 2 hét Cubicin-kezelés után történt, és a Cubicin leállításakor és szteroid kezelés

elkezdésekor javult. Ismételt expozíciókor az eosinophil pneumonia visszatéréséről számoltak be. Azoknál a betegeknek, akiknél a Cubicin-kezelés alatt ilyen panaszok és tünetek alakulnak ki, azonnal orvosi vizsgálatot kell végezni, szükség esetén a bronchoalveolaris mosást is beleértve, hogy az egyéb okok (pl. bakteriális fertőzés, gombás fertőzés, paraziták, más gyógyszerek) kizárásra kerüljenek. A Cubicin adását azonnal fel kell függeszteni, és szisztémás szteroidkezelést kell kezdeni, ha az indokolt.

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

A daptomicin alkalmazásával összefüggésben jelentettek bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), beleértve az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakciót (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), valamint nyálkahártya érintettséggel társult vagy nyálkahártya érintettség nélküli vesiculobullösus bőrkiütéseket (Stevens-Johnson szindróma (SJS) vagy Toxikus Epidermalis Necrolysis (TEN)), melyek életveszélyesek vagy halálos kimenetűek is lehetnek (lásd 4.8 pont). Gyógyszerfelírásakor a betegek figyelmét fel kell hívni a súlyos bőrreakciók jeleire és tüneteire, és azokat szoros megfigyelés alatt kell tartani. Ha ezekre a reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a Cubicin alkalmazását azonnal le kell állítani, és alternatív kezelési módot kell fontolóra venni. Ha a betegnél bőrt érintő súlyos mellékhatás alakult ki a daptomicin alkalmazása során, ennél a betegnél a daptomicin-kezelést tilos újratekdeni.

Tubulointerstitialis nephritis

A daptomicin forgalomba hozatalát követő tapasztalatok alapján tubulointerstitialis nephritisről (TIN) számoltak be. Azokat a betegeket, akiknél a Cubicin-kezelés alatt láz, bőrkiütés, eosinophilia és/vagy újonnan fellépő, vagy súlyosbodó vesekárosodás alakul ki, orvosi vizsgálatnak kell alávetni. Ha TIN gyanúja merül fel, a Cubicin alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő kezelést és/vagy intézkedéseket kell alkalmazni.

Vesekárosodás

A Cubicin-kezelés alatt vesekárosodást jelentettek. A súlyos vesekárosodás maga is elősegítheti a daptomicin-szintek emelkedését, ami fokozhatja a myopathia kialakulásának kockázatát (lásd fenn).

Azoknál a felnőtt betegeknek, akiknek a kreatinin-clearance-e < 30 ml/perc, a Cubicin dózisintervallumát módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont). A dózisintervallum-módosítás biztonságosságát és hatásosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban nem értékelték még, és az ajánlás főként farmakokinetikai modellezési adatokon alapul. Ezeknél a betegeknek a Cubicin csak akkor alkalmazható, ha a várt klinikai előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat.

A Cubicin-t körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknek, akiknél a Cubicin-kezelés elkezdése előtt már fennáll bizonyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance < 80 ml/perc). Javasolt a vesefunkció rendszeres monitorozása (lásd 5.2 pont).

Emellett a vesefunkció rendszeres monitorozása egy potenciálisan nephrotoxikus szer egyidejű alkalmazása esetén is javasolt, tekintet nélkül a beteg vesefunkciójának korábbi állapotára (lásd 4.5 pont).

A Cubicin adagolási rendjét károsodott veseműködésű gyermekgyógyászati betegeknek nem állapították meg.

Túlsúlyos betegek

Túlsúlyos betegek esetén, akiknek a testtömeg-indexe (BMI) meghaladta a 40 kg/m^2 értéket, de a kreatinin-clearance-ük a 70 ml/perc érték felett volt, jelentősen emelkedett a daptomicin $\text{AUC}_{0-\infty}$ értéke (az átlagos érték 42%-kal magasabb volt) a nem túlsúlyos, összeillő kontroll-alanyokhoz viszonyítva. Nincs elegendő adat a daptomicin biztonságosságáról és hatékonyságáról jelentősen túlsúlyos betegek kezelésében, és ezért elővigyázatosság szükséges. Jelenleg azonban nem bizonyított, hogy dóziscsökkentésre lenne szükség (lásd 5.2 pont).

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A daptomicint a citokróm P450 enzimrendszer (CYP450) alig vagy egyáltalán nem metabolizálja. Nem valószínű, hogy a daptomicin gátolni vagy serkenteni fogja a P450 rendszer által metabolizált gyógyszerek metabolizmusát.

A Cubicin esetén interakciós vizsgálatokat aztreonámmal, tobramicinnel, warfarinnal és probeneciddel végeztek. A daptomicinnak nincs hatása a warfarin vagy a probenecid farmakokinetikájára, és ezek a gyógyszerek sem változtatják meg a daptomicin farmakokinetikáját. Az aztreonám nem változtatta meg jelentősen a daptomicin farmakokinetikáját.

Noha egy 30 perces intravénás infúzióban adott 2 mg/ttkg-os Cubicin dózis együttes alkalmazása alatt kis változásokat észleltek a daptomicin és a tobramicin farmakokinetikájában, ezek a változások nem voltak statisztikailag szignifikánsak. A Cubicin engedélyezett dózisa mellett a daptomicin és a tobramicin közti kölcsönhatás nem ismert. Elővigyázatosság szükséges, ha a Cubicin-t tobramicinnel együtt adják.

A Cubicin és warfarin együttes alkalmazásával szerzett tapasztalat korlátozott. A Cubicin-t a warfarinon kívül más antikoagulánsokkal nem vizsgálták. A Cubicin-t és warfarint kapó betegeknél az antikoaguláns aktivitást a Cubicin-kezelés megkezdése után az első néhány napban monitorozni kell.

Kevés tapasztalat van a daptomicin olyan egyéb gyógyszerekkel való együttadásáról, amelyek myopathiát válthatnak ki (pl. HMG-CoA reduktáz inhibitorok). Néhány esetben azonban kifejezetten emelkedett CPK-szinteket és rhabdomyolysist jelentettek olyan felnőtt betegeknél, akik egy ilyen gyógyszert szedtek a Cubicin-nel egyidőben. Ezért ha lehetséges, a Cubicin-kezelés alatt javasolt a myopathiát okozható egyéb gyógyszerek adagolásának ideiglenes felfüggesztése, hacsak az együttadás előnyei nem haladják meg a kockázatokat. Ha az együttadás elkerülhetetlen, a CPK-szinteket a heti egy alkalomnál gyakrabban kell ellenőrizni, és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani a myopathiára utaló jelek vagy tünetek esetleges kialakulásának észlelése érdekében. Lásd 4.4, 4.8 és 5.3 pont.

A daptomicin főleg renális filtráció útján ürül, és ezért plazmaszintjei megemelkedhetnek a renális filtrációt csökkentő gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők [NSAID-ok] és COX-2 inhibitorok) együttadása esetén. Emellett a farmakodinamikai interakciók lehetősége is felmerül az együttadás ideje alatt, az additív renális hatásokból következően. Ezért körültekintésre van szükség a daptomicin olyan más gyógyszerrel való együttadásakor, amely ismertén csökkenti a renális filtrációt.

A forgalombahozatalt követő ellenőrzés alatt kölcsönhatásokról számoltak be a daptomicin és bizonyos, PI/INR (protrombin idő/international normalised ratio) vizsgálatokban alkalmazott reagensek között. Ez a kölcsönhatás a protrombin idő fals megnyúlásához és az INR-szint emelkedéséhez vezetett. Ha daptomicinnel kezelt betegeknél megmagyarázhatatlan PI/INR eltéréseket észlelnek, gondolni kell a laboratóriumi vizsgálat során felléphető *in vitro* reakció lehetőségére. Csökkenthető a téves eredmények lehetősége, ha a PI vagy INR vizsgálatokhoz akkor veszik le a vérmintákat, amikor a daptomicin plazmakoncentrációja a mélyponthoz közelít (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A daptomicinnel kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat, a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a születés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Cubicin alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, csak nagyon indokolt esetben, pl. ha a várható előnyök meghaladják a kockázatokat.

Szoptatás

Egyetlen humán esettanulmányban a Cubicin-t napi 500 mg-os dózisban, 28 napig naponta adták intravénásan egy szoptató anyának, és a beteg anyatejéből 24 órán keresztül mintákat gyűjtöttek a 27. napon. Az anyatejben mért legmagasabb daptomicin-koncentráció 0,045 mikrogramm/ml volt, ami alacsony koncentráció. Következésképpen további tapasztalatok megszerzéséig a szoptatást fel kell függeszteni, ha a Cubicin-t szoptató nőknek adják.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a daptomicin hatásáról a termékenységre vonatkozóan. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A bejelentett nemkívánatos gyógyszerreakciók alapján nem valószínű, hogy a Cubicin befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban 2011 felnőtt személy kapott Cubicin-t. Ezekben a vizsgálatokban 1221 személy kapott 4 mg/ttkg napi dózist, közülük 1108 volt beteg és 113 egészséges önkéntes, 460 személy kapott 6 mg/ttkg napi dózist, közülük 304 volt beteg és 156 egészséges önkéntes. Pédiátriai vizsgálatokban 372 beteg kapott Cubicin-t, közülük 61-en kaptak egyszeri adagot és 311-en kaptak rendszeres kezelést cSSTI vagy SAB ellen (a napi adagok 4 mg/ttkg és 12 mg/ttkg között voltak). Mellékhatásokat (azaz olyan reakciókat, amelyeket a vizsgálatvezető esetlegesen, valószínűleg vagy határozottan a gyógyszer alkalmazásának tulajdonított) azonos gyakorisággal jelentettek a Cubicin-nal és a komparátorral kezeltéknél.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a gyakoriság gyakori $[\geq 1/100 - < 1/10]$): gombás fertőzések, húgyúti fertőzés, candida fertőzés, anaemia, szorongás, insomnia, szédülés, fejfájás, hypertonia, hypotonia, gastrointestinalis és hasi fájdalom, hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés, flatulencia, puffadás és hasi distensio, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett alanin-aminotranszferáz [ALAT], aszpartát-aminotranszferáz [ASAT] vagy alkalikus foszfatáz [ALP]), bőrkiütés, pruritus, végtagfájdalom, emelkedett szérum kreatin-foszfokináz (CPK), az infúzió helyén kialakuló reakciók, láz, gyengeség.

