

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Iga viaal sisaldab 350 mg daptomütsiini (*Daptomycinum*).

Üks milliliiter sisaldab 50 mg daptomütsiini pärast lahustamist 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses.

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Iga viaal sisaldab 500 mg daptomütsiini (*Daptomycinum*).

Üks milliliiter sisaldab 50 mg daptomütsiini pärast lahustamist 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber

Kahvatukollane kuni helepruun lüofiliseeritud kook või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cubicin on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid (cSSTI) täiskasvanutel ja lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat).
- *Staphylococcus aureus*'e põhjustatud parempoolne infektsioosne endokardiit (RIE) täiskasvanutel. Daptomütsiini kasutamise otsus peaks võtma arvesse bakteri tundlikkust daptomütsiini suhtes ja põhinema spetsialisti soovitusel. Vaata lõigud 4.4 ja 5.1.
- *Staphylococcus aureus*'e baktereemia (SAB) täiskasvanutel ja lastel (1...17-aastased). Täiskasvanutel tohib Cubicin'i baktereemia raviks kasutada kaasuva RIE või cSSTI korral, lastel peab baktereemiaga kaasuma cSSTI.

Daptomütsiin on aktiivne ainult grampositiivsete bakterite vastu (vt lõik 5.1). Segainfektsioonide puhul, kui kahtlustatakse gramnegatiivseid ja/või teatud tüüpi anaeroobseid baktereid, tuleb Cubicin'i manustada koos sobiva(te) antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga.

Tuleb arvestada antibakteriaalsete ravimite sobiva kasutamise ametlikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele daptomütsiini vähemalt 30 minutit kestva infusiooni teel. Puudub daptomütsiini 2 minutit kestva süstena manustamise kliiniline kogemus. Seda manustamisviisi on uuritud ainult tervetel isikutel. Kuid võrreldes samade annuste manustamisega 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel, ei täheldatud daptomütsiini farmakokineetikas ja ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Annustamine

Täiskasvanud

- cSSTI ilma kaasuva SAB-ta: Cubicin'i 4 mg/kg kohta manustatakse üks kord 24 tunni jooksul 7...14 päeva vältel või kuni infektsiooni taandumiseni (vt lõik 5.1).
- cSSTI kaasuva SAB-ga: Cubicin'i 6 mg/kg manustatakse üks kord iga 24 tunni kohta. Annuse kohandamise kohta neerukahjustusega patsientidel vt allpool. Ravi võib kesta üle 14 päeva sõltuvalt sellest, kui suureks peetakse tüsistuste tekkeohtu konkreetsel patsiendil.
- Teadaolev või kahtlustatav RIE poolt põhjustatud parempoolne infektsioosne endokardiit: Cubicin'i 6 mg/kg manustatakse üks kord iga 24 tunni kohta. Annuse kohandamise kohta neerukahjustusega patsientidel vt allpool. Ravi kestus peaks olema vastavuses kehtivate üldtunnustatud soovitustega.

Cubicin'i manustatakse intravenoosselt 0,9% naatriumkloriidi lahuses (vt lõik 6.6). Cubicin'i ei tohi kasutada sagedamini kui üks kord päevas.

Ravieelselt ja regulaarsete intervallidega (vähemalt üks kord nädalas) ravi ajal tuleb määrata kreatiinfosfokinaasi (KFK) tasemeid (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Daptomüsiin elimineeritakse peamiselt neerude kaudu.

Piiratud kliinilise kogemuse tõttu (vt tabel ja märkused allpool) võib mis tahes raskusastme neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) täiskasvanud patsientidel Cubicin'i kasutada ainult siis, kui oodatav kliiniline kasu kaalub üles potentsiaalse riski. Mis tahes raskusastme neerukahjustusega patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida ravivastust, neerufunktsiooni ja kreatiinfosfokinaasi (KFK) tasemeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Cubicin'i annustamisskeemi neerukahjustusega lastele ei ole välja töötatud.

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel olenevalt näidustusest ja kreatiniini kliirensist

Kasutamisinäidustus	Kreatiniini kliirens	Soovitav annus	Kommentaariid
cSSTI ilma SAB-ta	≥ 30 ml/min	4 mg/kg üks kord päevas	Vt lõik 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg iga 48 tunni järel	(1, 2)
RIE või cSSTI kaasuva SAB-ga	≥ 30 ml/min	6 mg/kg üks kord päevas	Vt lõik 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg iga 48 tunni järel	(1, 2)
cSSTI = naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid; SAB = <i>S. aureus</i> baktereemia (1) Annuse intervalli kohandamise ohutust ja efektiivsust ei ole kontrolliga kliinilistes uuringutes hinnatud ja soovitatav annustamine põhineb farmakokineetilistel uuringutel ja modelleerimise tulemustel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). (2) Samasugust annuse kohandamist, mis põhineb vabatahtlike farmakokineetilistel andmetel, sh farmakokineetilise modelleerimise tulemustel, soovitatakse täiskasvanud patsientidele, kes saavad hemodialüüsi (HD) või pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (CAPD). Võimalusel tuleb Cubicin'i manustada dialüüsi päevadel pärast dialüüsi lõpetamist (vt lõik 5.2).			

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik Cubicin'i manustamisel kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass B) (vt lõik 5.2). Andmed raske maksakahjustusega patsientide (Child-Pugh klass C) kohta puuduvad. Seetõttu tuleb Cubicin'i manustamisel neile patsientidele olla ettevaatlik.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb kasutada soovitatavaid annuseid, välja arvatud neil, kellel esineb raske neerukahjustus (vt ülal ja lõik 4.4).

Lapsed (1 kuni 17 aastat)

Allpool on toodud soovitatav annustamisrežiim lastele vastavalt vanusele ja näidustusele.

Vanuserühm	Näidustus			
	cSSTI ilma SAB-ta		cSSTI kaasuva SAB-ga	
	Annustamisskeem	Ravi kestus	Annustamisskeem	Ravi kestus
12...17 aastat	5 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 30-minutilise infusioonina	Kuni 14 päeva	7 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 30-minutilise infusioonina	(1)
7...11 aastat	7 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 30-minutilise infusioonina		9 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 30-minutilise infusioonina	
2...6 aastat	9 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 60-minutilise infusioonina		12 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 60-minutilise infusioonina	
1...< 2 aastat	10 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 60-minutilise infusioonina		12 mg/kg üks kord iga 24 tunni järel 60-minutilise infusioonina	
cSSTI = naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid; SAB = <i>S. aureus</i> baktereemia; (1) Laste SAB puhul peab minimaalne ravi kestus Cubicin'iga olema vastavuses iga üksikpatsiendi puhul prognoositavate tüsistuste riskiga. Cubicin'iga ravi vajalik kestus võib olla rohkem kui 14 päeva, vastavalt iga üksiku patsiendi puhul prognoositavate tüsistuste riskiga. Laste SAB uuringus oli i.v. Cubicin'iga ravi keskmine kestus 12 päeva, vahemikus 1 kuni 44 päeva. Ravi kestus peab olema vastavuses kehtivate ametlike soovistustega.				

Cubicin'i manustatakse intravenoosselt 0,9% naatriumkloriidi lahuses (vt lõik 6.6). Cubicin'i ei tohi manustada sagedamini kui üks kord ööpäevas.

Enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal (vähemalt üks kord nädalas) tuleb määrata kreatiinfosfokinaasi sisaldust (vt lõik 4.4).

Alla 1-aastastele lastele ei tohi Cubicin'i anda võimalike muskulaarsete, neuromuskulaarsete ja/või närvisüsteemi (perifeerse ja/või kesknärvisüsteemi) kõrvaltoimete riski tõttu, mida on täheldatud vastündinud koertel (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Cubicin'i manustatakse täiskasvanutele intravenoosse infusioonina (vt lõik 6.6) 30-minutilise perioodi vältel või intravenoosse süstena (vt lõik 6.6) 2-minutilise perioodi vältel.

Lastele vanuses 7 kuni 17 aastat manustatakse Cubicin'i intravenoosse infusioonina 30-minutilise perioodi vältel (vt lõik 6.6). Lastele vanuses 1 kuni 6 aastat manustatakse Cubicin'i intravenoosse infusioonina 60-minutilise perioodi (vt lõik 6.6) vältel.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Kui pärast Cubicin'iga ravi alustamist leitakse mõni muu infektsioonikolle lisaks cSSTI-le või RIE-le, tuleb kaaluda täiendava antibakteriaalse ravi kasutamist, juhindudes ravimi valikul selle teadaolevast tõhususest olemasoleva(te) konkreetset tüüpi infektsiooni(de) suhtes.

Anafülaksia/ülitundlikkusreaktsioonid

Cubicin'iga seoses on esinenud anafülaktilisi/ülitundlikkusreaktsioone. Allergilise reaktsiooni tekkimise korral katkestada Cubicin'i kasutamine ning alustada sobiva raviga.

Pneumoonia

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et Cubicin ei ole efektiivne pneumoonia ravis. Seega ei ole Cubicin kopsupõletiku raviks näidustatud.

Staphylococcus aureus'e põhjustatud parempoolne infektsioosne endokardiit (RIE)

Kliinilised andmed Cubicin'i kasutamisest *Staphylococcus aureus*'e põhjustatud RIE raviks on piiratud 19 täiskasvanud patsiendiga (vt „Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel“ lõigus 5.1). Cubicin'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat, kellel on *Staphylococcus aureus*'e põhjustatud parempoolne infektsioosne endokardiit (RIE), ei ole tõestatud.

Cubicin'i efektiivsus klapiproteesi infektsioonide või *Staphylococcus aureus*'e põhjustatud vasakpoolse infektsioosse endokardiidiga patsientidel ei ole tõestatud.

Süvainfektsioonid

Sügaval asetseva infektsiooniga patsiendid peavad saama mis tahes vajalikku kirurgilist sekkumist (haava puhastamine, proteeside eemaldamine, klappide asendamine) ilma viivitusteta.

Enterokokkide poolt põhjustatud infektsioonid

Puuduvad piisavad tõendid, et teha järeldusi Cubicin'i võimaliku kliinilise efektiivsuse kohta enterokokkide, sealhulgas *Enterococcus faecalis*'e ja *Enterococcus faecium*'i poolt põhjustatud infektsioonide korral. Samuti ei ole kindlaks tehtud daptomütsiini annustamisskeeme, mis võiksid sobida enterokokkide poolt põhjustatud infektsioonide (koos baktereemiaga või ilma) raviks. Teatatud on enterokokkinfektsioonide, millega enamikel juhtudel kaasus baktereemia, ravi ebaefektiivsusest daptomütsiiniga. Mõnedel juhtudel on ravi ebaefektiivsust seostatud infektsioonitekitajate vähenenud tundlikkuse või selge resistentsusega daptomütsiini suhtes (vt lõik 5.1).

Mittetundlikud mikroorganismid

Antibakteriaalsete ainete kasutamine võib soodustada mittetundlike mikroorganismide liigset kasvu. Kui ravi ajal esineb superinfektsioon, tuleb rakendada sobivaid meetmeid.

Clostridioides difficile'ga seotud kõhulahtisus

Cubicin'i kasutamisega seoses on esinenud *Clostridioides difficile* põhjustatud kõhulahtisust (CDAD) (vt lõik 4.8). CDAD kahtluse või kinnitatud diagnoosi korral võib osutuda vajalikuks Cubicin-ravi katkestamine ning kliiniliselt näidustatud ravi alustamine.

Ravimi/laborianalüüside koostoimed

Protrombiini aja (PT) ja rahvusvahelise standardsuhte (INR) analüüsides on teatud rekombinantsete tromboplastiini reaktiivide kasutamisel täheldatud analüüsides valesid tulemusi protrombiini aja (PT) pikendamise ja rahvusvahelise standardsuhte (INR) suurenemisena (vt lõik 4.5).