Kevésbé gyakran jelentett, de súlyosabb mellékhatások közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók, az (időnként szervülő pneumoniaként jelentkező) eosinophil pneumonia, az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS), az angioödéma és a rhabdomyolysis.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kezelés során és a követési időszakban a leggyakrabban az alábbi nemkívánatos reakciókról számoltak be, a következő gyakoriság szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Klinikai vizsgálatokban észlelt és a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Gombás fertőzés, húgyúti fertőzés, candida fertőzés Fungaemia <i>Clostridioides difficile</i> -vel összefüggő diarrhoea**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i> <i>Ritka:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Anaemia Thrombocythaemia, eosinophilia, emelkedett nemzetközi normalizált arány (INR), leukocytosis Megnyúlt prothrombin idő (PI) Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nem ismert*:</i>	Egyedülálló, spontán jelentések formájában manifesztálódó túlérzékenység**, köztük angioödéma, pulmonalis eosinophilia, oropharyngealis duzzanat érzése, anaphylaxia**, infúziós reakciók, köztük a következő tünetek: tachycardia, sípoló légzés, láz, hidegrázás, szisztémás bőrpír, vertigo, ájulás és fémés ízézés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Étvágycsökkenés, hyperglykaemia, elektrolit-egyensúly hiány
Pszichiátriai kórképek	<i>Gyakori:</i>	Szorongás, insomniá
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Szédülés, fejfájás Paraesthesia, ízézészavar, tremor, szemirritáció Perifériás neuropathia**
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<i>Nem gyakori:</i>	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Supraventricularis tachycardia, extrasystole
Érbetegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Hypertonia, hypotonia Kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Nem ismert*:</i>	Eosinophil pneumonia ^{1**} , köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Emésztőrendszeri és hasi fájdalom, hányinger, hányás, székrekedés, hasmenés, flatulencia, puffadás, hasi distensio Dyspepsia, glossitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Ritka:</i>	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ² (emelkedett alanin-aminotranszferáz [ALAT], aszpartát-aminotranszferáz [ASAT] vagy alkalikus foszfatáz [ALP]) Sárgaság

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Bőrkiütés, pruritus Urticaria Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS)**, vesiculobullosus bőrkiütés nyálkahártya érintettséggel vagy anélkül (SJS vagy TEN)**
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Végtagi fájdalom, emelkedett szérum kreatin-foszfokináz (CPK) ² Myositis, emelkedett myoglobin-szint, izomgyengeség, izomfájdalom, arthralgia, emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz (LDH), izomgörcs Rhabdomyolysis ³ **
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i> <i>Nem ismert*:</i>	Károsodott veseműködés, beleértve a veseelégtelenséget is, emelkedett szérum kreatininszint Tubulointerstitialis nephritis (TIN)**
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Vaginitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Az infúzió helyén kialakuló reakció, láz, gyengeség Fáradtság, fájdalom

* Forgalomba hozatalt követő jelentések alapján. Mivel ezeket a reakciókat önként jelentették egy bizonytalan méretű populációból, ezért gyakoriságukat nem lehet megbízhatóan megbecsülni, így ezeket a „nem ismert” gyakorisági kategóriába sorolták.

** Lásd 4.4 pont.

¹ Bár a daptomicinnel társult eosinophil pneumonia pontos előfordulási gyakorisága nem ismert, a mai napig a spontán jelentések jelentési gyakorisága nagyon alacsony (< 1/10 000).

² Az emelkedett CPK-szinttel és izomtünetekkel járó myopathiás esetek egy részében a betegeknél emelkedett transzaminázszintek is jelentkeztek. Ez a transzaminázszint-emelkedés valószínűleg a harántcsíkolt izmokra gyakorolt hatásokkal függött össze. A transzaminázszint-emelkedések többsége 1-3. fokú toxicitás volt, és a kezelés abbahagyásával megszűnt.

³ Amikor a megítéléshez szükséges, beteggel kapcsolatos klinikai információk rendelkezésre álltak, az esetek megközelítőleg 50%-a olyan betegeknél jelentkezett, akiknek vesekárosodásuk volt, vagy olyanoknál, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kaptak, amelyekről ismert, hogy rhabdomyolysist okoznak.

A daptomicin 2 perces intravénás injekcióban történő alkalmazásának biztonságossági adatai két, egészséges felnőtt önkénteseken végzett farmakokinetikai vizsgálatból származnak. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei alapján a daptomicin mindkét alkalmazási módja, a 2 perces intravénás injekció és a 30 perces intravénás infúzió, hasonló biztonságossági és tolerálhatósági profilt mutatott. Nem volt lényeges különbség a lokális tolerálhatóság vagy a mellékhatások gyakoriságában és természetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túladolás esetén szupportív terápia javasolt. A daptomicin hemodialízissel (a beadott dózis kb. 15%-a távozik 4 óra alatt) vagy peritoneális dialízissel (a beadott dózis kb. 11%-a távozik 48 óra alatt) lassan távozik a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok szisztémás használatra, Egyéb antibiotikumok, ATC kód: J01XX09

Hatásmechanizmus

A daptomicin egy természetes ciklikus lipopeptid termék, amely csak Gram-pozitív baktériumok ellen hat.

A növekvő és stacionárius fázisban levő baktériumok sejtmembránjaihoz kötődve (kalcium ionok jelenlétében) fejt ki hatását, depolarizáció, illetve gyors protein-, DNS- és RNS-szintézis gátlás előidézésével. Ennek következtében a baktériumsejt elhal, elhanyagolható mértékű sejtlyzissel.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A daptomicin gyors, koncentráció-függő baktericid hatással van a Gram-pozitív organizmusokra *in vitro* és *in vivo* állatmodelleken. Állatmodelleken az AUC/MIC és C_{max}/MIC korrelál a hatékonysággal és előreljelt baktérium-pusztító hatással *in vivo*, a naponta egyszeri 4 mg/ttkg, illetve 6 mg/ttkg felnőtt humán dózisonak megfelelő egyszeri dózisoknál.

Rezisztencia-mechanismusok

A daptomicinre csökkent érzékenységű törzseket jelentettek különösen nehezen kezelhető fertőzésekben szenvedő betegeknél és/vagy hosszabb időn át történő alkalmazást követően. Nevezetesen, a kezelés sikertelenségét jelentették *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* vagy *Enterococcus faecium* fertőzésben szenvedő betegeknél, beleértve a bacteriaemiás betegeket is, amely csökkent érzékenységű vagy nyilvánvalóan daptomicin-rezisztens organizmusok kisselektálódásával állt összefüggésben.

A daptomicin-rezisztencia mechanizmusa(i) nem teljesen ismert(ek).

Határértékek

Az EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) a következő minimális gátló koncentráció (MIC) határértékeket állapította meg staphylococcusok és streptococcusok (kivétel: *S. pneumoniae*) számára: Érzékeny ≤ 1 mg/l és Rezisztens > 1 mg/l.

Érzékenység

Bizonyos fajok rezisztenciájának prevalenciája földrajzi területenként és időben változik, ezért ajánlatos helyi rezisztencia-adatokat kikérni, főleg súlyos fertőzések kezelésekor. Szükség szerint ki kell kérni a szakértők véleményét, ha a helyi rezisztencia prevalenciája olyan mértékű, ami miatt a kezelés hasznossága (legalábbis bizonyos típusú fertőzések esetén) kérdéses.

Általában érzékeny fajok
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koaguláz-negatív staphylococcusok
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
G csoportú streptococcusok
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Öröklötten rezisztens mikroorganizmusok
Gram-negatív mikroorganizmusok

* olyan fajok, amelyek ellen a szer hatása kielégítően bebizonyosodott klinikai vizsgálatok során.

Klinikai hatásosság felnőtteknél

A komplikált bőr- és légútrészfertőzések kezelését értékelő, felnőtteken végzett két klinikai vizsgálatban a Cubicin-nel kezelt betegek 36%-a felelt meg a szisztémás gyulladáshoz vezető válasz szindróma (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) kritériumainak. A leggyakrabban kezelt fertőzéstípus a sebfertőzés volt (a betegek 38%-a), míg a betegek 21%-ánál jelentős tályogok álltak fenn. A Cubicin alkalmazásának eldöntésekor figyelembe kell venni a kezelt betegpopuláció ezen korlátait.

Egy randomizált, kontrolllos, nyílt, 235 *Staphylococcus aureus* bacteriaemiás (azaz legalább egy *Staphylococcus aureus* pozitív hemokultúra az első dózis alkalmazása előtt) felnőtt betegen végzett vizsgálatban 120 Cubicin-nel kezelt betegből 19 felelt meg a RIE kritériumainak. Ebből a 19 betegből 11 volt meticillin-érzékeny és 8 meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*szal fertőzött. A RIE-betegek eredményességi arányát az alábbi táblázat mutatja.

Populáció	Daptomicin n/N (%)	Komparátor n/N (%)	Különbség az eredményességben Érték (95% CI)
ITT (intention to treat = kezelni szándékozott) populáció			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
PP (per protocol = a protokoll szerint kezelt) populáció			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Perzisztáló vagy kiújuló *Staphylococcus aureus* fertőzés miatti terápiás sikertelenség a Cubicin esetén 19/120 (15,8%) esetben, a vankomicin esetén 9/53 (16,7%) esetben és a staphylococcus elleni félszintetikus penicillinnel kezelt betegekénél 2/62 (3,2%) esetben fordult elő. Ezek között a sikertelen esetek között volt hat Cubicin-nel, illetve egy vankomicinnel kezelt *Staphylococcus aureus*-szal fertőzött beteg, akinek a kezelés folyamán vagy azt követően emelkedett daptomicin MIC-értékek alakultak ki (lásd fentebb: „Rezisztencia-mechanismusok”). A perzisztáló vagy kiújuló *Staphylococcus aureus* fertőzésben sikertelenül kezelt betegek többségének mélyen elhelyezkedő fertőzése volt, és nem történt meg náluk a szükséges sebészi beavatkozás.

Klinikai hatásosság gyermekgyógyászati betegeknél

A daptomicin biztonságosságát és hatásosságát Gram pozitív kórokozók által okozott komplikált bőr- és légútrészfertőzésekben szenvedő, 1 – betöltött 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél értékelték (Vizsgálat: DAP-PEDS-07-03). A betegek fokozatosan, jól meghatározott korcsoportokban kerültek bevonásra, és az alábbiak szerint életkorfüggő dózisokat kaptak, naponta egyszer legfeljebb 14 napig:

- 1. korcsoport (n=113): 12 – betöltött 18 évesek, 5 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon, komparátorral kezelve (*standard-of-care* – SOC)
- 2. korcsoport (n=113): 7 - 11 évesek, 7 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon kezelve

- 3. korcsoport (n=125): 2 - 6 évesek, 9 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon kezelve
- 4. korcsoport (n=45): 1 - < 2 évesek, 10 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon kezelve

A DAP-PEDS-07-03-vizsgálat elsődleges célja a kezelés biztonságosságának felmérése volt. A másodlagos célok közé tartozott az intravénás daptomicin életkorfüggő dózisaik hatásosságának vizsgálata, a szokásos módon történő kezeléssel összehasonlítva. A legfontosabb hatásossági végpont a szponzor által meghatározott klinikai kimenetel a gyógyulás vizsgálatokor (*test-of-cure* - TOC), amit egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő orvos igazgató állapított meg. A vizsgálatban összesen 389 beteget kezeltek, köztük 256 olyan beteget, akik daptomicint kaptak, és 133 olyan beteget, akik a szokásos módon voltak kezelve. Az összes populációban a klinikai siker aránya hasonló volt a daptomicint és a szokásos módon végzett kezelést kapó terápiás karok esetén, ami alátámasztja az ITT populációban (*intention to treat* = kezelni szándékozott) végzett elsődleges hatásossági analízist.

A szponzor által meghatározott klinikai kimenetek összefoglalása gyógyulás vizsgálatokor (TOC):

	Klinikai siker pediátriai cSSTI-nél		% -os különbség
	Daptomicin n/N (%)	Komparátor n/N (%)	
Intent-to-treat	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Módosított intent-to-treat	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Klinikailag értékelhető	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Mikrobiológiailag értékelhető (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

A teljes terápiás válaszadási arány szintén hasonló volt a daptomicin és a szokásos módon végzett kezelést kapó terápiás karokon az MRSA, MSSA és *Streptococcus pyogenes* által okozott fertőzések esetén (lásd az alábbi táblázatot, ME populáció). A válaszadási arány mindkét terápiás kar esetén egyaránt > 94% volt, ezekre a gyakori kórokozókra vonatkozóan.

A teljes terápiás válasz összefoglalása, a kiindulási kórokozó típusa szerint (ME populáció):

Kórokozó	Teljes sikerarány ^a pediátriai cSSTI-nél n/N (%)	
	Daptomicin	Komparátor
Meticillin-érzékeny <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Meticillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a A klinikai sikert („gyógyulás” vagy „javult” klinikai válaszreakció) és a mikrobiológiai sikert („eradikált” vagy „feltehetően eradikált” patogénszint válaszreakció) elérő betegeket teljes terápiás sikerként osztályozták.

A daptomicin biztonságosságát és hatásosságát *Staphylococcus aureus* által okozott bacteraemiában szenvedő, 1 - betöltött 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél értékelték (DAP-PEDBAC-11-02 vizsgálat). A betegek 2:1 arányban az alábbi korcsoportok szerint kerültek randomizálásra, és naponta egyszer, legfeljebb 42 napig életkorfüggő dózisoskat kaptak az alábbiak szerint.

- 1. korcsoport (n=21): 12 – betöltött 18 évesek, 7 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon, komparátorral kezelve (*standard-of-care* – SOC)
- 2. korcsoport (n=28): 7 - 11 évesek, 9 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon kezelve
- 3. korcsoport (n=32): 1 - 6 évesek, 12 mg/ttkg-os daptomicin adaggal vagy a szokásos módon kezelve

A DAP-PEDBAC-11-02 vizsgálat elsődleges célja az intravénásan adott daptomicin biztonságosságának értékelése volt a szokásos módon (SOC) adott antibiotikumokkal összehasonlítva. A másodlagos célok közé tartozott az alkalmazott kezelést nem ismerő értékelő által megállapított klinikai válaszon (sikeres [gyógyult, állapota javult], sikertelen vagy nem értékelhető) alapuló klinikai kimenetel a TOC vizitnél, valamint a kiindulási kórokozó értékelése alapján megállapított mikrobiológiai válasz (sikeres, sikertelen vagy nem értékelhető) a TOC vizitnél.

A vizsgálatban összesen 81 beteget kezeltek, köztük 55 olyan beteget, akik daptomicint kaptak, és 26 olyan beteget, akik a szokásos módon voltak kezelve. 1 - < 2 éves betegeket nem vontak be a vizsgálatba. Az összes populációban a klinikai siker aránya hasonló volt a daptomicint és a szokásos módon végzett kezelést kapó terápiás kar esetén.

Az alkalmazott kezelést nem ismerő értékelő által meghatározott klinikai kimenetek összefoglalása a gyógyulás vizsgálatok (TOC)

	Klinikai siker pediátriai SAB-nál Daptomicin n/N (%)	Komparátor n/N (%)	%-os különbség
Módosított intent-to-treat (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Mikrobiológiailag módosított intent-to-treat (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Klinikailag értékelhető (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

A mikrobiológiai kimenetelt a gyógyulás vizsgálatok a daptomicin és a szokásos módon kezelt kezelési karokon MRSA és MSSA által okozott fertőzések esetén az alábbi táblázat mutatja (mikrobiológiailag módosított intent-to-treat populáció).

Kórokozó	Mikrobiológiai sikerarány pediátriai SAB-nál n/N (%)	
	Daptomicin	Komparátor
Meticillin-érzékeny <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Meticillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges felnőtt önkéntesekben napi egyszeri 4-12 mg/ttkg-os adag, 14 napon keresztül, 30 perces intravénás infúzióban történő alkalmazása mellett a daptomicin farmakokinetikája általában lineáris és időtől független. Az egyensúlyi gyógyszer szint (steady state) a harmadik napi dózissal alakul ki.

A daptomicin 2 perces intravénás injekcióban történő alkalmazása szintén dózisarányos farmakokinetikát mutatott a jóváhagyott 4-6 mg/ttkg terápiás dózistartományban. Összehasonlítható expozíciót (AUC és C_{max}) mutattak ki egészséges felnőtt alanyokban a daptomicin 30 perces intravénás infúzióban vagy 2 perces intravénás injekcióban történő alkalmazását követően.

Állatokkal végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a *per os* adott daptomicin nem szívódik fel jelentős mértékben.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a daptomicin eloszlási térfogata egészséges felnőtt egyéneknél körülbelül 0,1 l/kg volt, és a dózistól független. A patkányokkal végzett, szöveti eloszlást értékelő vizsgálatok azt mutatták, hogy a daptomicin egyszeri és többszöri dózisokat követően csak minimális mértékben hatol át a vér-agy gáton, illetve a placentáris barrieren.

A daptomicin reverzibilisen kötődik a humán plazmafehérjékhez, koncentrációtól függetlenül. Daptomicinnel kezelt egészséges felnőtt önkéntesekben és felnőtt betegekben az átlagos fehérje-kötődés 90% körül volt, vesekárosodás fennállásakor is.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatokban a daptomicint a humán máj mikroszómák nem matabolizálták. Humán hepatocyttal végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a daptomicin nem gátolja vagy nem indukálja az alábbi humán citokróm P450 izoenzimek aktivitását: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4. Nem valószínű, hogy a daptomicin gátolni vagy serkenteni fogja a P450 rendszer által metabolizált gyógyszerek metabolizmusát.

14C-daptomicin egészséges felnőtteknek adott infúziója után a plazma radioaktivitás a mikrobiológiai assay-vel meghatározott koncentrációhoz hasonló volt. A vizeletben inaktív metabolitokat mutattak ki, az összes radioaktív koncentráció és a mikrobiológiailag aktív koncentráció különbsége által meghatározott mennyiségben. Egy különálló vizsgálatban nem észleltek metabolitokat a plazmában, valamint kis mennyiségben három oxidatív metabolitot és egy, nem azonosított vegyületet mutattak ki a vizeletben. A metabolizmus helyét nem határozták meg.

Elimináció

A daptomicin főleg a veséken át ürül. A probenecid és daptomicin együttes alkalmazása nincs hatással a daptomicin farmakokinetikájára az emberben, ami arra enged következtetni, hogy a daptomicinnek csak nagyon kis mértékben vagy egyáltalán nincs aktív tubuláris szekréciója.

Intravénás alkalmazást követően a daptomicin plazma clearance-e körülbelül 7-9 ml/óra/kg, vese clearance-e pedig 4-7 ml/óra/kg.

Egy radioaktívan jelölt gyógyszerrel végzett tömegegyensúlyi vizsgálatban a beadott dózis 78%-át mutatták ki a vizeletben a teljes radioaktivitás alapján, míg a vizeletben kimutatott változatlan daptomicin a beadott dózis mintegy 50%-át tette ki. A radioaktívan jelölt gyógyszer 5%-a ürült a székletben.

Speciális populációk

Idősek

Idős betegeknél (≥ 75 éves) egyszeri, 4 mg/ttkg-os adag Cubicin 30 perc alatt történő intravénás adása után a daptomicin átlagos teljes clearance-e megközelítőleg 35%-kal alacsonyabb volt, és az átlagos $AUC_{0-\infty}$ mintegy 58%-kal magasabb volt az egészséges, fiatal (18-30 éves) alanyoknál észlelthez képest. A C_{max} -ban nem volt különbség. Az a legvalószínűbb, hogy az észlelt különbség a veseműködés geriátriai populációban megfigyelhető normális csökkenésének a következménye.

Önmagában az életkor nem indokolja a dózismódosítást. A beteg vesefunkcióját azonban ki kell értékelni, és súlyos vesekárosodás bizonyított fennállásakor a dózist csökkenteni kell.

Gyermekek és serdülők (1 -betöltött 18 évesek)

A daptomicin farmakokinetikáját gyermekgyógyászati alanyokban 3, egyszeri adagolást alkalmazó farmakokinetikai vizsgálatban értékelték. Egyszeri 4 mg/ttkg Cubicin dózis adása után a Gram-pozitív fertőzésben szenvedő (12-betöltött 18 éves) serdülőknél a testtömeg és a daptomicin eliminációs felezési ideje által normalizált teljes clearance hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez. Egyszeri 4 mg/ttkg Cubicin dózis adása után a Gram-pozitív fertőzésben szenvedő 7-11 éves gyermekeknél a daptomicin teljes clearance-e a serdülőknél megfigyeltnél magasabb, míg az eliminációs felezési idő rövidebb volt. Egyszeri 4, 8 vagy 10 mg/ttkg Cubicin dózis adása után a daptomicin teljes clearance-e

és eliminációs felezési ideje 2-6 éves gyermekeknél a különböző dózisok mellett hasonló volt, a teljes clearance a serdülőknél megfigyeltnél magasabb, az eliminációs felezési idő pedig rövidebb volt. Egyszeri 6 mg/ttkg Cubicin dózis adása után a daptomicin clearance-e és eliminációs felezési ideje 13-24 hónapos gyermekeknél hasonló volt a 2-6 éves, egyszeri 4-10 mg/ttkg dózist kapó gyermekeknél megfigyelthez. E vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a gyermekgyógyászati betegeknél az összes dózis mellett megfigyelt expozíciók (AUC) általában alacsonyabbak az ugyanazt a dózist kapó felnőtteknél megfigyeltekhez képest.

cSSTI-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek

Egy 4. fázisú vizsgálatot (DAP-PEDS-07-03) folytattak a daptomicin biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának értékelésére (1 -betöltött 18 éves) gyermekgyógyászati, Gram-pozitív kórokozó által okozott cSSTI-ben szenvedő betegeken. A daptomicin e vizsgálat betegeinél megfigyelt farmakokinetikáját a 2. táblázat mutatja. A többszöri dózisok adása után a daptomicin expozíció hasonló volt a különböző korcsoportokban a testtömeg- és korfüggő dózismódosítást követően. Az e dózisok mellett elért plazma expozíciók konzisztensek voltak a felnőtt cSSTI vizsgálatban (felnőtteknek napi egyszer 4 mg/ttkg adását követően) elértekkel.