Kreatiinfosfokinaas ja müopaatia

Ravi ajal Cubicin'iga on teatatud plasma kreatiinfosfokinaasi (KFK; MM isoensüüm) tõusnud tasemetest, mida seostatakse lihasvalude ja/või -nõrkusega ning müosiidi, müoglobineemia ja

rabdomüolüüsi juhtudega (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 5.3). Kliinilistes uuringutes esines väljendunud plasma KFK tõus $> 5 \times$ ülemisest normi väärtusest ilma lihassümptomiteta sagedamini Cubicin'iga ravitud patsientidel (1,9%) kui neil, kes said võrdlusravimeid (0,5%). Seetõttu soovitatakse:

- plasma KFK-d tuleb mõõta ravi alguses ja regulaarsete ajavahemike tagant (vähemalt kord nädalas) ravi ajal kõigil patsientidel;
- KFK-d tuleb mõõta sagedamini (nt iga 2...3 päeva tagant, vähemalt kahel esimesel ravinädalal) patsientidel, kellel esineb suurem müopaatia tekkimise risk. Näiteks patsientidel, kellel esineb mis tahes astme neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 80 ml/min; vt lõik 4.2), sinna kuuluvad ka hemodialüüsi ja CAPD patsiendid ning patsiendid, kes tarvitavad muid ravimpreparaate, mida seostatakse müopaatiaga (nt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, fibraadid ja tsüklosporiin);
- ei saa välistada, et patsientidel, kellel KFK ületab esialgselt rohkem kui viis korda normi ülemist piiri, esineb selle edasise tõusu suurenenud risk daptomütsiinravi ajal. Sellega tuleb arvestada daptomütsiinravi alustamisel ja daptomütsiini manustamisel tuleb neid patsiente jälgida sagedamini kui kord nädalas;
- Cubicin'i ei tohi manustada patsientidele, kes võtavad muid ravimpreparaate, mida seostatakse müopaatiaga, kui ei leita, et kasu patsiendile kaalub üles riski;
- patsiente tuleb ravi ajal regulaarselt üle vaadata sümptomite osas, mis võivad viidata müopaatiale;
- igal patsiendil, kellel tekivad selge põhjuseta lihaskrambid, -hellus, -nõrkus või -krambid, tuleb KFK tasemeid jälgida iga kahe päeva tagant. Ravi Cubicin'iga tuleb katkestada selge põhjuseta lihassümptomite olemasolul, kui KFK ületab viiekordselt normi ülemise piiri.

Perifeerne neuropaatia

Patsiente, kellel tekivad ravi ajal Cubicin'iga sümptomid, mis võivad viidata perifeersele neuropaatiale, tuleb uurida, samas kaaluda daptomütsiinravi lõpetamist (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Lapsed

Alla 1-aastastele lastele ei tohi Cubicin'i anda võimalike muskulaarsete, neuromuskulaarsete ja/või närvisüsteemi (perifeerse ja/või kesknärvisüsteemi) kõrvaltoimete riski tõttu, mida on täheldatud vastsündinud koertel (vt lõik 5.3).

Eosinofiilne pneumoonia

Cubicin'i saavatel patsientidel on kirjeldatud eosinofiilset pneumooniat (vt lõik 4.8). Enamikel Cubicin'iga seoses kirjeldatud juhtudel tekkisid patsientidel palavik, hingeldus koos hüpoksilise hingamispuudulikkusega ja difuussed kopsuinfiltraadid või organiseeruv pneumoonia. Suurem osa juhtudest tekkis rohkem kui 2 nädalat pärast Cubicin-ravi alustamist ning paranes pärast Cubicin'i ärajätmist ja hormoonravi alustamist. Kirjeldatud on eosinofiilse pneumoonia taasteket ravimi uuesti kasutuselevõtmise järgselt. Patsiendid, kellel tekivad Cubicin-ravi ajal nimetatud nähud ja sümptomid, peavad koheselt läbima meditsiinilise läbivaatuse, sealhulgas tehakse vajadusel bronhoalveolaarne lavaaž, et välistada muud põhjused (nt bakteriaalne infektsioon, seennakkus, parasiidid, muud ravimpreparaadid). Cubicin'i kasutamine tuleb otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada süsteemse hormoonraviga.

Rasked naha kõrvaltoimed

Daptomütsiini kasutamisel on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), kaasa arvatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja vesikulobulloosne lööve koos limaskestade haaratusega või ilma (Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramise ajal tuleb patsiente teavitada raskete nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui tekivad neile reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb Cubicin'i kasutamine kohe lõpetada ja kaaluda mõnda teist ravi. Kui patsiendil on daptomütsiini kasutamisel tekkinud raske naha kõrvaltoime, ei tohi sellel patsiendil daptomütsiini enam kunagi uuesti kasutada.

Tubulointerstitsiaalne nefriit

Daptomütsiini turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud tubulointerstitsiaalsest nefriidist (*tubulointerstitial nephritis*, TIN). Patsiendid, kellel tekib Cubicin'i kasutamise ajal palavik,

nahalööve, eosinofiilia ja/või neerukahjustus või selle halvenemine, peavad läbima meditsiinilise hindamise. TIN-i kahtlusel tuleb Cubicin'i kasutamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi ja/või rakendada meetmeid.

Neerukahjustus

Ravi ajal Cubicin'iga on teatatud neerukahjustusest. Raske neerukahjustus võib ise soodustada daptomütsiinitaseme tõusu, mis võib suurendada müopaatia tekkimise riski (vt ülal).

Cubicin'i annuse intervalli kohandamine on vajalik täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Annuse intervalli kohandamise ohutust ja efektiivsust ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes hinnatud ning soovitus põhineb enamjaolt farmakokineetilisel modelleerimisel. Cubicin'i tohib neil patsientidel kasutada ainult siis, kui leitakse, et oodatav kliiniline kasu kaalub üles potentsiaalse riski.

Tuleb olla ettevaatlik Cubicin'i manustamisel patsientidele, kellel juba esineb teatud neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) enne ravi alustamist Cubicin'iga. Soovitatav on regulaarne neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 5.2).

Lisaks on regulaarne neerufunktsiooni jälgimine soovitatav samaaegsel potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite manustamisel sõltumata patsiendi eelnevast neerufunktsioonist (vt lõik 4.5).

Cubicin'i annustamisskeemi neerukahjustusega lastele ei ole välja töötatud.

Ülekaalulisus

Ülekaalulistel isikutel kehamassi indeksiga (KMI) > 40 kg/m², kuid kreatiniini kliirensiga > 70 ml/min oli daptomütsiini AUC_{0-∞} oluliselt tõusnud (keskmiselt 42% kõrgem) võrreldes mitteülekaaluliste sobivate kontrollisikutega. Daptomütsiini ohutuse ja efektiivsuse kohta äärmiselt ülekaalulistel isikutel on teated piiratud, seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik. Siiski puuduvad käesoleval hetkel tõendid annuse vähendamise vajalikkuse kohta (vt lõik 5.2).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Daptomütsiin allub tsütokroom P450 (CYP450) poolt vahendatud metabolismile vähe või üldse mitte. Daptomütsiini inhibeeriv või indutseeriv toime P450 süsteemi poolt metaboliseeritavatele ravimitele on vähetõenäoline.

Cubicin'i koostoimete uuringud viidi läbi astreonaami, tobramütsiini, varfariini ja probenetsiidiga. Daptomütsiin ei mõjutanud varfariini ega probenetsiidi farmakokineetikat ning need ravimid ei mõjutanud ka daptomütsiini farmakokineetikat. Astreonaam ei mõjutanud oluliselt daptomütsiini farmakokineetikat.

Kasutades Cubicin'i annuses 2 mg/kg, esines 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina daptomütsiini ja tobramütsiini koosmanustamisel nende farmakokineetikas väheseid muutusi, mis ei olnud statistiliselt olulised. Daptomütsiini ja tobramütsiini vahelised koostoimed Cubicin'i heakskiidetud annuse juures ei ole teada. Cubicin'i ja tobramütsiini koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Cubicin'i ja varfariini samaaegse manustamisega puudub piisav kogemus. Cubicin'i koostoimeid mõne teise antikoagulandiga kui varfariin pole uuritud. Patsientidel, kes saavad varfariiniga samaaegselt Cubicin'i, tuleb pärast Cubicin'iga ravi alustamist mitme päeva jooksul jälgida antikoagulandi aktiivsust.

Olemas on piiratud kogemus seoses daptomütsiini samaaegse manustamisega teiste müopaatiaat vallandada võivate ravimitega (nt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid). Siiski esinesid mõned KFK taseme tõusu juhud ja rabdomüolüüsi juhud täiskasvanud patsientidel, kes võtsid mõnda neist ravimpreparaatidest samaaegselt Cubicin'iga. Müopaatiaaga seotud teiste ravimpreparaatide kasutamine soovitatakse võimalusel ajutiselt katkestada ravi ajal Cubicin'iga, kui ei leita, et samaaegse manustamise kasu kaalub üles riski. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb KFK tasemeid mõõta sagedamini kui üks kord nädalas ja patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida sümptomite suhtes, mis võivad viidata müopaatiale. Vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.3.

Daptomütsiin eritub peamiselt renaalse filtratsiooni teel ja seega võivad kontsentratsioonid plasmas olla suurenenud samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis vähendavad renaalset filtratsiooni (nt MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid). Lisaks esineb potentsiaal farmakodünaamiliseks koostoimeks samaaegse manustamise puhul aditiivsete renaalsete toimete tõttu. Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik daptomütsiini manustamisel koos muude ravimitega, mis teadaolevalt vähendavad renaalset filtratsiooni.

Turuletulekujärgse jälgimise ajal on teatatud juhtudest, kui on esinenud daptomütsiini ja teatud reaktiivide koostoime. Silmas peetakse reaktiive, mida kasutatakse mõnedes protrombiini aja/rahvusvahelise standardsuhte (PT/INR) analüüsides. See viis ebatõese PT pikenemise ja INR-i tõusuni. Kui daptomütsiini saavate patsientide PT/INR-i väärtustes esinevad seletamatud kõrvalreaktsioonid, tuleb kaaluda võimalikku *in vitro* koostoimet laboratoorse testiga. Valetulemuste võimalust saab vähendada, kui võtta PT ja INR-i testi jaoks proovid daptomütsiini minimaalse plasmakontsentratsiooni ajal (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Daptomütsiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Cubicin'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui see on hädavajalik, st ainult siis, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski.

Imetamine

Ühe inimese juhtumiuuringus manustati rinnaga toitvale emale igapäevaselt intravenoosselt Cubicin'i annuses 500 mg/ööpäevas 28 päeva jooksul ja patsiendi rinnapiimast võeti proovid 24 tunni kestel 27. päeval. Kõrgeim mõõdetud daptomütsiini kontsentratsioon rinnapiimas oli 0,045 µg/ml, mis on madal kontsentratsioon. Seega, kuni kasutamise kogemuse laienemiseni tuleb rinnaga toitmine Cubicin-ravi ajal lõpetada.

Fertiilsus

Kliinilised andmed daptomütsiini mõju kohta fertiilsusele puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Teatatud kõrvaltoimete alusel ei ole tõenäoline, et Cubicin mõjutaks autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes sai Cubicin'i 2011 täiskasvanud uuritavat. Nende uuringute käigus said 1221 uuritavat ravimit ööpäevases annuses 4 mg/kg, kellest omakorda 1108 olid patsiendid ja

113 terved vabatahtlikud; 460 uuritavat said ravimit annuses 6 mg/kg, neist 304 olid patsiendid ja 156 terved vabatahtlikud. Laste uuringutes sai Cubicin'i 372 patsienti, kellest omakorda 61 said ühekordse annuse ja 311 läbisid raviskeemi alusel cSSTI või SAB ravi (ööpäevased annused jäid vahemikku 4 mg/kg kuni 12 mg/kg). Kõrvaltoimetest (st mida uuringu läbiviija pidas võib-olla, arvatavasti või kindlasti seotuks ravimiga) teatati Cubicin'i ning võrdlusravimi puhul sarnase sagedusega.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (esinemissagedus: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)) on: seeninfektsioonid, kuseteede infektsioonid, kandida infektsioonid, aneemia, ärevus, unetus, pearinglus, peavalu, hüpertensioon, hüpotsensioon, gastrointestinaalne ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhugaasid, kõhupuhitus ja kõhu suurenemine, maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalde (suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaataminotransferaasi (ASAT) või alkaalse fosfataasi (ALP) sisaldus veres), lööve, kihelus, jäsemevalu, seerumi kreatiinfosfokinaasi (KFK) suurenemine, infusioonikoha reaktsioonid, palavik, astenia.