2. táblázat A daptomicin farmakokinetikájára vonatkozó átlagok (standard deviáció) cSSTI-ben szenvedő (1-18 éves kort betöltött) gyermekgyógyászati betegeknél a DAP-PEDS-07-03 vizsgálatban

Korcsoport	12-betöltött 18 év (N=6)	7-11 év (N=2) ^a	2-6 év (N=7)	1-<2 év (N=30) ^b
Dózis	5 mg/ttkg	7 mg/ttkg	9 mg/ttkg	10 mg/ttkg
Infúzió ideje	30 perc	30 perc	60 perc	60 perc
AUC _{0-24h} (µg×h/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
Látszólagos t _{1/2} (óra)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/ttkg (ml/óra/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Nemkompartmentes analízis alapján becsült farmakokinetikai paraméter értékek

^aEgyedi értékek kerültek jelentésre, mivel e korcsoportban csak két betegről vettek farmakokinetikai mintát a farmakokinetikai analízis elvégzéséhez; az AUC, a látszólagos t_{1/2} és a CL/ttkg értékeket a két beteg közül csak az egyiknél lehetett meghatározni

^bA betegeknél az egyes időpontokban megfigyelt átlagos koncentrációkra vonatkozó összesített farmakokinetikai profil alapján végzett farmakokinetikai analízis

SAB-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegek

Egy 4. fázisú vizsgálatot (DAP-PEDBAC-11-02) folytattak a daptomicin biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának értékelésére (1-betöltött 18 éves) gyermekgyógyászati, SAB-ban szenvedő betegeken. A daptomicin e vizsgálat betegeinél megfigyelt farmakokinetikáját a 3. táblázat mutatja. A többszöri dózisok adása után a daptomicin expozíció hasonló volt a különböző korcsoportokban a testtömeg- és korfüggő dózismódosítást követően. Az e dózisok mellett elért plazma expozíciók konzisztensek voltak a felnőtt SAB vizsgálatban (felnőtteknek napi egyszer 6 mg/ttkg adását követően) elértekkel.

3. táblázat A daptomicin farmakokinetikájára vonatkozó átlagok (standard deviáció) SAB-ban szenvedő (1-18 éves kort betöltött) gyermekgyógyászati betegeknél a DAP-PEDBAC-11-02 vizsgálatban

Korcsoport	12 -betöltött 18 év (N=13)	7-11 év (N=19)	1-6 év (N=19)*
Dózis Infúzió ideje	7 mg/ttkg 30 perc	9 mg/ttkg 30 perc	12 mg/ttkg 60 perc
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Látszólagos t _{1/2} (óra)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/ttkg (ml/óra/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

A vizsgálatban részt vevő betegektől vett kisszámú farmakokinetikai minta alapján, modell alapú megközelítés alkalmazása mellett becsült farmakokinetikai paraméter értékek

*Az átlagokat (standard deviáció) a 2-6 éves betegekre számolták, mivel 1 - <2 éves betegeket nem vontak be a vizsgálatba. Egy populációs farmakokinetikai modellt felhasználó szimuláció azt mutatta, hogy a naponta egyszer 12 mg/ttkg daptomicint kapó 1 -<2 éves gyermekgyógyászati betegek AUC_{ss}-értéke (a koncentráció-idő görbe alatti terület egyensúlyi állapotban) hasonló a naponta egyszer 6 mg/ttkg-ot kapó felnőtt betegekéhez.

Túlsúlyos betegek

Nem túlsúlyos betegekhez viszonyítva a daptomicin szisztémás expozíciója (AUC) 28%-kal magasabb volt a mérsékeltén túlsúlyos betegeknél (testtömegindex: 25-40 kg/m²) és 42%-kal magasabb a rendkívül túlsúlyos betegeknél (testtömegindex: > 40 kg/m²). Önmagában az obesitás azonban nem indokolja a dózismódosítást.

Nem

A daptomicin farmakokinetikája nem mutatott klinikailag jelentős, a betegek nemével összefüggő különbségeket.

Rassz

A daptomicin farmakokinetikája nem mutatott klinikailag jelentős különbségeket a feketebőrű vagy japán vizsgálati alanyoknál a kaukázusi alanyokhoz képest.

Vesekárosodás

Egy 4 mg/ttkg vagy 6 mg/ttkg egyszeri intravénás daptomicin dózis különböző mértékben károsodott veseműködésű felnőtt betegeknél 30 perc alatt történt beadása után a daptomicin teljes clearance-e (CL) csökkent, és a szisztémás expozíció (AUC) nőtt, mivel a vesefunkció (kreatinin-clearance) csökkent.

Farmakokinetikai adatok és modellezések alapján a daptomicin AUC az első napon kétszer magasabb volt a hemodializált vagy CAPD-en lévő felnőtt betegeknél 6 mg/ttkg adag alkalmazása után, mint amit az ugyanolyan adagot kapott, normális vesefunkciójú felnőtt betegeknél megfigyeltek. A második napon a daptomicin AUC hozzávetőleg 1,3-szor magasabb volt a hemodializált vagy CAPD-en lévő felnőtt betegeknél 6 mg/ttkg adag alkalmazása után, mint amit az ugyanolyan adagot kapott, normális vesefunkciójú felnőtt betegeknél megfigyeltek. Ennek alapján ajánlott, hogy a hemodializált vagy CAPD-en lévő felnőtt betegek 48 óránként kapjanak daptomicint, a kezelt fertőzés típusára ajánlott adagban (lásd 4.2 pont).

A Cubicin adagolási rendjét károsodott veseműködésű gyermekgyógyászati betegeknél nem állapították meg.

Májkárosodás

A daptomicin farmakokinetikája nem mutatott változást a közepes mértékben károsodott májműködésű betegeknél (Child-Pugh B stádium) az azonos nemű, korú és súlyú egészséges önkéntesekhez viszonyítva, egyszeri 4 mg/ttkg dózis alkalmazása után. Közepes mértékben károsodott májműködésű betegeknél nincs szükség a daptomicin dózis módosítására. A daptomicin farmakokinetikáját súlyosan károsodott májműködésű betegeknél (Child-Pugh C stádium) nem értékelték.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A daptomicin alkalmazása minimálistól enyhéig terjedő degeneratív/regeneratív vázizom-elváltozásokkal társult patkányokban és kutyákban. A vázizomzat mikroszkópos elváltozásai minimális mértékűek voltak (az izomrostok megközelítőleg 0,05%-a volt érintett), és csupán a magasabb dózisok társultak CPK emelkedéssel. Fibrosist vagy rhabdomyolysist nem figyeltek meg. A vizsgálat tartamától függően, minden izomhatás, ideértve a mikroszkopikus elváltozásokat is, teljes egészében reverzibilis volt az adagolás felfüggesztését követő 1-3 hónapon belül. A simaizmokban vagy szívizmokban nem észleltek funkcionális vagy patológiai elváltozásokat.

Patkányokban és kutyákban a legkisebb megfigyelhető myopathiás hatást okozó szint (lowest observable effect level – LOEL) a normál vesefunkciójú betegek 6 mg/ttkg-os (30 perces intravénás infúzióban adott) terápiás adagjainak 0,8-2,3-szoros expozíciós szintjeinél jelentkezett. Minthogy a két alkalmazás farmakokinetikája összehasonlítható (lásd 5.2 pont), a biztonságossági határértékek is nagyon hasonlóak.

Egy kutyákon végzett vizsgálat kimutatta, hogy a vázizomzat myopathiája ugyanannak a napi összdózisnak a részletekben történő adásához képest napi egyszeri adagolás mellett csökkent, jelezve, hogy állatokban a myopathiás hatás elsődlegesen a dózisok közötti időtől függ.

Perifériás idegekre gyakorolt hatásokat felnőtt patkányokban és kutyákban a vázizom-hatásokat kiváltó dózisoknál magasabb dózisszinteken észleltek, és ezek elsősorban a plazma C_{max} -értékkel álltak összefüggésben. A perifériás idegek elváltozásait minimálistól enyhéig terjedő axondegeneráció jellemezte, és gyakran funkcionális elváltozások kísérték őket. A mikroszkopikus és funkcionális hatások teljes reverziót mutattak a dózis felfüggesztését követő 6 hónapon belül. A megfigyelhető hatást nem okozó szint (NOEL) melletti C_{max} -érték, valamint az egészséges vesefunkciójú betegeknek adott napi egyszeri, 30 perces intravénás infúzióban adott 6 mg/ttkg adag melletti C_{max} -érték összehasonlítása alapján a perifériás idegre gyakorolt hatás biztonsági határértékei patkányokban 6-szorosak, kutyákban 8-szorosak.

A daptomicin vázizom-toxicitást okozó mechanizmusának tanulmányozására tervezett *in vitro* és néhány *in vivo* vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a differenciált, spontán összehúzódó vázizom sejtek plazmamembránja a toxicitás elsődleges célpontja. A közvetlenül célzott specifikus sejtfelületi alkotórészeket nem azonosították. Mitokondrium-vesztést/-károsodást ugyancsak megfigyeltek, azonban ennek szerepe és jelentősége a vázizom-toxicitás kialakulásának kóroktanában ismeretlen. A talált eredmények és az izom-összehúzódásra gyakorolt hatás között nem találtak összefüggést.

A felnőtt kutyákkal ellentétben, a fiatal kutyák érzékenyebbek voltak a perifériás idegek elváltozásaira, mint a vázizom myopathiára. Fiatal kutyáknál a perifériás és gerincvelői ideg elváltozások a vázizom-toxicitást kiváltó dózisszinteknél alacsonyabb dózisoknál következtek be.

Az újszülött kutyáknál a daptomicin izomrángásokkal, a végtagi izmok rigiditásával és a végtagok csökkent alkalmazásával járó klinikai tüneteket okozott, amelyek ≥ 50 mg/kg/nap dózisokban csökkent testtömeget és összességében a fizikális kondíció csökkenését eredményezték, és ezekben a dóziscsoportokban a kezelés idő előtti befejezését tették szükségessé. Alacsonyabb dózisszintek mellett (napi 25 mg/kg) az izomrángások enyhe, reverzibilis klinikai tüneteit és egy esetben izomrigiditást figyeltek meg, a testtömegre gyakorolt bármilyen hatás nélkül. Semmilyen dózisszint mellett nem volt kórszövettani következmény a perifériás és a központi idegrendszeri szövetekben vagy a vázizomzatban, és ezért a klinikai mellékhatások mechanizmusa és klinikai jelentősége nem ismert.

A reproduktív toxicitási vizsgálatok nem mutatták, hogy hatása lenne a fertilitásra, az embrió/magzat fejlődésére vagy a postnatalis fejlődésre. A daptomicin azonban vemhes patkányokban áthatol a placentán (lásd 5.2 pont). A daptomicinnek a szoptató állatok tejébe történő kiválasztódását nem vizsgálták.

Rágeszélőkben nem vizsgálták hosszú távon a készítmény rákkeltő hatását. Egy *in vivo* és *in vitro* vizsgálat-sorozatban a daptomicin nem mutatott mutagen vagy clastogen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

A Cubicin sem fizikailag, sem kémiai nem kompatibilis glükóz-tartalmú oldatokkal. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Feloldás után: kimutatták, hogy az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása az injekciós üvegben 25 °C-on 12 órán át, 2 °C és 8 °C között pedig maximum 48 órán át marad fenn. Az infúziós zsákokban levő felhígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 12 órán át, illetve 2 °C és 8 °C között 24 órán át marad fenn.

A 30 perces intravénás infúzióra vonatkozóan az összesített tárolási idő (az injekciós üvegben lévő elkészített oldat és az infúziós zsákokban lévő hígított oldat; lásd 6.6 pont) 25 °C-on nem haladhatja meg a 12 órát (illetve 2 °C és 8 °C között a 24 órát).

A 2 perces intravénás injekcióra vonatkozóan, az injekciós üvegben lévő elkészített oldat (lásd 6.6 pont) tárolási ideje 25 °C-on nem haladhatja meg a 12 órát (illetve 2 °C és 8 °C között a 48 órát).

Mikrobiológiai szempontból azonban a készítményt azonnal fel kell használni. A készítmény nem tartalmaz konzerválószeret vagy bakteriosztatikus anyagot. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős az elkészített oldat felhasználás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami 2 °C és 8 °C között általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve akkor, ha a feloldás/felhígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás vagy feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

Egyszer használatos 10 ml-es, I-es típusú, átlátszó üvegből készült injekciós üveg, I-es típusú gumidugóval és alumínium zárógyűrűvel, lepattintható sárga műanyag kupakkal.

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

Egyszer használatos 10 ml-es, I-es típusú, átlátszó üvegből készült injekciós üveg, I-es típusú gumidugóval és alumínium zárógyűrűvel, lepattintható kék műanyag kupakkal.

1 vagy 5 injekciós üveg csomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Felnőtteknél a daptomicint intravénásan lehet alkalmazni 30 perces infúzióként vagy 2 perces injekcióként. A daptomicint gyermekgyógyászati betegeknek nem szabad 2 perces injekcióként beadni. A 7 -betöltött 18 éves gyermekgyógyászati betegeknek a daptomicint 30 perces infúzióban kell beadni. Hét évesnél fiatalabb, 9-12 mg/ttkg dózist kapó gyermekgyógyászati betegeknek a daptomicint 60 perces infúzióban kell beadni (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az infúzióhoz történő oldatkészítés egy további, az alábbiakban részletezett hígítási lépést igényel.

30 vagy 60 perces intravénás infúzióban adott Cubicin

A 350 mg porból készült 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin infúzió elkészítéséhez a liofilizált készítményt 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani.

Az 500 mg porból készült 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin infúzió elkészítéséhez a liofilizált készítményt 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani.

A liofilizált készítmény hozzávetőleg 15 perc alatt oldódik fel. A teljesen feloldódott készítmény tiszta, az injekciós üveg szélei körül lehet néhány apró buborék vagy hab.

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

A Cubicin intravénás infúzió elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását vagy hígítását mindvégig aszeptikus technikával kell végezni.

A feloldáshoz:

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan kell befecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan mozgatni kell körkörösén, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a termék teljes feloldódásáról és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. Feloldást követően az elkészült oldatot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell hígítani (szokásos térfogat: 50 ml).

A hígításhoz:

1. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a megfelelő mennyiségű feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből, az injekciós üveget lefelé kell fordítani, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejjel lefelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívása közben. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt, a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a szükséges oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
2. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.
3. A megfelelő mennyiségű feloldott adagot bele kell fecskendezni 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatba.
4. Ezt követően az elkészített és hígított oldatot intravénásan kell infundálni, 30 vagy 60 percen keresztül a 4.2 pontban megadott utasítások szerint.

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

A Cubicin intravénás infúzió elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat:
A liofilizált Cubicin feloldását vagy hígítását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

A feloldáshoz:

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan kell befecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan mozgatni kell körkörösén, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a termék teljes feloldódásáról és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. Feloldást követően az elkészült oldatot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell hígítani (szokásos térfogat: 50 ml).

A hígításhoz:

1. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a megfelelő mennyiségű feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből, az injekciós üveget lefelé kell fordítani, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejfelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívásához. A tű injekciós üvegből történő eltávolítás előtt a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a szükséges oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
2. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.
3. A megfelelő mennyiségű feloldott adagot bele kell fecskendezni 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatba.
4. Ezt követően az elkészített és hígított oldatot intravénásan kell infundálni, 30 vagy 60 percen keresztül a 4.2 pontban megadott utasítások szerint.

A következő szerek kompatibilisnek bizonyultak a Cubicin-t tartalmazó oldatos infúziókhöz történő hozzáadáskor: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin és lidokain.

2 perces intravénás injekcióban adott Cubicin (csak felnőtt betegeknek)

A Cubicin intravénás injekcióhoz történő elkészítéséhez nem szabad vizet használni. A Cubicin csak 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloriddal készíthető el.

A 350 mg porból elkészített 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin injekció a liofilizált készítmény 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő feloldásával nyerhető.

Az 500 mg porból elkészített 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin injekció a liofilizált készítmény 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő feloldásával nyerhető.

A liofilizált készítmény hozzávetőleg 15 perc alatt oldódik fel. A teljesen feloldódott készítmény tiszta, az injekciós üveg szélei körül lehet néhány apró buborék vagy hab.

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

A Cubicin intravénás injekció elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan bele kell fecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan mozgatni kell körkörösén, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a készítmény teljes feloldódásáról, és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből.
6. Az injekciós üveget lefelé kell fordítani úgy, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy új fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejfelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívása közben. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt, a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a teljes oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
7. Az intravénás injekció beadásához új tűt kell használni.
8. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.
9. Ezt követően az elkészített oldatot intravénásan kell beadni, lassan, 2 percen keresztül, a 4.2 pontban megadott utasításoknak megfelelően.

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

A Cubicin intravénás injekció elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan bele kell fecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan mozgatni kell körkörösén, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a készítmény teljes feloldódásáról és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből.
6. Az injekciós üveget lefelé kell fordítani, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy új fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejfelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívása

közben. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt, a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a teljes oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.

7. Az intravénás injekció beadásához új tűt kell használni.
8. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.
9. Ezt követően az elkészített oldatot intravénásan kell beadni, lassan, 2 percen keresztül, a 4.2 pontban megadott utasításoknak megfelelően.

A Cubicin injekciós üvegek csak egyszer használhatók.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt a feloldás után azonnal fel kell használni (lásd 6.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. január 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. november 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**
Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 1 INJEKCIÓS ÜVEGHEZ
DOBOZ 5 INJEKCIÓS ÜVEGHEZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
daptomicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

350 mg daptomicin injekciós üvegenként.
50 mg daptomicin milliliterenként, 7 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal történő feloldást követően.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
5 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztató feloldásra vonatkozó útmutatásait.
Injekcióban történő beadás esetén az oldás kizárólag 0,9%-os nátrium-klorid oldattal végezhető.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A feloldott készítmény felhasználhatósági időtartamára vonatkozóan olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/328/001 1 injekciós üveg
EU/1/05/328/003 5 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
daptomicin
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Injekcióban történő beadás esetén az oldás kizárólag 0,9%-os nátrium-klorid oldattal végezhető.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

350 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 1 INJEKCIÓS ÜVEGHEZ
DOBOZ 5 INJEKCIÓS ÜVEGHEZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
daptomicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg daptomicin injekciós üvegenként.
50 mg daptomicin milliliterenként, 10 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal történő feloldást követően.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
5 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás
Használat előtt olvassa el a betegájékoztató feloldásra vonatkozó útmutatásait.
Injekcióban történő beadás esetén az oldás kizárólag 0,9%-os nátrium-klorid oldattal végezhető.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A feloldott készítmény felhasználhatósági időtartamára vonatkozóan olvassa el a betegájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/328/002 1 injekciós üveg
EU/1/05/328/004 5 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
daptomicin
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Injekcióban történő beadás esetén az oldás kizárólag 0,9%-os nátrium-klorid oldattal végezhető.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Cubicin 350 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz daptomicin

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cubicin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt Cubicin-t adnak Önnek
3. Hogyan adják be Önnek a Cubicin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cubicin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cubicin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cubicin por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz hatóanyaga a daptomicin. A daptomicin olyan baktériumellenes szer, amely meg tudja akadályozni bizonyos baktériumok növekedését. A Cubicin-t felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (1 – betöltött 18 éves) a bőr vagy a bőr alatti szövetrétegek fertőzéseinek kezelésére alkalmazzák. A vérben fellépő fertőzések kezelésére is alkalmazzák, ha azok bőrfertőzésekkel állnak összefüggésben.

A Cubicin-t alkalmazzák továbbá felnőtteknél, egy *Staphylococcus aureus* nevű baktériumfajta által okozott, a szív belsejét borító szívbelhártyát (beleértve a szívbillentyűket) érintő fertőzések kezelésére. Az ugyanezen baktériumfajta által okozott, vérben fellépő fertőzések kezelésére is alkalmazzák, ha azok a szívet érintő fertőzéssel állnak összefüggésben.

Fertőzésének/fertőzéseinek típusától függően orvosa egyéb baktériumellenes szereket is felírhat Önnek a Cubicin-kezelés alatt.

2. Tudnivalók, mielőtt Cubicin-t adnak Önnek

Nem kaphat Cubicin-t

Ha allergiás a daptomicinre vagy nátrium-hidroxidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez érvényes Önre, közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ha úgy gondolja, hogy allergiás (túlérzékeny) lehet, kérje a kezelőorvosa vagy gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cubicin beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Ha veseproblémái vannak vagy voltak. Lehet, hogy egyes esetekben a kezelőorvosának módosítania kell a Cubicin adagját (lásd a betegtájékoztató 3. pontját).

- Esetenként a Cubicin-nel kezelt betegeknél izomérzékenység, izomfájdalom vagy izomgyengeség léphet fel (részletek a betegtájékoztató 4. pontjában). Ha ez előfordul, mondja el az orvosának. Az orvosa vérvizsgálatot fog elrendelni, és tanácsot ad Önnek, hogy kaphatja-e továbbra is a Cubicin-t vagy sem. A tünetek a Cubicin-kezelés abbahagyását követő pár napon belül általában elmúlnak.
- Ha súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély, vagy súlyos veseproblémák alakultak ki Önnél a daptomicin szedése után.
- Ha túlsúlyos. Előfordulhat, hogy a vérében levő Cubicin vérszintje magasabb az átlagos súlyú személyek vérszintjeinél, és állapotát szoros megfigyelés alatt kell tartani az esetleges mellékhatások észlelése érdekében.

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt beadnák Önnek a Cubicin-t.

Azonnal közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:

- A betegeknél súlyos, heveny allergiás reakciókat észleltek szinte az összes, baktérium-ellenes szerrel történt kezelés után, beleértve a Cubicin-t is. A tünetek között szerepelhetnek a sípoló légzés, nehézlégzés, az arc, a nyak vagy a garat feldagadása, bőrkiütés és csalánkiütés vagy láz.
- Súlyos bőrelváltozásokról számoltak be a Cubicin alkalmazásával összefüggésben. Az ilyen bőrelváltozások esetén fellépő tünetek a következők lehetnek:
 - újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz,
 - vörös színű, kidudorodó vagy folyadékkal telt bőrelváltozások, melyek a hónaljában vagy a mellkasán vagy az ágyéki területen kezdődhetnek, és amelyek a test nagy területén elterjedhetnek,
 - hólyagok vagy fekélyek a szájában vagy a nemi szerveken.
- Súlyos veseproblémáról számoltak be a Cubicin alkalmazásával összefüggésben. A tünetek között szerepelhet a láz és a bőrkiütés.
- A kéz- vagy lábfejek szokatlan bizsergése vagy zsibbadása, érzéskiesés vagy mozgászavar. Amennyiben ilyen tünetei jelentkeznek, közölje a kezelőorvosával, aki dönt a kezelés folytatásáról.
- Hasmenés, különösen akkor, ha vért vagy nyákot is észlel a székletében, vagy ha a hasmenés súlyossá vagy tartóssá válik.
- Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz, köhögés vagy nehézlégzés. Ezek az eozinofil tüdőgyulladásnak nevezett ritka, de súlyos tüdőbetegség tünetei lehetnek. Kezelőorvosa ellenőrzi majd a tüdői állapotát, és eldönti, hogy Ön folytathatja-e a Cubicin-kezelést, vagy sem.