Harvemini teatatud, kuid tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad ülitundlikkusreaktsioonid, eosinofiilne pneumoonia (mis aeg-ajalt esineb organiseeruva pneumooniana), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), angioödeem ja rabdomüolüüs.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ravi ajal ja jälgimisperioodil teatati järgmistest kõrvaltoimetest esinemissagedusega vastavalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest teadetest

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i> <i>Teadmata*:</i>	Seeninfektsioonid, kuseteede infektsioonid, kandida infektsioonid Fungeemia <i>Clostridioides difficile</i> -ga seotud kõhulahtisus**
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i> <i>Harv:</i> <i>Teadmata*:</i>	Aneemia Trombotsüteemia, eosinofiilia, rahvusvahelise standardsuhte (INR) suurenemine, leukotsütoos Protrombiini aja (PT) pikenemine Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	<i>Teadmata*:</i>	Ülitundlikkus**, mis väljendub üksikute teadete alusel järgnevate seisunditena, kuid ei pruugi nendega piirduda: angioödeem, kopsueosinofiilia, orofarüingealse turse tekkimise tunne, anafülaksia**, infusioonireaktsioonid, sealhulgas järgnevad sümptomid: tahhükardia, vilistav hingamine, palavik, külmavärinad, süsteemne punetus, peapööritus, minestus ja metallimaitse suus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Söögiisu vähenemine, hüperglükeemia, elektrolüütide tasakaalu häired
Psühhiaatrilised häired	<i>Sage:</i>	Ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Pearinglus, peavalu Paresteesia, maitsetundlikkuse häire, treemor, silma ärritus

	<i>Teadmata*</i> :	Perifeerne neuropaatia**
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i> :	Vertiigo
Südame häired	<i>Aeg-ajalt</i> :	Supraventrikulaarne tahhükardia, ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	<i>Sage</i> :	Hüpertensioon, hüpotensioon
	<i>Aeg-ajalt</i> :	Õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Teadmata*</i> :	Eosinofiilne pneumoonia ^{1**} , kõha
Seedetrakti häired	<i>Sage</i> :	Gastrointestinaalne ja kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhugaasid, kõhupuhitus ja kõhu suurenemine
	<i>Aeg-ajalt</i> :	Düspepsia, glossiit
Maksa ja sapiteede häired	<i>Sage</i> :	Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalde ² (suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) või alkaalse fosfataasi (ALP) sisaldus)
	<i>Harv</i> :	Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage</i> :	Lööve, kihelus
	<i>Aeg-ajalt</i> :	Urtikaaria
	<i>Teadmata*</i> :	Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)**, vesikulobulloosne lööve koos limaskestast haaratusega või ilma (SJS või TEN)**
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Sage</i> :	Jäsemevalu, seerumi kreatiinfosfokinaasi (KFK) ² suurenemine
	<i>Aeg-ajalt</i> :	Müosiit, müoglobiini suurenenud sisaldus, lihasnõrkus, lihasvalu, artralgiat, seerumi laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse suurenemine, lihaskrambid
	<i>Teadmata*</i> :	Rabdomüolüüs ^{3**}
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt</i> :	Neerukahjustus, sh neerupuudulikkus ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemine
	<i>Teadmata*</i> :	Tubulointerstitsiaalne nefriit (TIN)**
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt</i> :	Vaginiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage</i> :	Infusioonikoha reaktsioonid, palavik, astenia
	<i>Aeg-ajalt</i> :	Väsimus, valu

* Turuletulekujärgse info põhjal. Kuna antud kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega patsiendirühmas, siis ei ole võimalik nende esinemissagedust usaldusväärselt hinnata, mistõttu on need liigitatud kui teadmata esinemissagedusega.

** Vt lõik 4.4.

¹ Ehkki daptomütsiinaraviga seotud eosinofiilse pneumoonia täpne esinemissagedus on teadmata, on tänaseni spontaanselt teatatud juhtude määr väga madal (< 1/10 000).

² Mõnedel müopaatia juhtudel, mille korral esinesid suurenenud KFK sisaldus ja lihassümptomid, kaasnes patsientidel ka suurenenud transaminaaside sisaldus. Selline transaminaaside aktiivsuse suurenemine oli tõenäoliselt seotud toimega skeetilihastele. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisi oli toksilisuse astmega 1-3 ning need lahenesid ravi katkestamisel.

³ Kui hinnati patsientide olemasolevat kliinilist informatsiooni, esines ligikaudu 50% juhtudest patsientidel, kellel oli eelnevalt diagnoositud neerukahjustus või kes said kaasuvate ravimite seas ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad rabdomüolüüsi.

Ohutusandmed daptomütsiini manustamise kohta 2 minutit kestva veenisüsti teel on saadud kahest tervete täiskasvanud vabatahtlikega läbi viidud farmakokineetika uuringust. Nende uuringute tulemuste põhjal on daptomütsiini mõlemad manustamisviisid – 2 minutit kestev intravenoosne süst ja

30 minutit kestev intravenoosne infusioon – sarnase ohutuse ja talutavusega. Puudusid olulised erinevused paikse taluvuse või kõrvaltoimete olemuse ja esinemissageduse osas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise puhul on soovitatav toetav ravi. Daptomütsiin eemaldatakse organismist aeglaselt hemodialüüsiga (ligikaudu 15% manustatud annusest eemaldatakse 4 tunni jooksul) või peritoneaaldialüüsiga (ligikaudu 11% manustatud annusest eemaldatakse 48 tunni jooksul).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised antibakteriaalsed ained, ATC-kood: J01XX09

Toimemehhanism

Daptomütsiin on tsükliline lipoproteiidne looduslik produkt, mis on aktiivne ainult grampositiivsete bakterite vastu.

Toimemehhanism sisaldab seondumist (kaltsiumioonide juuresolekul) nii kasvavate kui ka statsionaarses faasis bakterite rakumembraanidega, mis põhjustab depolariseerumist ja viib kiirele valgu, DNA ja RNA sünteesi inhibeerumisele. Selle tulemuseks on bakterirakkude surm ebaolulise rakkude lüüsiga.

PK/PD suhe

Daptomütsiini on kiire, kontsentratsioonist sõltuv bakteritsiidne aktiivsus grampositiivsete organismide vastu *in vitro* ning *in vivo* katseloomadel. Loomudelites korreleeruvad AUC/MIC ja C_{max}/MIC efektiivsusega ja ennustatava bakterite surmamise *in vivo* üksikannuste juures, mis vastavad inimese puhul täiskasvanute annusele 4 mg/kg ja 6 mg/kg üks kord päevas.

Resistentsusmehhanismid

Daptomütsiini suhtes vähenenud tundlikkusega tüvesid on kirjeldatud eeskätt raskesti ravitavate nakkustega patsientide ravi ajal ja/või pärast pikaajalist manustamist. Teatatud on ravi ebaefektiivsusest *Staphylococcus aureus*'e, *Enterococcus faecalis*'e või *Enterococcus faecium*'i infektsiooniga patsientidel, kaasa arvatud baktereemiaga patsiendid, mida on seostatud infektsioonitekitajate vähenenud tundlikkuse või resistentsuse tekkega daptomütsiini suhtes ravi jooksul.

Daptomütsiiniresistentsuse mehhanism(id) ei ole täielikult teada.

Tundlikkuse piirid

Euroopa antimikroobse tundlikkuse testimise komitee (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriiva kontsentratsiooni tundlikkuse piir stafülokokkide ja streptokokkide (välja arvatud *S. pneumoniae*) jaoks on tundlikkuse puhul ≤ 1 mg/l ja resistentsuse puhul > 1 mg/l.

Tundlikkus

Resistentsuse esinemine võib erineda geograafiliselt ja aja jooksul valitud liikide osas ning soovitatav on kohalik teave resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb otsida ekspertide abi, kui resistentsuse lokaalne esinemissagedus on selline, et ravimi kasutamine on vähemalt teatud tüüpi infektsioonide korral küsitav.

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
G-grupi streptokokid
<i>Clostridioides perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Loomupäraselt resistentsed organismid
Gramnegatiivsed organismid

* märgib liiki, mille puhul aktiivsust peetakse kliinilistes uuringutes rahuldavalt tõestatuks.

Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

Kahes täiskasvanute kliinilises naha ja pehme koe tüsistunud infektsioonide uuringus vastasid 36% Cubicin'iga ravitud patsientidest süsteemse põletikulise vastuse sündroomi (SIRS) kriteeriumitele. Kõige tavalisemaks ravitud infektsiooniks oli haavainfektsioon (38% patsientidest), 21%-l esinesid suured abstsessid. Nende piirangutega ravitud patsientide populatsioonidele tuleb arvestada otsustamisel Cubicin'i kasutamise üle.

Avatud raviprotokolliga randomiseeritud kontrolluuringus, millest võttis osa 235 *Staphylococcus aureus*'est tingitud baktereemiaga täiskasvanud patsienti (st vähemalt üks positiivne *Staphylococcus aureus*'e vastus verekülvist enne esimese raviannuse manustamist), vastas 19 Cubicin'iga ravitud patsienti 120-st RIE kriteeriumidele. Neist 19 patsiendist olid 11 infitseerunud metitsilliinile tundliku *Staphylococcus aureus*'ega ja 8 metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'ega. Ravi edukus RIE patsientidel on näidatud allpoololevas tabelis.

Populatsioon	Daptomütsiin	Võrdlusravim	Ravi edukuse erinevus
	n/N (%)	n/N (%)	Väärtused (usaldusvahemik 95%)
ITT (<i>intention to treat</i>) populatsioon			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
PP (<i>per protocol</i>) populatsioon			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Ravi ebaõnnestumist persisteruva või korduva *Staphylococcus aureus*'e infektsiooni tõttu täheldati 19/120 (15,8%) Cubicin'iga, 9/53 (16,7%) vankomütsiiniga ja 2/62 (3,2%) stafülokokivastase poolsünteesilise penitsilliiniga ravitud patsiendil. Siia kuulus ka kuus Cubicin'iga ja üks vankomütsiiniga ravitud patsient, kellel tekkis MIC tõus ravi ajal või selle järgselt (vt "Resistentsusmehhanismid" eespool). Enamikul patsientidest, kellel ravi persisteruva või korduva *Staphylococcus aureus*'e infektsiooni tõttu ebaõnnestus, oli nakkuskolle sügaval ning neil ei rakendatud vajalikku kirurgilist ravi.

Kliiniline efektiivsus lastel

Daptomütsiini ohutust ja efektiivsust hinnati grampositiivsete patogeene põhjustatud cSSTI-ga lastel vanuses 1 kuni 17 aastat (uuring DAP-PEDS-07-03). Patsiendid jaotati vanuse järgi selgete piiridega rühmadesse ning vastavalt vanusele määrati annus, mida manustati üks kord ööpäevas kuni 14 päeva jooksul:

- Vanuserühm 1 (n=113): 12 kuni 17 aastat, daptomütsiini raviannus 5 mg/kg või standardravi

- võrdlusravimiga (SOC, *standard-of-care comparator*);
- Vanuserühm 2 (n=113): 7 kuni 11 aastat, daptomütsiini raviannus 7 mg/kg või SOC;
- Vanuserühm 3 (n=125): 2 kuni 6 aastat, daptomütsiini raviannus 9 mg/kg või SOC;
- Vanuserühm 4 (n=45): 1 kuni < 2 aastat, daptomütsiini raviannus 10 mg/kg või SOC.

Uuringu DAP-PEDS-07-03 peamine eesmärk oli hinnata ravi ohutust. Teisene eesmärk oli hinnata vanusele kohandatud intravenoosse daptomütsiini ravi efektiivsust võrreldes standardraviga. Kõikides vanuserühmades oli peamine efektiivsuse tulemusnäitaja uuringu sponsori poolt määratud kliinilise tulemuslikkuse kontrolluuringu (TOC, *test-of-cure*) tulemus, selle määratles pimendatud meditsiinala juhataja. Uuringus raviti kokku 389 patsienti, sealhulgas raviti daptomütsiiniga 256 patsienti ning 133 patsienti said standardravi. Kõikides rühmades oli ravitulemus daptomütsiini ja SOC korral võrreldav, mis kinnitas esmase efektiivsusanalüüsi tulemusi ravikavatsusega (ITT, *intention-to-treat*) rühmas.

Sponsori poolt määratud kontrolluuringu (TOC) tulemuste kokkuvõte:

	Kliiniline paranemine laste cSSTI puhul		
	Daptomütsiin n/N (%)	Võrdlusravim n/N (%)	% erinevus
Ravikavatsusega (ITT)	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Modifitseeritud ITT	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Kliiniliselt hinnatav	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Mikrobioloogiliselt hinnatav	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Üldine ravivastuse määr oli MRSA, MSSA ja *Streptococcus pyogenes* infektsioonide korral samuti sarnane daptomütsiini ja SOC rühmas (vt tabelit allpool; mikrobioloogiliselt hinnatav rühm); ravivastuse määr oli nende patogeene korral mõlemas rühmas > 94%.

Üldise ravivastuse kokkuvõtte peamiste patogeene kaupa (mikrobioloogiliselt hinnatav rühm):

Patogeen	Üldine tulemuslikkuse^a määr laste cSSTI puhul n/N (%)	
	Daptomütsiin	Võrdlusravim
Metitsilliinile tundlik <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Metitsilliiniresistentne <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Ravi tulemuslikkuse üldiseks näitajaks loeti patsiente, kellel esines kliiniline paranemine (kliiniline ravivastus „tervenenud“ või „seisund paranenud“) ning mikrobioloogiline paranemine (patogeeni tasandil ravivastus „eradikatsioon“ või „tõenäoline eradikatsioon“).

Daptomütsiini ohutust ja efektiivsust hinnati 1 kuni 17 aasta vanustel lastel (uuring DAP-PEDBAC-11-02), kellel oli *Staphylococcus aureus*’e poolt põhjustatud baktereemia. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 järgmistesse vanuserühmadesse ja neile manustati vanusest sõltuvaid annuseid üks kord ööpäevas kuni 42 päeva jooksul, nagu kirjeldatud järgnevalt:

- 1. vanuserühm (n=21): 12- kuni 17-aastased said raviks daptomütsiini annuses 7 mg/kg või SOC võrdlusravimit;
- 2. vanuserühm (n=28): 7- kuni 11-aastased said raviks daptomütsiini annuses 9 mg/kg või SOC;
- 3. vanuserühm (n=32): 1- kuni 6-aastased said raviks daptomütsiini annuses 12 mg/kg või SOC;

Uuringu DAP-PEDBAC-11-02 esmaseks eesmärgiks oli hinnata intravenoosse daptomütsiini ohutust võrreldes SOC antibiootikumidega. Teised eesmärgid olid: kliiniline tulemus, mis põhines pimehindaja hinnangul kliinilisele ravivastusele (tulemuslik [ravitud, paranenud], ebaõnnestumine või

mittehinnatav) TOC visiidi ajal; mikrobioloogiline ravivastus (tulemuslik, ebaõnnestumine, mittehinnatav), mis põhines ravieelse infitseeriva patogeeni leiule TOC analüüsis.

Selles uuringus raviti kokku 81 isikut, sealhulgas 55 isikut said daptomütsiini ja 26 isikut said standardravi. Selles uuringus ei osalenud ühtegi 1 kuni < 2 aasta vanust patsienti. Kõigis populatsioonides olid kliinilise tulemuslikkuse määrad võrreldavad daptomütsiini ja SOC raviharudes.

Pimehindaja poolt määratletud kliiniliste tulemuste kokkuvõte TOC ajal:

	Kliiniline tulemuslikkus laste SAB puhul		
	Daptomütsiin	Võrdlusravim	
	n/N (%)	n/N (%)	% erinevus
Modifitseeritud ravikavatsuslik (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Mikrobioloogiliselt modifitseeritud ravikavatsuslik (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Kliiniliselt hinnatav (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Mikrobioloogilised TOC tulemused daptomütsiini ja SOC raviharudes MRSA ja MSSA poolt põhjustatud infektsioonide korral on esitatud alljärgnevas tabelis (mMITT populatsioon).

Patogeen	Mikrobioloogilise tulemuslikkuse määr laste SAB puhul	
	n/N (%)	
	Daptomütsiin	Võrdlusravim
Metitsilliinile tundlik <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Metitsilliiniresistentne <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Daptomütsiini farmakokineetika on üldiselt lineaarne ning ajast sõltumatu annustes 4...12 mg/kg manustatuna tervetele täiskasvanud vabatahtlikele üks kord ööpäevas kuni 14 päeva jooksul 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel. Tasakaalukontsentratsioonid saavutati kolmanda ööpäevase annuse manustamise järel.

Daptomütsiini manustamisel 2 minutit kestva intravenoosse süstena täheldati ka soovitud terapeutilise annusevahemiku puhul (4...6 mg/kg) annusega proportsionaalset farmakokineetikat. Daptomütsiini manustamisel tervetele täiskasvanutele 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni või 2 minutit kestva intravenoosse süste teel saadi võrreldavad ekspositsiooni (AUC ja C_{max}) väärtused.

Loomkatsed näitasid, et daptomütsiin ei imendu pärast suukaudset manustamist olulisel määral.

Jaotumine

Daptomütsiini jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures tervetel täiskasvanud uuritavatel oli ligikaudu 0,1 l/kg ning oli annusest sõltumatu. Ravimi kudedesse jaotumise uuringud rottidel näitasid, et daptomütsiin läbib vaid minimaalselt hematoentsefaalbarjääri ning platsentaarbarjääri pärast ühekordseid ja korduvaid annuseid.

Daptomütsiin seondub pöördvalt inimese plasmavalkudega kontsentratsioonist sõltumatult. Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja daptomütsiiniga ravitud täiskasvanud patsientidel oli seondumine valkudega ligikaudu 90%, sealhulgas neerukahjustusega patsientidel.

Biotransformatsioon

In vitro uuringutes ei toimunud daptomütsiini metaboliseerumist inimese maksa mikrosoomide vahendusel. *In vitro* uuringud inimese hepatotsüütidega näitasid, et daptomütsiin ei inhibeeri ega indutseeri järgnevat inimese tsütokroom P450 isovormide aktiivsust: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Daptomütsiini inhibeeriv või indutseeriv toime P450 süsteemi poolt metaboliseeritavatele ravimitele on vähetõenäoline.

Pärast 14C-daptomütsiini infusiooni tervetel täiskasvanutel oli plasma radioaktiivsus sarnane mikrobioloogilise testi abil määratud kontsentratsiooniga. Uriinist leiti inaktiivseid metaboliite, mis määrati radioaktiivsete kogukontsentratsioonide ja mikrobioloogiliselt aktiivsete kontsentratsioonide vahega. Eraldiseisvas uuringus ei leitud plasmas ühtegi ravimi metaboliiti ning uriinis leiti vähestes kogustes kolm oksüdatiivset metaboliiti ja üks määramata koostisaine. Metabolismi koht ei ole identifitseeritud.

Eritumine

Daptomütsiin eritub peamiselt neerude kaudu. Probenetsiidi ja daptomütsiini samaaegsel manustamisel puudus mõju daptomütsiini farmakokineetikale inimestel, mis viitab minimaalsele daptomütsiini tubulaarsele ekskretsioonile kuni selle puudumisele.

Intravenoosse manustamise järgselt on daptomütsiini plasmakliirens ligikaudu 7...9 ml/h/kg ja selle renaalne kliirens 4...7 ml/h/kg.

Massi tasakaalu uuringus, mis kasutas radioaktiivselt märgistatud materjali, avastati 78% manustatud annusest uriinist koguradioaktiivsuse alusel, samas kui muutumatu daptomütsiini taastumus uriinis oli ligikaudu 50% annusest. Ligikaudu 5% manustatud radioaktiivsest ravimist eritati roojaga.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Pärast Cubicin'i 4 mg/kg üksikannuse intravenooset manustamist 30 minuti jooksul oli daptomütsiini keskmine kogukliirens ligikaudu 35% väiksem ja keskmine AUC_{0-∞} ligikaudu 58% suurem eakate patsientide seas (≥ 75-aastased) võrreldes tervete noorte uuritavatega (18...30-aastased). C_{max} muutusi ei esinenud. Väljatoodud erinevused on tõenäoliselt põhjustatud neerufunktsiooni vähenemisest eakate patsientide puhul, mida loetakse normipäraseks.

Ainult vanuse alusel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb hinnata neerufunktsiooni ja annust tuleb vähendada, kui esinevad viited raskele neerukahjustusele.

Lapsed ja noorukid (1- kuni 17-aastased)

Daptomütsiini farmakokineetikat lastel hinnati kolmes üheannuselises farmakokineetika uuringus. Pärast Cubicin'i ühekordse annuse 4 mg/kg manustamist grampositiivse infektsiooniga noorukitele (12...17-aastased) olid daptomütsiini kehakaalule normaliseeritud kogukliirens ja eliminatsiooni poolväärtusaeg samasugused nagu täiskasvanutel. Pärast Cubicin'i ühekordse annuse 4 mg/kg manustamist grampositiivse infektsiooniga 7...11-aastastele lastele oli daptomütsiini kogukliirens kõrgem kui noorukitel, kuid eliminatsiooni poolväärtusaeg oli lühem. Pärast Cubicin'i ühekordsete annuste 4, 8 või 10 mg/kg manustamist 2...6-aastastele lastele olid daptomütsiini kogukliirens ja eliminatsiooni poolväärtusaeg erinevate annuste puhul sarnased; kogukliirens oli suurem ja eliminatsiooni poolväärtusaeg lühem kui noorukitel. Pärast Cubicin'i ühekordse annuse 6 mg/kg manustamist 13...24 kuu vanustele lastele olid daptomütsiini kliirens ja eliminatsiooni poolväärtusaeg samasugused kui 2...6-aastastel lastel, kellele manustati ühekordne annus 4...10 mg/kg. Nende uuringute tulemused näitavad, et ekspositsioon (AUC) laste kõigi annuste puhul on üldiselt väiksem võrreldes täiskasvanutega, kellele on manustatud samaväärseid annuseid.

cSSTI-ga lapsed

Daptomütsiini ohutuse, efektiivsuse ja farmakokineetika hindamiseks grampositiivsete patogeenide poolt põhjustatud cSSTI diagnoosiga lastel (vanuses 1...17 aastat, viimane kaasa arvatud) viidi läbi

IV faasi uuring (DAP-PEDS-07-03). Daptomütsiini farmakokineetika selles uuringus osalenud patsientidel on kokku võetud tabelis 2. Pärast korduvate annuste manustamist olid daptomütsiini ekspositsioonid erinevates vanuserühmades sarnased pärast annuse kohandamist kehakaalu ja vanuse alusel. Nende annustega saavutatud ekspositsioonid plasmas olid kooskõlas täiskasvanute cSSTI uuringus saavutatuga (pärast 4 mg/kg üks kord ööpäevas manustamist täiskasvanutele).

Tabel 2 Keskmised (standardhälve) daptomütsiini farmakokineetilised andmed cSSTI diagnoosiga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) uuringus DAP-PEDS-07-03

Vanusevahemik	12...17 aastat (N=6)	7...11 aastat (N=2) ^a	2...6 aastat (N=7)	1 kuni <2 aastat (N=30) ^b
Annus	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusiooni kestus	30 minutit	30 minutit	60 minutit	60 minutit
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
Näiv t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/kehakaal (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokineetilised väärtused on leitud mitte-kompartmentanalüüsi abil

^aEsitatud on üksikisiku väärtused, sest selles vanuserühmas saadi farmakokineetika hindamiseks analüüsimaterjalid vaid kahelt patsiendilt; AUC, näiv t_{1/2} ja Cl/kehakaal on määratud vaid ühel neist kahest patsiendist

^bFarmakokineetika analüüs viidi läbi farmakokineetiliste koondandmete alusel, kasutades uuritavate keskmisi kontsentratsioone igal ajahetkel

SAB-iga lapsed

Daptomütsiini ohutuse, efektiivsuse ja farmakokineetika hindamiseks SAB diagnoosiga lastel (vanuses 1...17 aastat, viimane kaasa arvatud) viidi läbi IV faasi uuring (DAP-PEDBAC-11-02). Daptomütsiini farmakokineetika selles uuringus osalenud patsientidel on kokku võetud tabelis 3. Pärast korduvate annuste manustamist olid daptomütsiini ekspositsioonid erinevates vanuserühmades sarnased pärast annuse kohandamist kehakaalu ja vanuse alusel. Nende annustega saavutatud ekspositsioonid plasmas olid kooskõlas täiskasvanute SAB uuringus saavutatuga (pärast 6 mg/kg üks kord ööpäevas manustamist täiskasvanutele).

Tabel 3 Keskmised (standardhälve) daptomütsiini farmakokineetilised andmed SAB diagnoosiga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) uuringus DAP-PEDBAC-11-02

Vanusevahemik	12...17 aastat (N=13)	7...11 aastat (N=19)	1 kuni 6 aastat (N=19)*
Annus	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusiooni kestus	30 minutit	30 minutit	60 minutit
AUC _{0...24h} (µg*h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Näiv t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/kehakaal (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokineetilised väärtused on leitud mudelipõhisel lähenemisel uuringus osalenud üksikpatsientidelt hajutatult kogutud andmete alusel.

* Keskmise (standardhälve) on arvatud 2- kuni 6-aastaste patsientide kohta, sest uuringus ei osalenud ühtegi 1 kuni < 2 aasta vanust patsienti. Populatsiooni farmakokineetilist mudelit kasutavas simulatsioonis näidati, et daptomütsiini AUC_{ss} (kontsentratsioonikõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni seisundis) 1 kuni < 2 aasta vanustel lastel, kes saavad daptomütsiini 12 mg/kg üks kord ööpäevas, võiks olla võrreldav täiskasvanutega, kes saavad 6 mg/kg üks kord ööpäevas.