A Cubicin befolyásolhatja a véralvadást mérő laboratóriumi vizsgálatokat. Az eredmények csekély alvadási képességet mutathatnak, amikor valójában nincs semmi gond. Ezért fontos, hogy az ilyen vizsgálatoknál az orvosa vegye figyelembe, hogy Ön Cubicin-t kap. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Cubicin-kezelés alatt áll!

Az izmok épségének nyomon követése érdekében a kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezteni a kezelés megkezdése előtt és a Cubicin-kezelés ideje alatt is rendszeresen.

Gyermekek és serdülők

Egy évnél fiatalabb gyermekeknek nem szabad Cubicin-t adni, mivel az állatokon végzett kísérletek azt mutatták, hogy ebben a korcsoportban súlyos mellékhatások lehetnek.

Idős betegek

A 65 év feletti betegek kezelésére ugyanaz az adag alkalmazható, mint más felnőtteknél, feltéve, hogy jó a veseműködésük.

Egyéb gyógyszerek és a Cubicin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy megemlítsé az alábbiakat:

- Sztatinoknak vagy fibrátoknak nevezett gyógyszerek (a koleszterinszint csökkentésére), vagy ciklosporin (transzplantációban a szervkilökődés megelőzésére vagy más betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), allergiás ekcéma (atópiás dermatitis) alkalmazott gyógyszer). Az izmokat érintő mellékhatások fellépésének kockázata magasabb lehet, amikor a Cubicin-kezelés alatt egy ilyen gyógyszert (vagy az izmokra ható egyéb gyógyszert) szednek. Az orvosa úgy is dönthet, hogy nem ad Önnek Cubicin-t, vagy leállítja a másik gyógyszert egy időre.
- A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszereknek (NSAID) nevezett fájdalomcsillapítók vagy COX-2 gátlók (pl. celecoxib), mert kölcsönhatás alakulhat ki a Cubicin-nel a vesében.
- Szájon át szedhető antikoagulánsok (pl. warfarin), amelyek olyan gyógyszerek, amelyek megakadályozzák a véralvadást. Szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa ellenőrizze az Ön véralvadási idejét.

Terhesség és szoptatás

Megfelelő ismeretek hiányában a Cubicin-t általában nem adják terhes nőknek, kivéve, ha feltétlenül szükséges. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Cubicin-t kap, nem szabad szoptatnia, mert a gyógyszer átjut az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cubicin nincs ismert hatással a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A Cubicin nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be Önnek a Cubicin-t?

A Cubicin-t általában az orvos vagy nővér adja be Önnek.

Felnőttek (18 éves és annál idősebbek)

Az adag a testsúlyától és a kezelendő fertőzés típusától függ. Felnőtteknél, bőrfertőzés esetén a szokásos dózis naponta egyszer 4 milligramm (mg) testtömeg kilogrammonként (ttkg), valamint naponta egyszer 6 milligramm (mg) testtömeg kilogrammonként (ttkg), ha a szív vagy a vér fertőzése a bőr vagy a szív fertőzésével együtt jelentkezik. Felnőtt betegeknél ezt a dózist közvetlenül a vérkeringésbe (egy vénába) adják be, körülbelül 30 percig tartó infúzióban vagy 2 percig tartó injekcióban. Ugyanekkora adag alkalmazása javasolt 65 évesnél idősebb betegek esetében is, feltéve, hogy jó a veseműködésük.

Ha a veséi nem működnek megfelelően, előfordulhat, hogy ritkábban, pl. másnaponként egyszer kap Cubicin-t. Ha Ön művesekezelés (dialízis) alatt áll, és a Cubicin következő adagja a dialízis-napon esedékes, a Cubicin-t általában a dialízist követően fogják beadni Önnek.

Gyermekek és serdülők (1 – betöltött 18 éves kor között)

Gyermekeknél és serdülőknél (1 – betöltött 18 éves kor között) az adag a beteg életkorától és a kezelt fertőzés típusától függ majd. Ezt a dózist közvetlenül a vérkeringésbe (egy vénába) adják be, körülbelül 30-60 percig tartó infúzióban.

A kezelés időtartama bőrfertőzés esetén általában 1-2 hét. A vér vagy a szív fertőzése, valamint bőrfertőzések során az orvos dönti el, hogy Ön meddig kapja a kezelést.

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó részletes útmutatások a betegtájékoztató végén találhatóak.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

Súlyos mellékhatások nem ismert gyakorisággal (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A Cubicin alkalmazása alatt néhány esetben egy túlérzékenységi reakcióról számoltak be (súlyos allergiás reakció, beleértve az anafilaxiát és az angioödémát is). Ez a súlyos allergiás reakció azonnali orvosi segítséget igényel. Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:
 - mellkasi fájdalom vagy szorító érzés,
 - bőrkiütés vagy csalánkiütés,
 - a torok feldagadása,
 - gyors vagy gyenge pulzus,
 - sípoló légzés,
 - láz,
 - hidegrázás vagy remegés,
 - hőhullámok,
 - szédülés,
 - ájulás,
 - fémes szájíz.
- Azonnal közölje kezelőorvosával, ha ismeretlen eredetű izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal. Az izomproblémák súlyosak lehetnek, és akár izomszétévesítéshez (rabdmiolízis) is vezethetnek, ami vesekárosodást okozhat.

Egyéb súlyos mellékhatások, amelyekről a Cubicin alkalmazásával összefüggésben számoltak be:

- Egy ritka, de esetleg súlyos tüdőbetegségről, úgynevezett eozinofiliás tüdőgyulladás, amely legtöbbször több mint 2 héttel a kezelés után jelentkezik. A tünetek közé tartozhatnak a nehézlégzés, az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, vagy az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz.
- Súlyos bőrelváltozások. A tünetek között szerepelhetnek:
 - újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz,
 - vörös színű, kidudorodó vagy folyadékkal telt bőrelváltozások, melyek a hónaljában vagy a mellkasán vagy az ágyéki területen kezdődhetnek, és amelyek a test nagy területén elterjedhetnek,
 - hólyagok vagy fekélyek a szájában vagy a nemi szerveken.
- Súlyos veseprobléma. A tünetek között szerepelhet a láz és a bőrkiütés.

Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal szóljon a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek! Kezelőorvosa további vizsgálatokat fog végezni a diagnózis felállításához.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gombás fertőzések, mint például a szájpenész,
- húgyúti fertőzés,
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység),
- szédülés, szorongás, alvászavar,
- fejfájás,
- láz, gyengeség (aszténia),
- magas vagy alacsony vérnyomás,
- székrekedés, hasi fájdalom,
- hasmenés, hányinger vagy hányás,
- szélgörcs,

- haspuffadás vagy felfúvódás,
- bőrkiütés vagy bőrvizketés,
- az infúzió helyén jelentkező fájdalom, viszketés vagy bőrpír,
- a karok vagy a lábak fájdalma,
- a májenzimek vagy a kreatin-foszfokináz (CPK) emelkedett szintjét mutató vérvizsgálatok.

A Cubicin-kezelés után esetleg jelentkező egyéb mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérképeltérések (pl. a vérlemezkék [a vér egyik alkotóeleme] számának emelkedése, ami növelheti a vér alvadási készségét vagy a fehérvérsejtek egyes típusainak emelkedése),
- étvágycsökkenés,
- a kezek vagy lábfejek bizsergése vagy zsibbadása, ízlelési zavarok,
- remegés,
- pulzusszám-változások, kipirulás,
- emésztési zavarok (diszpepszia), a nyelv gyulladása,
- viszkető bőrkiütés,
- izomfájdalom, izomgörcs vagy izomgyengeség, izomgyulladás (miozítisz), ízületi fájdalom,
- vese-rendellenességek,
- a hüvely szöveteinek gyulladása és irritációja,
- általános fájdalom vagy gyengeség, fáradtság (kimerültség),
- a vérvizsgálatok emelkedett vércukor, szérum kreatinin, miogloblin vagy tejsav-dehidrogenáz (LDH) szintet, a véralvadási idő megnyúlását vagy a sóháztartás felbomlását mutatják,
- szemvizketés.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a bőr és a szemek besárgulása,
- megnyúlt protrombin idő.

A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Antibakteriális szer által okozott vastagbélgyulladás, beleértve az álhártyás vastagbélgyulladást is (súlyos vagy tartós, vért és/vagy nyákot tartalmazó hasmenés, ami hasi fájdalommal vagy lázzal jár), könnyen kialakuló véraláfutás, fogíny- vagy orrvérzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cubicin-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cubicin?

- A készítmény hatóanyaga a daptomicin. A port tartalmazó injekciós üveg 350 mg daptomicint tartalmaz.
- Egyéb összetevő: nátrium-hidroxid.

Milyen a Cubicin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cubicin por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz halványsárga-világosbarna liofilizált pogácsaként vagy porként, injekciós üvegben kerül forgalomba. Beadás előtt az oldószerrel összekeverve feloldják.

A Cubicin 1 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.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 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Fontos: A gyógyszer felírása előtt kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

350 mg-os hatáserősség:

Felnőtteknél a daptomicint intravénásan lehet alkalmazni 30 perces infúzióként vagy 2 perces injekcióként. A felnőtt adagolástól eltérően, a daptomicint gyermekkorú betegeknek nem szabad 2 perces injekcióként beadni. A 7 -betöltött 18 éves gyermekeknek és serdülőknek a daptomicint 30 perces infúzióban kell beadni. Hét évesnél fiatalabb, 9-12 mg/ttkg dózissal kezelt gyermekgyógyászati betegeknek a daptomicint 60 perces infúzióban kell beadni. Az infúzióhoz történő oldatkészítés egy további, az alábbiakban részletezett hígítási lépést igényel.

Intravénás infúzióban, 30 vagy 60 perc alatt beadott Cubicin

Az 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin infúzió elkészítéséhez a liofilizált készítményt 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani.

A liofilizált készítmény hozzávetőleg 15 perc alatt oldódik fel. A teljesen feloldódott készítmény tiszta, az injekciós üveg szélei körül lehet néhány apró buborék vagy hab.

A Cubicin intravénás infúzió elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását vagy hígítását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

A feloldáshoz:

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan bele kell fecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átmedvesedés elérése érdekében óvatosan, körkörösén mozgatni kell az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan, körkörösén mozgatni kell, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a termék teljes feloldódásáról, és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. Feloldást követően az elkészült oldatot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell hígítani (szokásos térfogat: 50 ml).

A hígításhoz:

1. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a megfelelő mennyiségű feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből, az injekciós üveget lefelé kell fordítani, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejfelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívása közben. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a szükséges oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
2. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.

3. A megfelelő mennyiségű feloldott adagot bele kell fecskendezni 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatba.
4. Ezt követően az elkészített és hígított oldatot intravénásan kell beadni, 30 vagy 60 percen keresztül.

A Cubicin sem fizikailag, sem kémiaiilag nem kompatibilis glükóz-tartalmú oldatokkal. A következő gyógyszerek kompatibilisnek bizonyultak a Cubicin-t tartalmazó oldatos infúziókhoz történő hozzáadáskor: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin és lidokain.

A teljes tárolási idő (az elkészített oldat az injekciós üvegben és a hígított oldat az infúziós zsákban) 25 °C-on nem haladhatja meg a 12 órát (hűtőszekrényben tárolva a 24 órát).

Az infúziós zsákokban levő felhígított oldat stabilitása 25 °C-on 12 órán át, illetve hűtőszekrényben tárolva, 2 °C – 8 °C között 24 órán át marad fenn.

2 perces intravénás injekcióban adott Cubicin (kizárólag felnőtt betegeknek)

A Cubicin intravénás injekcióhoz történő elkészítéséhez nem szabad vizet használni. A Cubicin csak 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloriddal készíthető el.

Az 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin injekció a liofilizált készítmény 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő feloldásával nyerhető.

A liofilizált készítmény hozzávetőleg 15 perc alatt oldódik fel. A teljesen feloldódott készítmény tiszta, az injekciós üveg szélei körül lehet néhány apró buborék vagy hab.

A Cubicin intravénás injekció elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 7 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan bele kell fecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan mozgatni kell körkörösén, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a termék teljes feloldódásáról és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből.
6. Az injekciós üveget fejfelé lefelé kell fordítani, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy új fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejfelé lefelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívása közben. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt, a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a teljes oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
7. Az intravénás injekció beadásához új tűt kell használni.
8. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.
9. Ezt követően az elkészített oldatot intravénásan kell beadni, lassan, 2 percen keresztül.

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása az injekciós üvegben 25 °C-on 12 órán át igazolt, hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolva pedig maximum 48 órán át.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat felhasználás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős, ami 2 °C és 8 °C között általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás/hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

Ez a gyógyszer nem elegyíthető semmilyen más gyógyszerkészítménnyel, a fentiek kivételével.

A Cubicin injekciós üvegek csak egyszer használhatók. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt részt ki kell dobni.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Cubicin 500 mg por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz daptomicin

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cubicin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt Cubicin-t adnak Önnek
3. Hogyan adják be Önnek a Cubicin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cubicin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cubicin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cubicin por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz hatóanyaga a daptomicin. A daptomicin olyan baktériumellenes szer, amely meg tudja akadályozni bizonyos baktériumok növekedését. A Cubicin-t felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (1 – betöltött 18 éves) a bőr vagy a bőr alatti szövetrétegek fertőzéseinek kezelésére alkalmazzák. A vérben fellépő fertőzések kezelésére is alkalmazzák, ha azok bőrfertőzésekkel állnak összefüggésben.

A Cubicin-t alkalmazzák továbbá felnőtteknél, egy *Staphylococcus aureus* nevű baktériumfajta által okozott, a szív belsejét borító szívbelhártyát (beleértve a szívbillentyűket) érintő fertőzések kezelésére. Az ugyanezen baktériumfajta által okozott, vérben fellépő fertőzések kezelésére is alkalmazzák, ha azok a szívet érintő fertőzéssel állnak összefüggésben.

Fertőzésének/fertőzéseinek típusától függően orvosa egyéb baktériumellenes szereket is felírhat Önnek a Cubicin-kezelés alatt.

2. Tudnivalók, mielőtt Cubicin-t adnak Önnek

Nem kaphat Cubicin-t

Ha allergiás a daptomicinre vagy nátrium-hidroxidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez érvényes Önre, közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ha úgy gondolja, hogy allergiás (túlérzékeny) lehet, kérje a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cubicin beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Ha veseproblémái vannak vagy voltak. Lehet, hogy egyes esetekben a kezelőorvosának módosítania kell a Cubicin adagját (lásd a betegtájékoztató 3. pontját).
- Esetenként a Cubicin-nel kezelt betegeknél izomérzékenység, izomfájdalom vagy izomgyengeség léphet fel (részletek a betegtájékoztató 4. pontjában). Ha ez előfordul, mondja el az orvosának. Az orvosa vérvizsgálatot fog elrendelni, és tanácsot ad Önnek, hogy kaphatja-e továbbra is a Cubicin-t vagy sem. A tünetek a Cubicin-kezelés abbahagyását követő pár napon belül általában elmúlnak.
- Ha súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély, vagy súlyos veseproblémák alakultak ki Önnél a daptomicin szedése után.
- Ha Ön túlsúlyos. Előfordulhat, hogy a vérében levő Cubicin vérszintje magasabb az átlagos súlyú személyek vérszintjeinél, és állapotát szoros megfigyelés alatt kell tartani az esetleges mellékhatások észlelése érdekében.

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mielőtt beadnák Önnek a Cubicin-t.

Azonnal közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:

- A betegeknél súlyos, heveny allergiás reakciókat észleltek szinte az összes, baktérium-ellenes szerrel történt kezelés után, beleértve a Cubicin-t is. A tünetek között szerepelhetnek a sípoló légzés, nehézlégzés, az arc, a nyak vagy a torok feldagadása, bőrkiütés és csalánkiütés vagy láz.
- Súlyos bőrelváltozásokról számoltak be a Cubicin alkalmazásával összefüggésben. Az ilyen bőrelváltozások esetén fellépő tünetek a következők lehetnek:
 - újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz,
 - vörös színű, kidudorodó vagy folyadékkal telt bőrelváltozások, melyek a hónaljában vagy a mellkasán vagy az ágyéki területen kezdődhetnek, és amelyek a test nagy területén elterjedhetnek,
 - hólyagok vagy fekélyek a szájában vagy a nemi szerveken.
- Súlyos veseproblémáról számoltak be Cubicin alkalmazásával összefüggésben. A tünetek között szerepelhet a láz és a bőrkiütés.
- A kéz- vagy lábfejek szokatlan bizsergése vagy zsibbadása, érzéskiesés vagy mozgászavar. Amennyiben ilyen tünetei jelentkeznek, közölje a kezelőorvosával, aki dönt a kezelés folytatásáról.
- Hasmenés, különösen akkor, ha vért vagy nyákot is észlel a székletében, vagy ha a hasmenés súlyossá vagy tartóssá válik.
- Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz, köhögés vagy nehézlégzés. Ezek az eozinofil tüdőgyulladásnak nevezett ritka, de súlyos tüdőbetegség tünetei lehetnek. Kezelőorvosa ellenőrzi majd a tüdői állapotát, és eldönti, hogy Ön folytathatja-e a Cubicin-kezelést, vagy sem.

A Cubicin befolyásolhatja a véralvadást mérő laboratóriumi vizsgálatokat. Az eredmények csekély alvadási képességet mutathatnak, amikor valójában nincs semmi gond. Ezért fontos, hogy az ilyen vizsgálatoknál az orvosa vegye figyelembe, hogy Ön Cubicin-t kap. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Cubicin-kezelés alatt áll!

Az izmok épségének nyomon követése érdekében a kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végeztetni a kezelés megkezdése előtt és a Cubicin-kezelés ideje alatt is rendszeresen.

Gyermekek és serdülők

Egy évnél fiatalabb gyermekeknek nem szabad Cubicin-t adni, mivel az állatokon végzett kísérletek azt mutatták, hogy ebben a korcsoportban súlyos mellékhatások lehetnek.

Idős betegek

A 65 év feletti betegek kezelésére ugyanaz az adag alkalmazható, mint más felnőtteknél, feltéve, hogy jó a veseműködésük.

Egyéb gyógyszerek és a Cubicin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- Sztatinoknak vagy fibrátoknak nevezett gyógyszerek (a koleszterinszint csökkentésére), vagy ciklosporin (transzplantációban a szervkilökődés megelőzésére vagy más betegségekben, pl. reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis), allergiás ekcéma (atópiás dermatitis) alkalmazott gyógyszer). Az izmokat érintő mellékhatások fellépésének kockázata magasabb lehet, amikor a Cubicin-kezelés alatt egy ilyen gyógyszert (vagy az izmokra ható egyéb gyógyszert) szednek. Az orvosa úgy is dönthet, hogy nem ad Önnek Cubicin-t, vagy leállítja a másik gyógyszert egy időre.
- A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszereknek (NSAID) nevezett fájdalomcsillapítók vagy COX-2 gátlók (pl. celecoxib), mert kölcsönhatás alakulhat ki a Cubicin-nel a vesében.
- Szájon át szedhető antikoagulánsok (pl. warfarin), amelyek olyan gyógyszerek, amelyek megakadályozzák a véralvadást. Szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa ellenőrizze az Ön véralvadási idejét.

Terhesség és szoptatás

Megfelelő ismeretek hiányában a Cubicin-t általában nem adják terhes nőknek, kivéve, ha feltétlenül szükséges. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Cubicin-t kap, nem szabad szoptatnia, mert a gyógyszer átjut az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cubicin nincs ismert hatással a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A Cubicin nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be Önnek a Cubicin-t?

A Cubicin-t általában az orvos vagy nővér adja be Önnek.

Felnőttek (18 éves és annál idősebbek)

Az adag a testsúlyától és a kezelendő fertőzés típusától függ. Felnőtteknél bőrfertőzés esetén a szokásos dózis naponta egyszer 4 milligramm (mg) testtömeg kilogrammonként (ttkg), valamint naponta egyszer 6 milligramm (mg) testtömeg kilogrammonként (ttkg), ha a szív vagy a vér fertőzése a bőr vagy a szív fertőzésével együtt jelentkezik. Felnőtt betegeknél ezt a dózist közvetlenül a vérkeringésbe (egy vénába) adják be, körülbelül 30 percig tartó infúzióban vagy 2 percig tartó injekcióban. Ugyanekkora adag alkalmazása javasolt 65 évesnél idősebb betegek esetében is, feltéve, hogy jó a veseműködésük.

Ha a veséi nem működnek megfelelően, előfordulhat, hogy ritkábban, pl. másnaponként egyszer kap Cubicin-t. Ha Ön művesekezelés (dialízis) alatt áll, és a Cubicin következő adagja a dialízis-napon esedékes, a Cubicin-t általában a dialízist követően fogják beadni Önnek.

Gyermekek és serdülők (1 – betöltött 18 éves kor között)

Gyermekeknél és serdülőknél (1 – betöltött 18 éves kor között) az adag a beteg életkorától és a kezelt fertőzés típusától függ majd. Ezt a dózist közvetlenül a vérkeringésbe (egy vénába) adják be, körülbelül 30-60 percig tartó infúzióban.