Ülekaalulisus

Võrreldes normaalkaaluliste isikutega oli daptomütsiini süsteemne ekspositsioon mõõdetuna AUC abil suurenenud keskmiselt ülekaalulistel isikutel (kehamassi indeks 25...40 kg/m²) ligikaudu 28% ja

äärmiselt ülekaalulistel isikutel (kehamassi indeks > 40 kg/m²) 42%. Siiski ei peeta vajalikuks annuse kohandamist ainult ülekaalulisuse alusel.

Sugu

Kliiniliselt olulisi sugudevahelisi erinevusi daptomütsiini farmakokineetikas ei ole leitud.

Rass

Mustanahalistel ja Jaapani päritolu isikutel ei ole täheldatud europiidsete isikutega võrreldes kliiniliselt olulisi erinevusi daptomütsiini farmakokineetikas.

Neerukahjustus

Pärast ühekordse 4 mg/kg või 6 mg/kg daptomütsiini intravenoosse annuse manustamist 30 minuti jooksul erineva neerukahjustuse astmega täiskasvanutele vähenes kogu daptomütsiini kliirens (CL) ja suurenes süsteemne ekspositsioon (AUC), kuna neerufunktsioon (kreatiniini kliirens) langes.

Tuginedes farmakokineetilistele andmetele ja modelleerimisele, oli daptomütsiini AUC esimesel päeval pärast 6 mg/kg annuse manustamist HD või CAPD täiskasvanud patsientidele 2 korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati sama annus. Teisel päeval pärast 6 mg/kg annuse manustamist HD ja CAPD täiskasvanud patsientidele oli daptomütsiini AUC ligikaudu 1,3 korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsientidel pärast teistkordset 6 mg/kg annuse manustamist. Selle põhjal soovitatakse HD ja CAPD täiskasvanud patsientidele daptomütsiini manustada üks kord iga 48 tunni järel annuses, mis on soovituslik vastavalt ravitavale infektsiooni tüübile (vt lõik 4.2).

Cubicin'i annustamisskeemi neerukahjustusega lastele ei ole välja töötatud.

Maksakahjustus

Daptomütsiini farmakokineetika ei ole mõõduka maksakahjustusega isikutel (maksakahjustuse Child-Pugh B klassifikatsioon) muutunud võrreldes sooliselt, vanuseliselt ja kehakaalu alusel sobivate tervete vabatahtlikega pärast ühekordse 4 mg/kg annuse manustamist. Daptomütsiini manustamisel mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik. Daptomütsiini farmakokineetikat raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C klassifikatsioon) ei ole hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Daptomütsiini manustamist seostati minimaalsete kuni kergete degeneratiivsete/regeneratiivsete muutustega skeletilihastes rottidel ja koertel. Mikroskoopilised muutused skeletilihastes olid minimaalsed (muutusi täheldati ligikaudu 0,05% lihaskiududes), suuremate annuste korral täheldati kaasuvalt KFK sisalduse suurenemist. Fibroosi ega rabdomüolüüsi ei täheldatud. Sõltuvalt uuringu kestusest taandusid kõik lihasmuutused (sh mikroskoopilised) 1...3 ravi katkestamise järgse kuu jooksul täielikult. Silelihaste või müokardi funktsionaalseid ega patoloogilisi muutusi ei täheldatud.

Vähim toimet avaldav sisaldus (LOEL) müopaatia tekkeks rottidel ja koertel oli 0,8 kuni 2,3 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga inimestele manustatav raviannus 6 mg/kg (30 minutit kestev intravenoosne infusioon). Kuna farmakokineetika (vt lõik 5.2) on võrreldav, on ohutuspiirid mõlema manustamisviisi puhul väga sarnased.

Koertel läbi viidud uuring näitas, et skeletilihaste müopaatia tõenäosus oli üks kord ööpäevas manustamisel väiksem kui sama koguanuse manustamisel ööpäeva jooksul osadeks jaotatuna, viidates sellele, et loomadel sõltub müopaatiliste toimete avaldumine peamiselt manustamiskordade ajalisest intervallist.

Toimed perifeersetele närvidel esinesid suuremate annuste manustamisel kui skeletilihaste toimetega seotud annused täiskasvanud rottidel ja koertel ning olid peamiselt seotud plasma C_{max}-iga. Perifeerseid närvimuutusi iseloomustasid minimaalne kuni kerge aksonite degeneratsioon ja nendega kaasnesid sageli funktsionaalsed muutused. Nii mikroskoopilised kui ka funktsionaalsed muutused

olid täielikult pöörduvad 6 kuu möödumisel pärast kasutamise lõpetamist. Ohutuspiirid toimete osas perifeersetele närvidel on rottidel ja koertel vastavalt 6- ja 8-kordsed, baseerudes $C_{\max}$ väärtuste võrdlemisel kõrvaltoimeid mitte põhjustanud annuse (NOEL) $C_{\max}$ -iga, mis saavutati 30 minutit kestva intravenoosse infusiooniga 6 mg/kg annustamisel normaalse neerufunktsiooniga patsientidele üks kord ööpäevas.

In vitro ja mõned *in vivo* läbiviidud uuringud, eesmärgiga uurida daptomütsiini müotoksilise toime mehhanismi, näitasid, et diferentseerunud spontaanselt kontraheeruvate skeletilihaste rakkude plasmamembraan on toksilisuse peamine sihtmärk. Spetsiifiline rakupinna komponent, mida daptomütsiin mõjutab, ei ole välja selgitatud. Täheldati ka mitokondriaalset kahju/vigastust, sellegipoolest on selle leiu osa ja tähtsus üldises patoloogias teadmata. See leid ei olnud seotud toimega lihaskontraktsioonile.

Erinevalt täiskasvanud koertest tundusid noored koerad olevat tundlikumad perifeersetele närvikahjustuste suhtes võrreldes skeletilihaste müopaatiaaga. Noortel koertel tekkisid perifeersetes ja spinaalnärvides kahjustused annustes, mis olid väiksemad kui skeletilihastele toksilised annused.

Vastsündinud koertel põhjustas daptomütsiin annustes ≥ 50 mg/kg/ööpäevas märkimisväärsed kliinilisi nähte, nagu tõmblused, jäsemete lihasrigiidsus ja häired jäsemete töös, mille tagajärjel vähenes kehakaal ja halvenes üldine kehaline seisund ning see viis nendes annuserühmades ravi enneaegse katkestamiseni. Väiksemate annuste (25 mg/kg/ööpäevas) korral täheldati kergeid ja pöörduvaid tõmbluste nähte ning ühel juhul lihasrigiidsust, millel ei olnud mõju kehakaalule. Ühelgi annusetasemel ei esinenud histopatoloogilist korrelatsiooni perifeerse ja kesknärvisüsteemi kudede ega skeletilihaste talitlusega ning seetõttu on teadmata kõrvaltoimete kliiniliste nähtude tekkemehhanism ja kliiniline olulisus.

Reproduktiivse toksilisuse testimine ei näidanud mingeid toimeid fertiilsusele, embrüofetaalsele või postnataalsele arengule. Siiski võib daptomütsiin läbida platsentat tiinetel rottidel (vt lõik 5.2). Daptomütsiini eritumist imetavate loomade piima ei ole uuritud.

Pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid närilistel ei ole läbi viidud. Daptomütsiin ei olnud mutageenne ega klastogeenne mitmetes *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse testides.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Cubicin ei ole füüsikaliselt ega keemiliselt kokkusobiv glükoosi sisaldavate lahustega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahustamist: lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist viaalis on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus infusioonikottides on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

30 minutit kestva intravenoosse infusiooni puhul ei tohi kombineeritud säilitamisaeg (lahus viaalis ja lahjendatud lahus infusioonikotis, vt lõik 6.6) temperatuuril 25°C ületada 12 tundi (või 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C).

2 minutit kestva intravenoosse süste puhul ei tohi valmislahuse säilitamisaeg viaalis (vt lõik 6.6) ületada 12 tundi temperatuuril 25°C (või 48 tundi temperatuuril 2°C...8°C).

Sellel põhjal, mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Selles ravimis ei ole säilitus- ega bakteriostaatilisi aineid. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist või pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Ühekordselt kasutatavad 10 ml I tüüpi klaasist läbipaistvad viaalid I tüüpi kummikorkidega ja alumiiniumkatetega, millel on kollased plastikust eemaldatavad katted.

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Ühekordselt kasutatavad 10 ml I tüüpi klaasist läbipaistvad viaalid I tüüpi kummikorkidega ja alumiiniumkatetega, millel on sinised plastikust eemaldatavad katted.

Saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Täiskasvanutele manustatakse daptomütsiini 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel või 2 minutit kestva intravenoosse süste teel. Daptomütsiini ei tohi manustada 2 minutit kestva süstena lastele. 7- kuni 17-aastastele lastele tuleb daptomütsiini manustada 30 minuti jooksul. Alla 7-aastastele lastele, kes saavad 9...12 mg/kg annuseid, tuleb daptomütsiini manustada 60 minuti jooksul (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Infusioonilahuse valmistamiseks on vaja läbida allpool kirjeldatud täiendava lahjendamise etapid.

Cubicin'i manustamine 30 või 60 minutit kestva intravenoosse infusioonina

350 mg Cubicin'i pulbrist saadakse 50 mg/ml kontsentratsiooniga infusioonilahus lüofiliseeritud preparaadi lahustamisel 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

500 mg Cubicin'i pulbrist saadakse 50 mg/ml kontsentratsiooniga infusioonilahus lüofiliseeritud preparaadi lahustamisel 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Lüofiliseeritud preparaadi lahustumiseks kulub ligikaudu 15 minutit. Täielikult lahustunud preparaat on selge ning võib sisaldada üksikuid väikesi mulle või vahtu ümber viaali serva.

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse infusiooni teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:

lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel või lahjendamisel tuleb kogu protsessi vältel kasutada aseptilist tehnikat.

Lahustamine:

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Süstlasse tuleb tõmmata 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust,

- kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu preparaadi kattumine vedelikuga ja lasta seejärel seista 10 minutit.
 3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
 4. Valmistatud lahust tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
 5. Valmistatud lahust tuleb seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga (tüüpiline kogus 50 ml).

Lahjendamine:

1. Korralikult lahustunud vedelik (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades uut steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela; selleks pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb tagasi kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist vajaminev kogus lahust.
2. Väljutage süstlast õhk, suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
3. Lisage vajalik annus lahustatud ravimit 50 ml-le 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidile.
4. Lahustatud ja lahjendatud lahus tuleb seejärel infundeerida veeni 30 või 60 minuti jooksul, nagu on juhendatud lõigus 4.2.

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse infusiooni teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:

lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel või lahjendamisel tuleb kogu protsessi vältel kasutada aseptilist tehnikat.

Lahustamine:

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Süstlasse tuleb tõmmata 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu preparaadi kattumine vedelikuga ja lasta seejärel seista 10 minutit.
3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahust tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahust tuleb seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga (tüüpiline kogus 50 ml).

Lahjendamine:

1. Korralikult lahustunud vedelik (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades uut steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela; selleks pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb tagasi kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist vajaminev kogus lahust.
2. Väljutage süstlast õhk, suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
3. Lisage vajalik annus lahustatud ravimit 50 ml-le 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidile.
4. Lahustatud ja lahjendatud lahus tuleb seejärel infundeerida veeni 30 või 60 minuti jooksul, nagu on juhendatud lõigus 4.2.

Järgmiste ravimite puhul on tõestatud kokkusobivus lisamisel Cubicin'i sisaldavale infusioonilahusele: astreonaam, tseftasidiim, tseftiaksoon, gentamütsiin, flukonasool, levofloksatsiin, dopamiin, hepariin ja lidokaiin.

Cubicin'i manustamine 2 minutit kestva intravenoosse süstena (ainult täiskasvanutele)

Cubicin'i lahustamiseks ei tohi kasutada vett. Cubicin'i tohib lahustada ainult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega.

350 mg Cubicin'i pulbrist saadakse 50 mg/ml kontsentratsiooniga infusioonilahus lüofiliseeritud preparaadi lahustamisel 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

500 mg Cubicin'i pulbrist saadakse 50 mg/ml kontsentratsiooniga infusioonilahus lüofiliseeritud preparaadi lahustamisel 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Lüofiliseeritud preparaadi lahustumiseks kulub ligikaudu 15 minutit. Täielikult lahustunud preparaat on selge ja võib sisaldada üksikuid väikesed õhumulle või vahtu ümber viaali serva.

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse süste teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:

lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel tuleb kogu protsessi vältel kasutada aseptilist tehnikat.

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Tõmmake süstlasse 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu preparaadi kattumine vedelikuga ja lasta seejärel seista 10 minutit.
3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahust tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahus (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela.
6. Pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades uut süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist kogu lahus.
7. Lahuse veeni süstimiseks vahetage nõel uue vastu.
8. Väljutage süstlast suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
9. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb seejärel süstida aeglaselt veeni 2 minuti jooksul, nagu on juhendatud lõigus 4.2.

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse süste teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:

lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel tuleb kogu protsessi vältel kasutada aseptilist tehnikat.

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Tõmmake süstlasse 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu preparaadi kattumine vedelikuga ja lasta seejärel seista 10 minutit.

3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahust tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahus (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela.
6. Pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades uut süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist kogu lahus.
7. Lahuse veeni süstimiseks vahetage nõel uue vastu.
8. Väljutage süstlast suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
9. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb seejärel süstida aeglaselt veeni 2 minuti jooksul, nagu on juhendatud lõigus 4.2.

Cubicin'i viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada kohe pärast lahustamist (vt lõik 6.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber
 EU/1/05/328/001
 EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber
 EU/1/05/328/002
 EU/1/05/328/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2006
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. november 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 VIAALI KARP

5 VIAALI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber
daptomycinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 350 mg daptomütsiini.
Pärast lahustamist 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega sisaldab 1 ml 50 mg daptomütsiini.

3. ABIAINED

Abiaine: naatriumhüdroksoid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi lahustamiseks.
Ravimi süstimise korral lahustage ainult 0,9% naatriumkloriidilahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Valmistatud lahuse kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/328/001 1 viaal
EU/1/05/328/003 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber
daptomycinum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Ravimi kasutamisel süstimiseks lahustage ainult 0,9% naatriumkloriidilahusega.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

350 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 VIAALI KARP

5 VIAALI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber
daptomycinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 500 mg daptomütsiini.
Pärast lahustamist 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega sisaldab 1 ml 50 mg daptomütsiini.

3. ABIAINED

Abiaine: naatriumhüdrokksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi lahustamiseks.
Ravimi süstimise korral lahustage ainult 0,9% naatriumkloriidilahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Valmistatud lahuse kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/05/328/002 1 viaal
EU/1/05/328/004 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber
daptomycinum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Ravimi kasutamisel süstimiseks lahustage ainult 0,9% naatriumkloriidilahusega.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cubicin 350 mg süste-/infusioonilahuse pulber daptomütsiin (*daptomycinum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cubicin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Cubicin'i
3. Kuidas Cubicin'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cubicin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cubicin ja milleks seda kasutatakse

Cubicin'i süste-/infusioonilahuse pulbri toimeaine on daptomütsiin. Daptomütsiin on antibakteriaalne aine, mis suudab peatada teatud tüüpi bakterite kasvu. Cubicin'i kasutatakse täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (vanuses 1 kuni 17 aastat) naha või naha all olevate kudede nakkuste raviks. Seda kasutatakse ka vereinfektsioonide raviks, kui need on seotud nahainfektsiooniga.

Cubicin'i kasutatakse täiskasvanutel ka teatud tüüpi bakteri, mida nimetatakse *Staphylococcus aureus*'eks, poolt põhjustatud nakkuste raviks kudedes, mis asuvad südame sisemuses (kaasa arvatud südameklapid). Seda kasutatakse ka vereinfektsioonide raviks, kui nende põhjuseks on sama tüüpi bakter ja need on seotud südame infektsiooniga.

Sõltuvalt teil esineva(te) nakkus(t)e tüübist võib teie arst määrata ka teisi antibakteriaalseid aineid sel ajal, kui saate ravi Cubicin'iga.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Cubicin'i

Cubicin'i ei tohi kasutada

Kui olete daptomütsiini või naatriumhüdroksiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui see kehtib teie kohta, siis rääkige sellest arsti või meditsiiniõega. Kui te arvate, et võite olla allergiline, siis pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile manustatakse Cubicin'i, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- Kui teil on või on varem olnud neeruprobleeme. Teie arst võib pidada vajalikuks Cubicin'i annuse muutmist (vt käesoleva infolehe lõik 3).
- Mõnikord võivad Cubicin'i saavatel patsientidel tekkida lihaste hellus või valud või lihasnõrkus (vt käesoleva infolehe lõik 4 lisainformatsiooni). Kui see juhtub, öelge oma arstile. Arst laseb teile teha vereanalüüsi ja ütleb, kas jätkata Cubicin'i kasutamist või mitte. Sümptomid kaovad tavaliselt paari päeva jooksul pärast Cubicin'i kasutamise lõpetamist.
- Kui teil on kunagi pärast daptomütsiini saamist tekkinud raske nahalööve või naha irdumine, villistumine ja/või suu haavandid või tõsised neeruprobleemid.

- Kui olete väga ülekaaluline. Esineb võimalus, et Cubicin'i tase teie veres on kõrgem kui keskmise kehakaaluga inimestel ja võib osutuda vajalikuks tähelepanelik jälgimine kõrvaltoimete suhtes.

Kui ükski nendest kehtib teie kohta, siis öelge seda oma arstile või meditsiiniõele enne, kui teile manustatakse Cubicin'i.

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- Enamiku antibiootikumide, sealhulgas Cubicin'i puhul on esinenud tõsiseid, ägedaid allergilise reaktsiooni juhtumeid. Sümptomiteks võivad olla vilistav hingamine, hingamisraskused, näo, kaela ja kõri turse, lööve ja kublad või palavik.
- Cubicin'i kasutamisel on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest. Nende nahahäirete korral tekkivad sümptomid võivad olla:
 - palaviku teke või halvenemine;
 - punased nahapinnast kõrgemad või vedelikuga täidetud täpid nahal, mis võivad alata kaenla alt või rinnalt või kubemepiirkonnast ja levida laialdaselt üle keha;
 - villid või haavandid suus või suguelunditel.
- Cubicin'i kasutamisel on teatatud tõsisest neeruprobleemist. Sümptomid võivad olla palavik ja lööve.
- Ebaharilik käte või jalgade kirvendus või tuimus, tundlikkuse kadumine või liigutamise raskused. Kui see juhtub, rääkige sellest arstile, kes otsustab ravi jätkamise üle.
- Kõhulahtisus, eriti juhul, kui märkate verd või lima väljaheites, või kui kõhulahtisus muutub tõsiseks või püsivaks.
- Palaviku, köha või hingamisraskuse teke või süvenemine. Need võivad olla harvaesineva, kuid tõsise, eosinofiilseks pneumooniaks nimetatud kopsuhaiguse nähud. Arst kontrollib teie kopsude seisundit ja otsustab, kas jätkate ravi Cubicin'iga või mitte.

Cubicin võib muuta vere hüübivusnäitajate laboratoorseid mõõtetulemusi, st vereanalüüsi vastus võib viidata verehüübivuse langusele olukorras, kus probleemi tegelikult ei eksisteeri. Seetõttu on teie raviarstil oluline teada, kas te tarvitate Cubicin'i. Palun teavitage oma raviarsti juhul, kui tarvitate Cubicin'i.

Arst teeb teie vereanalüüse, et jälgida teie lihaste seisundit enne ravi alustamist ning sageli ka ravi ajal Cubicin'iga.

Lapsed ja noorukid

Cubicin'i ei tohi manustada alla 1-aastastele lastele, sest uuringud loomadel on näidanud, et selles vanuserühmas võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed.

Kasutamine eakatel

Üle 65-aastased inimesed võivad kasutada teiste täiskasvanutega võrdseid annuseid, eeldusel et nende neerud töötavad hästi.

Muud ravimid ja Cubicin

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on, et mainiksite järgnevat:

- ravimid, mida nimetatakse statiinideks või fibraatideks (kolesterooli langetamiseks) või tsüklosporiin (ravimpreparaat, mida kasutatakse organite transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste seisundite korral, nt reumatoidartriit või atoopiline dermatiit). On võimalik, et lihaseid mõjutavate kõrvaltoimete risk võib olla suurem, kui Cubicin-ravi ajal võetakse mõnda neist ravimitest (ja mõningaid muid ravimeid, mis võivad lihaseid mõjutada). Teie arst võib otsustada teile Cubicin'i mitte anda või katkestada ravi teise ravimiga mõneks ajaks;
- valuvaigistid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks (MSPVA-d) või COX-2 inhibiitoriteks (nt tselekoksiib). Nende puhul võivad neerudes esineda koostoimed Cubicin'iga.

- suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin), mis on verehüübimist vähendavad ravimid. Teie arst võib pidada vajalikuks teie vere hüübimisaegade jälgimist.

Rasedus ja imetamine

Cubicin'i ei manustata tavaliselt rasedatele naistele. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne, kui teile manustatakse seda ravimit, nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge toitke last rinnaga, kui te saate Cubicin'i, sest see võib imenduda teie rinnapiima ja mõjutada last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cubicin'il pole teadaolevaid toimeid auto juhtimise või masinate kasutamise võimele.

Cubicin sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cubicin'i manustatakse

Cubicin'i manustab teile tavaliselt arst või meditsiiniõde.

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad)

Annus sõltub sellest, palju te kaalute ning millist tüüpi nakkust ravitakse. Tavaline annus täiskasvanutele on 4 mg iga kilogrammi (kg) kehakaalu kohta üks kord päevas nahainfektsioonide puhul või 6 mg iga kg kehakaalu kohta üks kord päevas südameinfektsiooni või naha- või südameinfektsiooniga kaasuva vereinfektsiooni puhul. See annus manustatakse täiskasvanutel otse vereringesse (veeni), kas 30 minutit kestva infusioonina või 2 minutit kestva süstena. Sama annust soovitatakse kasutada üle 65-aastastel inimestel eeldusel, et nende neerud töötavad hästi. Kui teie neerud ei tööta hästi, võite te Cubicin'i saada harvem, näiteks ülepäeviti. Kui te saate dialüüsi ja kui teie järgmine Cubicin'i annus manustatakse dialüüsi päeval, saate te Cubicin'i tavaliselt pärast dialüüsi protseduuri.

Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Lastel ja noorukitel (vanuses 1 kuni 17 aastat) sõltub raviannus patsiendi vanusest ja ravitava infektsiooni tüübist. See annus manustatakse otse vereringesse (veeni) infusioonina, mis kestab ligikaudu 30...60 minutit.

Nahainfektsioonide puhul kestab ravikuur tavaliselt 1...2 nädalat. Vere- või südameinfektsioonide ja nahainfektsioonide puhul otsustab arst, kui kaua teid tuleb ravida.

Põhjalikud juhised kasutamise ja käitlemise kohta on toodud infolehe lõpus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on kirjeldatud järgnevalt:

Tõsised kõrvaltoimed, esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonist (tõsine allergiline reaktsioon, kaasa arvatud anafülaksia ja angioödeem), mis mõnel juhul ilmnes Cubicin'i manustamise ajal. Selline tõsine allergiline reaktsioon vajab kohest arstiabi. Õelge otsekohe oma arstile või meditsiiniõdele, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- valu või raskustunne rindkeres;
- lööve või nõgestõbi;
- turse kurgupiirkonnas;
- kiire või nõrk pulss;
- vilistav hingamine;
- palavik;
- värisemine või külmavärinad;
- kuumahood;
- pearinglus;
- minestamine;
- metallimaitse suus.
- Teavitage viivitamatult oma arsti, kui tunnete selge põhjusteta lihasvalu, -hellust või -nõrkust. Lihaseprobleemid võivad olla tõsised, sealhulgas lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs), mis võib põhjustada neerukahjustust.

Teised tõsised kõrvaltoimed, millest on teatatud Cubicin'i kasutamisel, on:

- Harv, kuid potentsiaalselt tõsine kopsuhaire, mida nimetatakse eosinofiilseks pneumooniaks, enamasti pärast rohkem kui 2-nädalast ravi. Sümptomid võivad olla hingamisraskus, kõha teke või halvenemine, palaviku teke või halvenemine.
- Tõsised nahahäired. Sümptomid võivad olla:
 - palaviku teke või halvenemine;
 - punased nahapinnast kõrgemad või vedelikuga täidetud täpid nahal, mis võivad alata kaenla alt või rinnalt või kubemepiirkonnast ja levida laialdaselt üle keha;
 - villid või haavad suus või suguelunditel.
- Tõsine neeruprobleem. Sümptomid võivad olla palavik ja nahalööve.