A kezelés időtartama bőrfertőzés esetén általában 1-2 hét. A vér vagy a szív fertőzése, valamint bőrfertőzések során az orvosa dönti el, hogy Ön meddig kapja a kezelést.

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó részletes útmutatások a betegtájékoztató végén találhatóak.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

Súlyos mellékhatások nem ismert gyakorisággal (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A Cubicin alkalmazása alatt néhány esetben egy túlérzékenységi reakcióról számoltak be (súlyos allergiás reakció, beleértve az anafilaxiát és az angioödémát is). Ez a súlyos allergiás reakció azonnali orvosi segítséget igényel. Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:
 - mellkasi fájdalom vagy szorító érzés,
 - bőrkiütés vagy csalánkiütés,
 - a torok feldagadása,
 - gyors vagy gyenge pulzus,
 - sípoló légzés,
 - láz,
 - hidegrázás vagy remegés,
 - hőhullámok,
 - szédülés,
 - ájulás,
 - fémes szájíz.
- Azonnal közölje a kezelőorvosával, ha ismeretlen eredetű izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal. Az izomproblémák súlyosak lehetnek, és akár izomszétéréshez (rabdomiolízis) is vezethetnek, ami vesekárosodást okozhat.

Egyéb súlyos mellékhatások, amelyekről a Cubicin alkalmazásával összefüggésben számoltak be:

- Egy ritka, de esetleg súlyos tüdőbetegségről, úgynevezett eozinofiliás tüdőgyulladásról, amely legtöbbször több mint 2 héttel a kezelés után jelentkezik. A tünetek közé tartozhatnak a nehézlégzés, az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, vagy az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz.
- Súlyos bőrelváltozások. A tünetek között szerepelhetnek:
 - újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láz,
 - vörös színű, kidudorodó vagy folyadékkal telt bőrelváltozások, melyek a hónaljában vagy a mellkasán vagy az ágyéki területen kezdődhetnek, és amelyek a test egész területén elterjedhetnek,
 - hólyagok vagy fekélyek a szájában vagy a nemi szerveken.
- Súlyos veseprobléma. A tünetek között szerepelhet a láz és a bőrkiütés.

Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek! Kezelőorvosa további vizsgálatokat fog végezni a diagnózis felállításához.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gombás fertőzések, mint például a szájpenész,
- húgyúti fertőzés,
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység),

- szédülés, szorongás, alvászavar,
- fejfájás,
- láz, gyengeség (aszténia),
- magas vagy alacsony vérnyomás,
- székrekedés, hasi fájdalom,
- hasmenés, hányinger vagy hányás,
- szélgörcs,
- haspuffadás vagy felfúvódás,
- bőrkiütés vagy bőrvizketés,
- az infúzió helyén jelentkező fájdalom, viszketés vagy bőrpír,
- a karok vagy a lábak fájdalma,
- a májenzimek vagy a kreatin-foszfokináz (CPK) emelkedett szintjét mutató vérvizsgálatok.

A Cubicin-kezelés után esetleg jelentkező egyéb mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérképzésterületek (pl. a vérlemezkék [a vér egyik alkotóeleme] számának emelkedése, ami növelheti a vér alvadási készségét vagy a fehérvérsejtek egyes típusainak emelkedése),
- étvágycsökkenés,
- a kezek vagy lábfejek bizsergése vagy zsibbadása, ízlelési zavarok,
- remegés,
- pulzusszám-változások, kipirulás,
- emésztési zavarok (diszpepszia), a nyelv gyulladása,
- viszkető bőrkiütés,
- izomfájdalom, izomgörcs vagy izomgyengeség, izomgyulladás (miozítisz), ízületi fájdalom,
- vese-rendellenességek,
- a hüvely szöveteinek gyulladása és irritációja,
- általános fájdalom vagy gyengeség, fáradtság (kimerültség),
- a vérvizsgálatok emelkedett vércukor, szérum kreatinin, mioglobulin vagy tejsav-dehidrogenáz (LDH) szintet, a véralvadási idő megnyúlását vagy a sóháztartás felbomlását mutatják,
- szemvizketés.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a bőr és a szemek besárgulása,
- megnyúlt protrombin idő.

A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Baktériumellenes szer által okozott vastagbélgyulladás, beleértve az álhártyás vastagbélgyulladást is (súlyos vagy tartós, vért és/vagy nyákot tartalmazó hasmenés, ami hasi fájdalommal vagy lázzal jár), könnyen kialakuló véraláfutás, fogíny- vagy orrvérzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cubicin-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cubicin?

- A készítmény hatóanyaga a daptomicin. A port tartalmazó injekciós üveg 500 mg daptomicint tartalmaz.
- Egyéb összetevő: nátrium-hidroxid.

Milyen a Cubicin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cubicin por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz halványsárga-világosbarna liofilizált pogácsaként vagy porként, injekciós üvegben kerül forgalomba. Beadás előtt az oldószerrel összekeverve feloldják.

A Cubicin 1 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.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 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Fontos: A gyógyszer felírása előtt kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

500 mg-os hatáserősség:

Felnőtteknél a daptomicint intravénásan lehet alkalmazni 30 perces infúzióként vagy 2 perces injekcióként. A felnőtt adagolástól eltérően, a daptomicint gyermekkorú betegeknek nem szabad 2 perces injekcióként beadni. A 7 -betöltött 18 éves gyermekeknek és serdülőknél a daptomicint 30 perces infúzióban kell beadni. Hét évesnél fiatalabb, 9-12 mg/ttkg dózissal kezelt gyermekgyógyászati betegeknek a daptomicint 60 perces infúzióban kell beadni. Az infúzióhoz történő oldatkészítés egy további, az alábbiakban részletezett hígítási lépést igényel.

Intravénás infúzióban, 30 vagy 60 perc alatt beadott Cubicin

Az 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin infúzió elkészítéséhez a liofilizált készítményt 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani.

A liofilizált készítmény hozzávetőleg 15 perc alatt oldódik fel. A teljesen feloldódott készítmény tiszta, az injekciós üveg szélei körül lehet néhány apró buborék vagy hab.

A Cubicin intravénás infúzió elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását vagy hígítását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

A feloldáshoz:

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan kell befecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan körkörösén kell mozgatni, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a termék teljes feloldódásáról és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. Feloldást követően az elkészült oldatot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell hígítani (szokásos térfogat: 50 ml).

A hígításhoz:

1. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a megfelelő mennyiségű feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből, az injekciós üveget lefelé kell fordítani, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejfelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani az oldat fecskendőbe történő felszívása közben. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a szükséges oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
2. El kell távolítani a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.

3. A megfelelő mennyiségű feloldott adagot bele kell fecskendezni 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatba.
4. Ezt követően az elkészített és hígított oldatot intravénásan kell infundálni 30 vagy 60 percen keresztül.

A Cubicin sem fizikailag, sem kémiaiilag nem kompatibilis glükóz-tartalmú oldatokkal. A következő szerek kompatibilisnek bizonyultak a Cubicin-t tartalmazó oldatos infúziókhoz történő hozzáadásakor: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin és lidokain.

A teljes tárolási idő (az elkészített oldat az injekciós üvegben és a hígított oldat az infúziós zsákban) 25 °C-on nem haladhatja meg a 12 órát (hűtőszekrényben tárolva a 24 órát).

Az infúziós zsákokban levő felhígított oldat stabilitása 25 °C-on 12 órán át, illetve hűtőszekrényben tárolva, 2 °C – 8 °C között 24 órán át marad fenn.

2 perces intravénás injekcióban adott Cubicin (kizárólag felnőtt betegeknek)

A Cubicin intravénás injekcióhoz történő elkészítéséhez nem szabad vizet használni. A Cubicin csak 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloriddal készíthető el.

Az 50 mg/ml koncentrációjú Cubicin injekció a liofilizált készítmény 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő feloldásával nyerhető.

A liofilizált készítmény hozzávetőleg 15 perc alatt oldódik fel. A teljesen feloldódott készítmény tiszta, az injekciós üveg szélei körül lehet néhány apró buborék vagy hab.

A Cubicin intravénás injekció elkészítéséhez kérjük, hogy pontosan tartsa be a következő utasításokat: A liofilizált Cubicin feloldását mindvégig aseptikus technikával kell végezni.

1. El kell távolítani a lepattintható polipropilén kupakot, hogy láthatóvá váljon a gumidugó központi része. Alkoholos vagy más antiszeptikus oldatot tartalmazó törlővel le kell törölni a gumidugó tetejét, és hagyni kell megszáradni. A tisztítás után nem szabad megérinteni a gumidugót, és nem érhet hozzá semmilyen más felszínhez! Fel kell szívni 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot egy fecskendőbe. Ehhez egy 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril áttöltő tűt kell használni, vagy tűmentes eszközt, majd a gumidugó közepén keresztül lassan bele kell fecskendezni az injekciós üvegbe, a tűt az injekciós üveg oldala felé irányítva.
2. A teljes átnedvesedés elérése érdekében óvatosan mozgatni kell körkörösén az injekciós üveget, majd hagyni kell állni 10 percig.
3. Végül az injekciós üveget pár percig óvatosan mozgatni kell körkörösén, amíg a feloldott oldat átlátszóvá nem válik. A készítmény habzásának megelőzése érdekében az erős felrázást kerülni kell.
4. Az elkészült oldatot gondosan ellenőrizni kell: meg kell bizonyosodni a termék teljes feloldódásáról, és használat előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket. Az elkészített Cubicin oldat színe a halványsárga – világosbarna színtartományban van.
5. 21 G-s vagy kisebb átmérőjű steril tűt használva lassan el kell távolítani a feloldott folyadékot (50 mg daptomicin/ml) az injekciós üvegből.
6. Az injekciós üveget fejjel lefelé kell fordítani úgy, hogy az oldat a dugó felé folyjon. Egy új fecskendőt használva bele kell szűrni a tűt a lefelé fordított injekciós üvegbe. Az injekciós üveget fejjel lefelé tartva, a tű hegyét az oldat legaljára kell irányítani, miközben az oldatot fecskendőbe fel kell szívni. A tű injekciós üvegből történő eltávolítása előtt, a dugattyút teljesen vissza kell húzni a fecskendőben, annak érdekében, hogy el lehessen távolítani a teljes oldatmennyiséget a lefelé fordított injekciós üvegből.
7. Az intravénás injekció beadásához új tűt kell használni.
8. El kell távolítani el a levegőt, valamint a nagyobb buborékokat és a felesleges oldatot, hogy csak az előírt adagnak megfelelő mennyiségű oldat maradjon a fecskendőben.
9. Ezt követően az elkészített oldatot intravénásan kell beadni, lassan, 2 percen keresztül.

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása az injekciós üvegben 25 °C-on 12 órán át igazolt, hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolva pedig maximum 48 órán át.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat felhasználás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó felelős, ami 2 °C és 8 °C között általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás/felhígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Ez a gyógyszerkészítmény nem elegyíthető semmilyen más gyógyszerkészítménnyel, a fentiek kivételével.

A Cubicin injekciós üvegek csak egyszer használhatók. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt részt ki kell dobni.