Kui teil tekivad need sümptomid, teatage sellest viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele. Arst teeb teile diagnoosi eesmärgil täiendavaid uuringuid.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kirjeldatud järgmiselt:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda 1 inimesel 10-st)

- seennakkused, näiteks soor;
- kuseteede infektsioon;
- vähenenud vere punaliblede arv (aneemia);
- peapööritus, ärevus, unehäired;
- peavalu;
- palavik, nõrkus (asteenia);
- kõrge või madal vererõhk;
- kõhukinnisus, kõhuvalu;
- kõhulahtisus, halb enesetunne (iiveldus) või oksendamine;
- soolegaasid;
- kõhupuhitus ja kõhu suurenemine;
- nahalööve või sügelus;
- valu, sügelus või punetus infusioonikohas;
- valu kätes või jalgades;
- kõrgem maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi (KFK) tase vereanalüüsides.

Teised kõrvaltoimed, mis võivad Cubicin-ravi järgselt ilmned, on kirjeldatud järgnevalt:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda 1 inimesel 100-st)

- häired veres (nt trombotsüütideks nimetatavate väikeste vereosakeste arvu suurenemine, mis võib suurendada soodumust verehüüvete tekkimiseks või teatud tüüpi valgete vererakkude taseme tõus);
- söögiisu vähenemine;
- käte või jalgade kirvendustunne või tuimus, maitsetundlikkuse häired;
- värisemine;
- südamerütmi muutused, nahapunetus;
- seedehäired (düspepsia), keelepõletik;

- sügelev lööve nahal;
- lihasvalu, lihaskrambid või -nõrkus, lihaste põletik (müosiit), liigesvalu;
- neeruprobleemid;
- tupe põletik ja ärritus;
- üldine valu või nõrkus, väsimus (kurnatus);
- veresuhkru, seerumi kreatiniini, müoglobiini või laktaasi dehüdrogenaasi (LDH) taseme tõus, pikenenud verehüübimise aeg või soolade tasakaalu muutused vereanalüüsides;
- sügelevad silmad.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda 1 inimesel 1000-st)

- naha ja silmade kollasus;
- pikenenud protrombiini aeg.

Esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Antibakteriaalse raviga seotud jämesoole põletik (koliit), sealhulgas pseudomembranoosne koliit (raskekujuline või püsiv kõhulahtisus, väljaheites sisaldub verd ja/või lima, võib tekkida kõhuvalu või palavik), kergesti tekkivad verevalumid, veritsevad igemed või ninaverejooksud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cubicin'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C).

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cubicin sisaldab

- Toimeaine on daptomütsiin. Üks pulbriga viaal sisaldab 350 mg daptomütsiini.
- Teine koostisosa on naatriumhüdroksiid.

Kuidas Cubicin välja näeb ja pakendi sisu

Cubicin'i süste-/infusioonilahuse pulber on saadaval kahvatukollase kuni helepruuni koogi või pulbrina klaasviaalis. Vedeliku valmistamiseks segatakse seda enne manustamist lahustiga.

Cubicin on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.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@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.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)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis! Palun vaadake enne väljakirjutamist ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

350 mg ravimvorm:

Täiskasvanutele manustatakse daptomütsiini 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel või 2 minutit kestva intravenoosse süste teel. Erinevalt täiskasvanutest ei tohi daptomütsiini manustada 2 minutit kestva süstena lastele. 7- kuni 17-aastastele lastele tuleb daptomütsiini manustada 30 minuti jooksul. Alla 7-aastastele lastele, kes saavad 9...12 mg/kg annuseid, tuleb daptomütsiini manustada 60 minuti jooksul. Infusioonilahuse valmistamiseks on vaja läbida allpool kirjeldatud täiendava lahjendamise etapid.

Cubicin'i manustamine 30 või 60 minutit kestva intravenoosse infusioonina

Cubicin'i 50 mg/ml infusiooni kontsentratsioon saavutatakse, lahustades lüofiliseeritud preparaat 7 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Lüofiliseeritud preparaadi lahustumiseks kulub ligikaudu 15 minutit. Täielikult lahustunud preparaat on selge ning võib sisaldada üksikuid väikeseid mulle või vahtu ümber viaali serva.

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse infusiooni teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:
lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel või lahjendamisel tuleb kasutada kogu protsessi vältel aseptilist tehnikat.

Lahustamine:

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Süstlasse tuleb tõmmata 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu toote kastmine vedelikku ja lasta seejärel seista 10 minutit.
3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahust tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahust tuleb seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga (tüüpiline kogus 50 ml).

Lahjendamine:

1. Korralikult lahustunud vedelik (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades uut steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela; selleks pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalist oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb tagasi kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist vajaminev kogus lahust.
2. Väljutage süstlast õhk, suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
3. Lisage vajalik annus lahustatud ravimit 50 ml-le 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidile.
4. Lahustatud ja lahjendatud lahus tuleb seejärel infundeerida veeni 30 või 60 minuti jooksul.

Cubicin ei ole füüsikaliselt ega keemiliselt kokkusobiv glükoosi sisaldavate lahustega. Järgmiste ravimite puhul on tõestatud kokkusobivus lisamisel Cubicin'i sisaldavale infusioonilahusele:

astreonaam, tseftasidiim, tseftriaksoon, gentamütsiin, flukonasool, levofloksatsiin, dopamiin, hepariin ja lidokaiin.

Kombineeritud säilitamisaeg (viaal ja infusioonikott) temperatuuril 25°C ei tohi ületada 12 tundi (24 tundi külmkapis).

Infusioonikottides oleva lahjendatud lahuse stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 24 tunni jooksul säilitamisel külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.

Cubicin'i manustamine 2 minutit kestva intravenoosse süstena (ainult täiskasvanutele)

Cubicin'i lahustamiseks ei tohi kasutada vett. Cubicin'i tohib lahustada ainult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega.

Cubicin'i 50 mg/ml infusiooni kontsentratsioon saavutatakse, lahustades lüofiliseeritud preparaat 7 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Lüofiliseeritud preparaadi lahustumiseks kulub ligikaudu 15 minutit. Täielikult lahustunud preparaat on selge ja võib sisaldada üksikuid väikeseid õhumulle või vahtu ümber viaali serva.

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse süste teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:

lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel tuleb kasutada kogu protsessi vältel aseptilist tehnikat.

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Tõmmake süstlasse 7 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu toote kastmine vedelikku ja lasta seejärel seista 10 minutit.
3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahus tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahus (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela.
6. Pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades uut süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist kogu lahus.
7. Lahuse veeni süstimiseks vahetage nõel uue vastu.
8. Väljutage süstlast suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
9. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb seejärel süstida aeglaselt veeni 2 minuti jooksul.

Lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist viaalis on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja kuni 48 tunni jooksul säilitamisel külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.

Sellegipoolest, mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud ülalmainitutega.

Cubicin'i viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cubicin 500 mg süste-/infusioonilahuse pulber daptomütsiin (*daptomycinum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cubicin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Cubicin'i
3. Kuidas Cubicin'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cubicin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cubicin ja milleks seda kasutatakse

Cubicin'i süste-/infusioonilahuse pulbri toimeaine on daptomütsiin. Daptomütsiin on antibakteriaalne aine, mis suudab peatada teatud tüüpi bakterite kasvu. Cubicin'i kasutatakse täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (vanuses 1 kuni 17 aastat) naha või naha all olevate kudede nakkuste raviks. Seda kasutatakse ka vereinfektsioonide raviks, kui need on seotud nahainfektsiooniga.

Cubicin'i kasutatakse täiskasvanutel ka teatud tüüpi bakteri, mida nimetatakse *Staphylococcus aureus*'eks, poolt põhjustatud nakkuste raviks kudedes, mis asuvad südame sisemuses (kaasa arvatud südameklapid). Seda kasutatakse ka vereinfektsioonide raviks, kui nende põhjuseks on sama tüüpi bakter ja need on seotud südame infektsiooniga.

Sõltuvalt teil esineva(te) nakkus(t)e tüübist võib teie arst määrata ka teisi antibakteriaalseid aineid sel ajal, kui saate ravi Cubicin'iga.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Cubicin'i

Cubicin'i ei tohi kasutada

Kui olete daptomütsiini või naatriumhüdroksiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui see kehtib teie kohta, siis rääkige sellest arsti või meditsiiniõega. Kui te arvate, et võite olla allergiline, siis pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile manustatakse Cubicin'i, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- Kui teil on või on varem olnud neeruprobleeme. Teie arst võib pidada vajalikuks Cubicin'i annuse muutmist (vt käesoleva infolehe lõik 3).
- Mõnikord võivad Cubicin'i saavatel patsientidel tekkida lihaste hellus või valud või lihasnõrkus (vt käesoleva infolehe lõik 4 lisainformatsiooni). Kui see juhtub, öelge oma arstile. Arst laseb teile teha vereanalüüsi ja ütleb, kas jätkata Cubicin'i kasutamist või mitte. Sümptomid kaovad tavaliselt paari päeva jooksul pärast Cubicin'i kasutamise lõpetamist.
- Kui teil on kunagi pärast daptomütsiini saamist tekkinud raske nahalööve või naha irdumine, villistumine ja/või suu haavandid või tõsised neeruprobleemid.

- Kui olete väga ülekaaluline. Esineb võimalus, et Cubicin'i tase teie veres on kõrgem kui keskmise kehakaaluga inimestel ja võib osutuda vajalikuks tähelepanelik jälgimine kõrvaltoimete suhtes.

Kui ükski nendest kehtib teie kohta, siis öelge seda oma arstile või meditsiiniõele enne, kui teile manustatakse Cubicin'i.

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- Enamiku antibiootikumide, sealhulgas Cubicin'i puhul on esinenud tõsiseid, ägedaid allergilise reaktsiooni juhtumeid. Sümptomiteks võivad olla vilistav hingamine, hingamisraskused, näo, kaela ja kõri turse, lööve ja kublad või palavik.
- Cubicin'i kasutamisel on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest. Nende nahahäirete korral tekkivad sümptomid võivad olla:
 - palaviku teke või halvenemine;
 - punased nahapinnast kõrgemad või vedelikuga täidetud täpid nahal, mis võivad alata kaenla alt või rinnalt või kubemepiirkonnast ja levida laialdaselt üle keha;
 - villid või haavandid suus või suguelunditel.
- Cubicin'i kasutamisel on teatatud tõsisest neeruprobleemist. Sümptomid võivad olla palavik ja lööve.
- Ebaharilik käte või jalgade kirvendus või tuimus, tundlikkuse kadumine või liigutamise raskused. Kui see juhtub, rääkige sellest arstile, kes otsustab ravi jätkamise üle.
- Kõhulahtisus, eriti juhul, kui märkate verd või lima väljaheites, või kui kõhulahtisus muutub tõsiseks või püsivaks.
- Palaviku, köha või hingamisraskuse teke või süvenemine. Need võivad olla harvaesineva, kuid tõsise, eosinofiilseks pneumooniaks nimetatud kopsuhaiguse nähud. Arst kontrollib teie kopsude seisundit ja otsustab, kas jätkate ravi Cubicin'iga või mitte.

Cubicin võib muuta vere hüübivusnäitajate laboratoorseid mõõtetulemusi, st vereanalüüsi vastus võib viidata verehüübivuse langusele olukorras, kus probleemi tegelikult ei eksisteeri. Seetõttu on teie raviarstil oluline teada, kas te tarvitate Cubicin'i. Palun teavitage oma raviarsti juhul, kui tarvitate Cubicin'i.

Arst teeb teile vereanalüüse, et jälgida teie lihaste seisundit enne ravi alustamist ning sageli ka ravi ajal Cubicin'iga.

Lapsed ja noorukid

Cubicin'i ei tohi manustada alla 1-aastastele lastele, sest uuringud loomadel on näidanud, et selles vanuserühmas võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed.

Kasutamine eakatel

Üle 65-aastased inimesed võivad kasutada teiste täiskasvanutega võrdseid annuseid, eeldusel et nende neerud töötavad hästi.

Muud ravimid ja Cubicin

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on, et mainiksite järgnevat:

- ravimid, mida nimetatakse statiinideks või fibraatideks (kolesterooli langetamiseks) või tsüklosporiin (ravimpreparaat, mida kasutatakse organite transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni vältimiseks või teiste seisundite korral, nt reumatoidartriit või atoopiline dermatiit). On võimalik, et lihaseid mõjutavate kõrvaltoimete risk võib olla suurem, kui Cubicin-ravi ajal võetakse mõnda neist ravimitest (ja mõningaid muid ravimeid, mis võivad lihaseid mõjutada). Teie arst võib otsustada teile Cubicin'i mitte anda või katkestada ravi teise ravimiga mõneks ajaks;
- valuvaigistid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks (MSPVA-d) või COX-2 inhibiitoriteks (nt tselekoksiib). Nende puhul võivad neerudes esineda koostoimed Cubicin'iga.

- suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin), mis on verehüübimist vähendavad ravimid. Teie arst võib pidada vajalikuks teie vere hüübimisaegade jälgimist.

Rasedus ja imetamine

Cubicin'i ei manustata tavaliselt rasedatele naistele. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne, kui teile manustatakse seda ravimit, nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge toitke last rinnaga, kui te saate Cubicin'i, sest see võib imenduda teie rinnapiima ja mõjutada last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cubicin'il pole teadaolevaid toimeid auto juhtimise või masinate kasutamise võimele.

Cubicin sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cubicin'i manustatakse

Cubicin'i manustab teile tavaliselt arst või meditsiiniõde.

Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad)

Annus sõltub sellest, palju te kaalute ning millist tüüpi nakkust ravitakse. Tavaline annus täiskasvanutele on 4 mg iga kilogrammi (kg) kehakaalu kohta üks kord päevas nahainfektsioonide puhul või 6 mg iga kg kehakaalu kohta üks kord päevas südameinfektsiooni või naha- või südameinfektsiooniga kaasuva vereinfektsiooni puhul. See annus manustatakse täiskasvanutel otse vereringesse (veeni), kas 30 minutit kestva infusioonina või 2 minutit kestva süstena. Sama annust soovitatakse kasutada üle 65-aastastel inimestel eeldusel, et nende neerud töötavad hästi. Kui teie neerud ei tööta hästi, võite te Cubicin'i saada harvem, näiteks ülepäeviti. Kui te saate dialüüsi ja kui teie järgmine Cubicin'i annus manustatakse dialüüsi päeval, saate te Cubicin'i tavaliselt pärast dialüüsi protseduuri.

Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Lastel ja noorukitel (vanuses 1 kuni 17 aastat) sõltub raviannus patsiendi vanusest ja ravitava infektsiooni tüübist. See annus manustatakse otse vereringesse (veeni) infusioonina, mis kestab ligikaudu 30...60 minutit.

Nahainfektsioonide puhul kestab ravikuur kestab tavaliselt 1...2 nädalat. Vere- või südameinfektsioonide ja nahainfektsioonide puhul otsustab arst, kui kaua teid tuleb ravida.

Põhjalikud juhised kasutamise ja käitlemise kohta on toodud infolehe lõpus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on kirjeldatud järgnevalt:

Tõsised kõrvaltoimed, esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonist (tõsine allergiline reaktsioon, kaasa arvatud anafülaksia ja angioödeem), mis mõnel juhul ilmnes Cubicin'i manustamise ajal. Selline tõsine allergiline reaktsioon vajab kohest arstiabi. Õelge otsekohe oma arstile või meditsiiniõdele, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- valu või raskustunne rindkeres;
- lööve või nõgestõbi;
- turse kurgupiirkonnas;
- kiire või nõrk pulss;
- vilistav hingamine;
- palavik;
- värisemine või külmavärinad;
- kuumahood;
- pearinglus;
- minestamine;
- metallimaitse suus.
- Teavitage viivitamatult oma arsti, kui tunnete selge põhjusteta lihasvalu, hellust või nõrkust. Lihaseprobleemid võivad olla tõsised, sealhulgas lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs), mis võib põhjustada neerukahjustust.

Teised tõsised kõrvaltoimed, millest on teatatud Cubicin'i kasutamisel, on:

- Harv, kuid potentsiaalselt tõsine kopsuhäire, mida nimetatakse eosinofiilseks pneumooniaks, enamasti pärast rohkem kui 2-nädalast ravi. Sümptomid võivad olla hingamisraskus, kõha teke või halvenemine, palaviku teke või halvenemine.
- Tõsised nahahäired. Sümptomid võivad olla:
 - palaviku teke või halvenemine;
 - punased nahapinnast kõrgemad või vedelikuga täidetud täpid nahal, mis võivad alata kaenla alt või rinnalt või kubemepiirkonnast ja levida laialdaselt üle keha;
 - villid või haavad suus või suguelunditel.
- Tõsine neeruprobleem. Sümptomid võivad olla palavik ja nahalööve.

Kui teil tekivad need sümptomid, teatage sellest viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele. Arst teeb teile diagnoosi eesmärgil täiendavaid uuringuid.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kirjeldatud järgmiselt:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda 1 inimesel 10-st)

- seennakkused, näiteks soor;
- kuseteede infektsioon;
- vähenenud vere punaliblede arv (aneemia);
- peapööritus, ärevus, unehäired;
- peavalu;
- palavik, nõrkus (asteenia);
- kõrge või madal vererõhk;
- kõhukinnisus, kõhuvalu;
- kõhulahtisus, halb enesetunne (iiveldus) või oksendamine;
- soolegaasid;
- kõhupuhitus ja kõhu suurenemine;
- nahalööve või sügelus;
- valu, sügelus või punetus infusioonikohas;
- valu kätes või jalgades;
- kõrgem maksaensüümide või kreatiinfosfokinaasi (KFK) tase vereanalüüsides.

Teised kõrvaltoimed, mis võivad Cubicin-ravi järgselt ilmned, on kirjeldatud järgnevalt:

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda 1 inimesel 100-st)

- häired veres (nt trombotsüütideks nimetatavate väikeste vereosakeste arvu suurenemine, mis võib suurendada soodumust verehüüvete tekkimiseks või teatud tüüpi valgete vererakkude taseme tõus);
- söögiisu vähenemine;
- käte või jalgade kirvendustunne või tuimus, maitsetundlikkuse häired;
- värisemine;
- südamerütmi muutused, nahapunetus;
- seedehäired (düspepsia), keelepõletik;

- sügelev lööve nahal;
- lihasvalu, lihaskrambid või -nõrkus, lihaste põletik (müosiit), liigesvalu;
- neeruprobleemid;
- tupe põletik ja ärritus;
- üldine valu või nõrkus, väsimus (kurnatus);
- veresuhkru, seerumi kreatiniini, müoglobiini või laktaasi dehüdrogenaasi (LDH) taseme tõus, pikenenud verehüübimise aeg või soolade tasakaalu muutused vereanalüüsides;
- sügelevad silmad.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda 1 inimesel 1000-st)

- naha ja silmade kollasus;
- pikenenud protrombiini aeg.

Esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Antibakteriaalse raviga seotud jämesoole põletik (koliit), sealhulgas pseudomembranoosne koliit (raskekujuline või püsiv kõhulahtisus, väljaheites sisaldub verd ja/või lima, võib tekkida kõhuvalu või palavik), kergesti tekkivad verevalumid, veritsevad igemed või ninaverejooksud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cubicin'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C).

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cubicin sisaldab

- Toimeaine on daptomütsiin. Üks pulbriga viaal sisaldab 500 mg daptomütsiini.
- Teine koostisosa on naatriumhüdroksiid.

Kuidas Cubicin välja näeb ja pakendi sisu

Cubicin'i süste-/infusioonilahuse pulber on saadaval kahvatukollase kuni helepruuni koogi või pulbrina klaasviaalis. Vedeliku valmistamiseks segatakse seda enne manustamist lahustiga.

Cubicin on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 5 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis! Palun vaadake enne väljakirjutamist ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

500 mg ravimvorm:

Täiskasvanutele manustatakse daptomütsiini 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel või 2 minutit kestva intravenoosse süste teel. Erinevalt täiskasvanutest ei tohi daptomütsiini manustada 2 minutit kestva süstena lastele. 7- kuni 17-aastastele lastele tuleb daptomütsiini manustada 30 minuti jooksul. Alla 7-aastastele lastele, kes saavad 9...12 mg/kg annuseid, tuleb daptomütsiini manustada 60 minuti jooksul. Infusioonilahuse valmistamiseks on vaja läbida allpool kirjeldatud täiendava lahjendamise etapid.

Cubicin'i manustamine 30 või 60 minutit kestva intravenoosse infusioonina

Cubicin'i 50 mg/ml infusiooni kontsentratsioon saavutatakse, lahustades lüofiliseeritud preparaati 10 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Lüofiliseeritud preparaadi lahustumiseks kulub ligikaudu 15 minutit. Täielikult lahustunud preparaat on selge ning võib sisaldada üksikuid väikeseid mulle või vahtu ümber viaali serva.

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse infusiooni teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:
lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel või lahjendamisel tuleb kasutada kogu protsessi vältel aseptilist tehnikat.

Lahustamine:

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Süstlasse tuleb tõmmata 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu toote kastmine vedelikku ja lasta seejärel seista 10 minutit.
3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahus tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahus tuleb seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga (tüüpiline kogus 50 ml).

Lahjendamine:

1. Korralikult lahustunud vedelik (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades uut steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela; selleks pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb tagasi kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist vajaminev kogus lahus.
2. Väljutage süstlast õhk, suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
3. Lisage vajalik annus lahustatud ravimit 50 ml-le 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidile.
4. Lahustatud ja lahjendatud lahus tuleb seejärel infundeerida veeni 30 või 60 minuti jooksul.

Cubicin ei ole füüsikaliselt ega keemiliselt kokkusobiv glükoosi sisaldavate lahustega. Järgmiste ravimite puhul on tõestatud kokkusobivus lisamisel Cubicin'i sisaldavale infusioonilahusele: astreonaam, tseftasidiim, tseftriaksoon, gentamütsiin, flukonasool, levofloksatsiin, dopamiin, hepariin ja lidokaiin.

Kombineeritud säilitamisaeg (viaal ja infusioonikott) temperatuuril 25°C ei tohi ületada 12 tundi (24 tundi külmkapis).

Infusioonikottides oleva lahjendatud lahuse stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C või 24 tunni jooksul säilitamisel külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.

Cubicin'i manustamine 2 minutit kestva intravenoosse süstena (ainult täiskasvanutele)

Cubicin'i lahustamiseks ei tohi kasutada vett. Cubicin'i tohib lahustada ainult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega.

Cubicin'i 50 mg/ml infusiooni kontsentratsioon saavutatakse, lahustades lüofiliseeritud preparaat 10 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses.

Lüofiliseeritud preparaadi lahustumiseks kulub ligikaudu 15 minutit. Täielikult lahustunud preparaat on selge ja võib sisaldada üksikuid väikeseid õhumulle või vahtu ümber viaali serva.

Valmistades Cubicin'i ette intravenoosse süste teel manustamiseks, pidage palun kinni järgmistest juhistest:

lüofiliseeritud Cubicin'i lahustamisel tuleb kasutada kogu protsessi vältel aseptilist tehnikat.

1. Polüpropüleenist eemaldatav kate tuleb eemaldada kummikorgi keskosa nähtavale toomiseks. Kummikorgi pealmine osa puhastada alkoholilapi või muu antiseptilise lahusega ning lasta kuivada. Kummikorki pärast puhastamist mitte puutuda ega lasta kokku puutuda teiste pindadega. Tõmmake süstlasse 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela või nõelavaba seadet; lahus tuleb seejärel aeglaselt süstida läbi kummikorgi keskkoha viaali, suunates nõela viaali seina poole.
2. Viaali tuleb õrnalt keerata, et tagada kogu toote kastmine vedelikku ja lasta seejärel seista 10 minutit.
3. Lõpuks tuleb viaali vastavalt vajadusele paari minuti jooksul selge valmislahuse saamiseks õrnalt pöörata/keerata. Tugevat loksutamist/raputamist tuleb vältida, et ei tekiks vahtu.
4. Valmistatud lahus tuleb tähelepanelikult kontrollida, et ravim oleks lahustunud ja enne kasutamist visuaalselt veenduda, et see ei sisalda osakesi. Cubicin'i valmislahuse värvus varieerub kahvatukollasest helepruunini.
5. Valmistatud lahus (50 mg daptomütsiini/ml) tuleb aeglaselt viaalist välja tõmmata, kasutades steriilset 21G või väiksema diameetriga nõela.
6. Pöörake viaal tagurpidi, et lahus voolaks korgi poole. Kasutades uut süstalt, torgake nõel ümberpööratud viaali. Hoides viaali sellises asendis, viige nõela ots viaalis oleva lahuse põhjaossa ning tõmmake lahus süstlasse. Enne nõela eemaldamist viaalist tõmmake kolb kuni süstla silindri lõpuni, et eemaldada ümberpööratud viaalist kogu lahus.
7. Lahuse veeni süstimiseks vahetage nõel uue vastu.
8. Väljutage süstlast suured õhumullid ja lahuse liig, et saada vajalik annus.
9. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb seejärel süstida aeglaselt veeni 2 minuti jooksul.

Lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist viaalis on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja kuni 48 tunni jooksul säilitamisel külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.

Sellegipoolest, mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud ülalmainitute.

Cubicin'i viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada.