

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Jedna bočica sadrži 350 mg daptomicina.

Nakon rekonstitucije sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), jedan ml sadrži 50 mg daptomicina.

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Jedna bočica sadrži 500 mg daptomicina.

Nakon rekonstitucije s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), jedan ml sadrži 50 mg daptomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Blijedožuti do svijetlosmeđi liofilizirani kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cubicin je indiciran za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

- Odrasli i pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do 17 godina) s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva.
- Odrasli bolesnici s desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus*. Pri donošenju odluke o korištenju daptomicina preporučuje se uzeti u obzir antibakterijsku osjetljivost mikroorganizma, a odluka se mora temeljiti na savjetu stručnjaka. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.
- Odrasli i pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do 17 godina) sa *Staphylococcus aureus* bakterijemijom. U odraslih se primjenjuje kada je bakterijemija udružena s desnostranim infektivnim endokarditisom ili s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva, dok se u pedijatrijskih bolesnika primjenjuje kada je bakterijemija udružena s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva.

Daptomicin djeluje samo na Gram-pozitivne bakterije (vidjeti dio 5.1). Pri miješanim infekcijama kod kojih se sumnja na Gram-negativne i/ili na određene vrste anaerobnih bakterija, uz Cubicin treba primijeniti i drugi odgovarajući antibakterijski lijek (lijekove).

U obzir je potrebno uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika primjenjivana je infuzija daptomicina tijekom najmanje 30 minuta. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s primjenom daptomicina putem injekcije tijekom 2 minute. Ovaj način primjene ispitan je samo u zdravih ispitanika. Međutim, kada se usporedio s istim dozama danim putem intravenske infuzije tijekom 30 minuta, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici i sigurnosnom profilu daptomicina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Doziranje

Odrasli

- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva bez istodobne bakterijemije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus*: 4 mg/kg lijeka Cubicin se primjenjuje jedanput svaka 24 sata tijekom 7-14 dana ili dok infekcija ne prođe (vidjeti dio 5.1).
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva uz istodobnu bakterijemiju izazvanu bakterijom *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg lijeka Cubicin se primjenjuje jedanput svaka 24 sata. Za prilagođavanje doze bolesnicima s oštećenjem bubrega vidjeti niže. Trajanje terapije može biti i dulje od 14 dana, ovisno o procijenjenom riziku od komplikacija u pojedinog bolesnika.
- Dokazani desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus* ili sumnja na njega: 6 mg/kg lijeka Cubicin se primjenjuje jedanput svaka 24 sata. Za prilagođavanje doze bolesnicima s oštećenjem bubrega vidjeti niže. Trajanje terapije treba biti u skladu s dostupnim službenim preporukama.

Cubicin se primjenjuje intravenski u 0,9 % otopini natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6). Cubicin se ne smije primjenjivati češće od jedanput na dan.

Razine kreatin fosfokinaze (CPK) moraju se mjeriti na početku te u redovitim vremenskim razmacima (najmanje svakog tjedna) tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Daptomicin se prvenstveno eliminira bubrežima.

Zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti tablicu i napomene niže), Cubicin se smije primjenjivati u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega bilo kojega stupnja ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) samo kada se smatra da očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik. U svih bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega treba pozorno pratiti odgovor na liječenje, funkciju bubrega i razinu kreatin fosfokinaze (CPK) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Režim doziranja lijeka Cubicin u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Prilagođavanje doze u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, prema indikaciji i klirensu kreatinina

Indikacija za primjenu	Klirens kreatinina	Preporučeno doziranje	Napomene
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) bez istodobne bakterijemije izazvane bakterijom <i>S. aureus</i> (SAB)	≥30 ml/min	4 mg/kg jedanput na dan	Vidjeti dio 5.1
	<30 ml/min	4 mg/kg svakih 48 sati	(1, 2)
Desnostrani infektivni endokarditis ili komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (cSSTI) uz istodobnu bakterijemiju izazvanu bakterijom <i>S. aureus</i> (SAB)	≥30 ml/min	6 mg/kg jedanput na dan	Vidjeti dio 5.1
	<30 ml/min	6 mg/kg svakih 48 sati	(1, 2)
cSSTI = komplicirane infekcije kože i mekih tkiva; SAB = bakterijemija izazvana bakterijom <i>S. aureus</i> (1) Sigurnost i djelotvornost prilagođavanja intervala doziranja nisu procijenjene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, a preporuka se temelji na rezultatima farmakokinetičkih ispitivanja i modela (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). (2) Odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi preporučuje se jednaka prilagodba doze, koja se temelji na farmakokinetičkim podacima u skupine dobrovoljaca i rezultatima farmakokinetičkih modela. Kad je god to moguće, Cubicin treba primjenjivati na sam dan dijalize, nakon završetka postupka dijalize (vidjeti dio 5.2).			

Oštećenje funkcije jetre

Prilikom primjene lijeka Cubicin bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dio 5.2). Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je nužan oprez pri davanju lijeka Cubicin tim bolesnicima.

Stariji bolesnici

Preporučene doze smiju se primjenjivati u starijih bolesnika, osim onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti iznad i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

U nastavku je prikazan preporučeni režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika na temelju dobi i indikacije.

Dobna skupina	Indikacija			
	cSSTI bez SAB-a		cSSTI udružen sa SAB-om	
	Doziranje	Trajanje terapije	Doziranje	Trajanje terapije
12 do 17 godina	5 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta	do 14 dana	7 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta	(1)
7 do 11 godina	7 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta		9 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 30 minuta	
2 do 6 godina	9 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta		12 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta	
1 do < 2 godine	10 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta		12 mg/kg jedanput svaka 24 sata infuzijom u trajanju od 60 minuta	
cSSTI = komplicirane infekcije kože i mekih tkiva; SAB = bakterijemija uzrokovana bakterijom <i>S. aureus</i> ;				
(1) Minimalno trajanje liječenja lijekom Cubicin za SAB u pedijatrijskih bolesnika treba biti sukladno opaženom riziku od komplikacija u pojedinog bolesnika. Možda će biti potrebno liječenje lijekom Cubicin u trajanju duljem od 14 dana u skladu s procijenjenim rizikom od komplikacija za svakog pojedinog bolesnika. U pedijatrijskom SAB ispitivanju, srednja vrijednost trajanja liječenja lijekom Cubicin primjenjenog intravenski, iznosila je 12 dana, s rasponom od 1 do 44 dana. Trajanje terapije treba biti u skladu s dostupnim službenim preporukama.				

Cubicin se primjenjuje intravenskom infuzijom u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6). Cubicin se ne smije primjenjivati češće od jedanput na dan.

Razine kreatin fosfokinaze (CPK) moraju se mjeriti na početku i u redovitim razmacima (barem svakog tjedna) tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijskim bolesnicima mlađima od jedne godine ne smije se davati Cubicin zbog rizika od potencijalnih učinaka na mišićni, neuromišićni i/ili živčani sustav (periferni i/ili središnji) koji su zamijećeni u neonatalne štenadi (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

U odraslih, Cubicin se daje intravenskom infuzijom (vidjeti dio 6.6) koja se primjenjuje u trajanju od 30 minuta ili intravenskom injekcijom (vidjeti dio 6.6) koja se primjenjuje u trajanju od 2 minute.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina, Cubicin se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 6 godina, Cubicin se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 60 minuta (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Ako je žarište infekcije utvrđeno nakon početka terapije lijekom Cubicin, a ne radi se o kompliciranoj infekciji kože i mekih tkiva niti o desnostranom infektivnom endokarditisu, potrebno je razmotriti uvođenje alternativne antibakterijske terapije koja je dokazano djelotvorna u liječenju određene vrste prisutne infekcije (infekcija).

Anafilaksija/reakcije preosjetljivosti

Tijekom primjene lijeka Cubicin prijavljene su anafilaksija/reakcije preosjetljivosti. Ako se pojavi alergijska reakcija na Cubicin, potrebno je prekinuti njegovu primjenu te uvesti odgovarajuću terapiju.

Pneumonija

U kliničkim ispitivanjima je dokazano da Cubicin nije učinkovit u liječenju pneumonije, stoga Cubicin nije indiciran za liječenje pneumonije.

Desnostrani infektivni endokarditis izazvan bakterijom *Staphylococcus aureus*

Klinički podaci o primjeni lijeka Cubicin u liječenju desnostranog infektivnog endokarditisa izazvanog bakterijom *Staphylococcus aureus* ograničeni su na 19 odraslih bolesnika (vidjeti "Klinička djelotvornost u odraslih" u dijelu 5.1). Sigurnost i djelotvornost lijeka Cubicin u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s desnostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu ustanovljene.

Djelotvornost lijeka Cubicin u bolesnika s infekcijama umjetnih zalistaka ili s lijevostranim infektivnim endokarditisom izazvanim bakterijom *Staphylococcus aureus* nije dokazana.

Duboko smještene infekcije

U bolesnika s duboko smještenim infekcijama nužno je bez odlaganja izvršiti potreban kirurški zahvat (npr. debridman, odstranjivanje prostetičkih uređaja, kirurška zamjena zalistaka).

Infekcije izazvane enterokokima

Nema dovoljno podataka koji bi omogućili donošenje bilo kakvih zaključaka o mogućoj kliničkoj djelotvornosti lijeka Cubicin protiv infekcija izazvanih enterokokima, uključujući *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Uz to, doziranje daptomicina koje bi moglo biti odgovarajuće za liječenje enterokoknih infekcija, sa ili bez bakterijemije, nije ustanovljeno. Prijavljeni su neuspjesi s daptomicinom u liječenju enterokoknih infekcija koje su većinom bile praćene bakterijemijom. U nekim je slučajevima neuspješno liječenje bilo povezano s pojavom mikroorganizama smanjene osjetljivosti ili sa evidentnom rezistencijom na daptomicin (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena antimikrobika može pospješiti prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama. Ako se tijekom terapije javi superinfekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*

Tijekom primjene lijeka Cubicin prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile* (vidjeti dio 4.8). Ako se posumnja ili potvrdi proljev uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile*, možda će biti potrebno prekinuti liječenje lijekom Cubicin te uvesti odgovarajuće klinički indicirano liječenje.

Utjecaj lijeka na rezultate laboratorijskih testova

Lažno produljenje protrombinskog vremena (PV) i povećanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR) primijećeni su kada se određeni rekombinantni tromboplastinski reagensi koriste u testu (vidjeti dio 4.5).

Kreatin fosfokinaza i miopatija

Tijekom terapije lijekom Cubicin prijavljeni su porasti razina kreatin fosfokinaze (CPK; MM izoenzim) u plazmi, povezani s bolovima i/ili slabošću mišića, kao i slučajevi miozitisa, mioglobinemije i rabdomiolize (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.3). U kliničkim su ispitivanjima, izraženi porasti CPK u plazmi do >5x gornje granice normale bez mišićnih simptoma, bili češći u bolesnika

liječenih lijekom Cubicin (1,9 %) nego u onih koji su primali lijekove usporedbe (0,5 %). Stoga se preporučuje:

- U svih bolesnika treba određivati CPK u plazmi prije početka terapije i u pravilnim vremenskim razmacima tijekom terapije (najmanje jedanput tjedno).
- U bolesnika s povećanim rizikom od razvoja miopatije CPK treba češće kontrolirati (npr. svaka 2-3 dana tijekom najmanje prva dva tjedna terapije). Među te se bolesnike ubrajaju oni s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min; vidjeti dio 4.2), kao i bolesnici na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD), kao i bolesnici koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da su povezani s miopatijom (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze, fibrati i ciklosporin).
- U bolesnika s početnom vrijednošću CPK 5 puta višom od gornje granice normale ne može se isključiti povećan rizik od daljnjih porasta tijekom terapije daptomicinom. To je potrebno uzeti u obzir pri uvođenju terapije daptomicinom, a ako se daptomicin daje, te bolesnike treba kontrolirati češće od jedanput tjedno.
- Cubicin se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s miopatijom, osim ako se ne smatra da korist za bolesnika nadmašuje rizik.
- Bolesnike treba tijekom terapije redovito provjeravati radi pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju.
- U svakog bolesnika koji razvije neobjašnjivu bol, osjetljivost, slabost ili grčeve mišića, potrebno je kontrolirati razine CPK svaka 2 dana. Cubicin treba ukinuti ako postoje neobjašnjivi mišićni simptomi, a razina CPK poraste više od 5 puta od gornje granice normale.

Periferna neuropatija

Bolesnike koji tijekom terapije lijekom Cubicin razviju znakove ili simptome koji bi mogli predstavljati perifernu neuropatiju treba pregledati te razmotriti ukidanje daptomicina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima mlađim od godine dana ne smije se davati Cubicin zbog rizika od potencijalnih učinaka na mišićni, neuromišićni i/ili živčani sustav (bilo periferni i/ili središnji) koji su bili uočeni u novorođenih pasa (vidjeti dio 5.3).

Eozinofilna pneumonija

Eozinofilna pneumonija je prijavljena u bolesnika koji su dobivali Cubicin (vidjeti dio 4.8). U većini prijavljenih slučajeva povezanih s lijekom Cubicin, bolesnici su razvili vrućicu, dispneju s hipoksičnom respiratornom insuficijencijom te difuzne plućne infiltrate ili organiziranu pneumoniju. Većina slučajeva se pojavila nakon više od 2 tjedna liječenja lijekom Cubicin, a do poboljšanja je došlo nakon prekida liječenja lijekom Cubicin i uvođenja terapije steroidima. Nakon ponovnog uvođenja lijeka prijavljena je ponovna pojava eozinofilne pneumonije. Bolesnicima koji razviju ove znakove i simptome tijekom liječenja lijekom Cubicin treba napraviti hitnu medicinsku obradu uključujući, ukoliko je to potrebno, i bronhoalveolarnu lavažu, kako bi se isključili drugi uzroci (npr. bakterijska infekcija, gljivična infekcija, paraziti, drugi lijekovi). Potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom Cubicin i započeti liječenje sustavnim steroidima kada je prikladno.

Teške kožne nuspojave

Pri primjeni daptomicina prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) te vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćanja sluznica (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znacima i simptomima teških kožnih reakcija te ih je potrebno pomno nadzirati. Pojave li se znaci i simptomi koji upućuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Cubicin te razmotriti zamjensku terapiju. Ako je bolesnik razvio tešku kožnu nuspojavu uz primjenu daptomicina, u tog se bolesnika ni u kojem trenutku ne smije ponovno započeti liječenje daptomicinom.

Tubulointersticijski nefritis

Tubulointersticijski nefritis (engl. *tubulointerstitial nephritis*, TIN) prijavljen je pri primjeni daptomicina nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike kod kojih se tijekom liječenja lijekom Cubicin javi vrućica, osip, eozinofilija i/ili pojavi novo, odnosno pogorša postojeće oštećenje funkcije bubrega, treba podvrgnuti medicinskoj evaluaciji. Ako se sumnja na TIN, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Cubicin te primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili mjere.

Oštećenje funkcije bubrega

Tijekom liječenja lijekom Cubicin prijavljeno je oštećenje funkcije bubrega. Teško oštećenje funkcije bubrega može samo po sebi stvoriti sklonost ka porastima razina daptomicina, čime se može povećati rizik od razvoja miopatije (vidjeti iznad).

Potrebno je prilagoditi interval doziranja lijeka Cubicin u odraslih bolesnika čiji je klirens kreatinina <30 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost prilagođavanja intervala doziranja nisu procjenjivani u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te se preporuke uglavnom temelje na podacima dobivenim farmakokinetičkim modelom. Cubicin se u tih bolesnika smije primjenjivati samo kada se smatra da očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik.

Savjetuje se oprez pri primjeni lijeka Cubicin u bolesnika s već prisutnim oštećenjem funkcije bubrega određenoga stupnja (klirens kreatinina <80 ml/min) prije početka terapije lijekom Cubicin. Savjetuje se redovito praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Osim toga, tijekom istodobne primjene potencijalno nefrotoksičnih lijekova savjetuje se redovito praćenje bubrežne funkcije, bez obzira na prethodnu bubrežnu funkciju bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Režim doziranja lijeka Cubicin u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Pretilost

U pretilih ispitanika s indeksom tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) >40 kg/m² i klirensom kreatinina >70 ml/min, AUC_{0-∞} daptomicina bio je značajno povećan (u prosjeku za 42 % veći) u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika koji nisu bili pretili. Postoje ograničene informacije o sigurnosti i djelotvornosti daptomicina u vrlo pretilih osoba te se stoga preporučuje oprez. Za sada, međutim, nema dokaza da je potrebno smanjenje doze (vidjeti dio 5.2).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Citokrom P450 (CYP450) posreduje malo ili uopće ne posreduje u metabolizmu daptomicina. Nije vjerojatno da će daptomicin inhibirati niti inducirati pretvorbu lijekova koji se metaboliziraju putem sustava P450.

Provedena su ispitivanja interakcije lijeka Cubicin s aztreonamom, tobramicinom, varfarinom i probenecidom. Daptomicin nije utjecao na farmakokinetiku varfarina i probenecida, niti su navedeni lijekovi utjecali na farmakokinetiku daptomicina. Aztreonam nije značajno promijenio farmakokinetiku daptomicina.

Iako su uočene male promjene u farmakokinetici daptomicina i tobramicina tijekom istodobne primjene intravenske infuzije tijekom 30 minuta, pri čemu je Cubicin primijenjen u dozi od 2 mg/kg, te promjene nisu bile statistički značajne. Nisu poznate interakcije daptomicina i tobramicina tijekom primjene lijeka Cubicin u odobreno dozi. Potreban je oprez tijekom istodobne primjene lijeka Cubicin i tobramicina.

Ograničena su iskustva s istodobnom primjenom lijeka Cubicin i varfarina. Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene lijeka Cubicin i drugih antikoagulanasa osim varfarina. U bolesnika koji primaju

Cubicin i varfarin potrebno je pratiti antikoagulantnu aktivnost tijekom prvih nekoliko dana nakon uvođenja terapije lijekom Cubicin.

Postoji ograničeno iskustvo istodobne primjene daptomicina s drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju (npr. inhibitori HMG-CoA reduktaze). Međutim, u odraslih bolesnika koji su uzimali jedan od tih lijekova istodobno s lijekom Cubicin javilo se nekoliko slučajeva izraženih porasta razina CPK i nekoliko slučajeva rhabdomiolize. Preporučuje se da se drugi lijekovi povezani s miopatijom, ako je moguće, privremeno ukinu tijekom liječenja lijekom Cubicin, osim ako koristi od istodobne primjene ne nadmašuju rizik. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, CPK razine treba određivati češće od jedanput tjedno i bolesnike treba pozorno pratiti radi pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji može ukazivati na miopatiju. Vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.3.

Daptomicin se primarno uklanja bubrežnom filtracijom tako da njegove razine u plazmi mogu porasti pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji smanjuju bubrežnu filtraciju (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi i COX-2 inhibitori). Osim toga, pri istodobnoj primjeni postoji i mogućnost farmakodinamičke interakcije zbog dodatnih učinaka na bubrege. Stoga se savjetuje oprez pri istodobnoj primjeni daptomicina s bilo kojim lijekom za koji je poznato da smanjuje bubrežnu filtraciju.

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interferencije između daptomicina i određenih reagensa koji se koriste pri nekim određivanjima protrombinskog vremena/internacionalnog normaliziranog omjera (PV/INR). Ta je interferencija dovela do lažnog produljenja PV i povećanja INR. Ako se u bolesnika koji primaju daptomicin uoče neobjašnjive nenormalnosti PV/INR, potrebno je razmotriti moguću *in vitro* interakciju u laboratorijskoj pretrazi. Mogućnost dobivanja pogrešnih rezultata može se smanjiti tako da se uzorci za određivanje PV ili INR uzmu u vrijeme kada su koncentracije daptomicina u plazmi najniže (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni daptomicina u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Cubicin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije doista nužno, odnosno smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Tijekom ispitivanja pojedinačnog slučaja, Cubicin je primijenjen intravenozno svaki dan tijekom 28 dana u dozi od 500 mg/dan majci koja je dojila, te su 27. dana prikupljeni uzorci izdojenog mlijeka bolesnice tijekom razdoblja od 24 sata. Najviša izmjerena koncentracija daptomicina u majčinom mlijeku iznosila je 0,045 µg/ml, što predstavlja nisku koncentraciju. Stoga, dok se ne bude raspolagalo većim brojem podataka, treba prekinuti dojenje ukoliko se Cubicin primjenjuje u dojlja.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o utjecaju daptomicina na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Na temelju prijavljenih nuspojava, nije vjerojatno da bi Cubicin utjecao na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima Cubicin primao 2011 odraslih ispitanika. U tim ispitivanjima, dnevnu dozu od 4 mg/kg primao je 1221 ispitanik, od toga 1108 bolesnika i 113 zdravih dobrovoljaca; dnevnu dozu od 6 mg/kg primao je 460 ispitanika, od toga 304 bolesnika i 156 zdravih dobrovoljaca. U pedijatrijskim ispitivanjima, od 372 bolesnika koji su primali Cubicin, njih 61 primilo je jednu dozu, a 311 primao je terapijski režim za kompliciranu infekciju kože i mekih tkiva ili bakterijemiju izazvanu bakterijom *S. aureus* (dnevne doze bile su u rasponu od 4 mg/kg do 12 mg/kg). Učestalost prijavljenih nuspojava (za koje je istraživač ocijenio da su možda, vjerojatno ili sigurno povezane s lijekom) bila je slična za Cubicin i lijekove usporedbe.

Najčešće prijavljene nuspojave (česta učestalost ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) su:

Gljivične infekcije, infekcija mokraćnog sustava, infekcija Candidom, anemija, anksioznost, nesanic, omaglica, glavobolja, hipertenzija, hipotenzija, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, flatulencija, napuhnutost i distenzija trbuha, promijenjeni nalazi jetrene funkcije (povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)), osip, pruritus, bolovi u ekstremitetima, povišenje razine kreatin fosfokinaze u serumu (CPK), reakcije na mjestu primjene infuzije, vrućica, astenija.

Manje učestale, ali ozbiljnije nuspojave, uključuju reakcije preosjetljivosti, eozinofilnu pneumoniju (koja se povremeno manifestira kao organizirana pneumonija), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem i rabdomiolizu.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom terapije i u razdoblju praćenja s učestalošću koja je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i sigurnosnih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	<i>Često:</i>	Gljivične infekcije, infekcija mokraćnog sustava, infekcija Candidom
	<i>Manje često:</i>	Fungemija
	<i>Nepoznato*:</i>	Proljev povezan s <i>Clostridioides difficile</i> **
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Često:</i>	Anemija
	<i>Manje često:</i>	Trombocitemija, eozinofilija, povećanje internacionalnog normaliziranog omjera (INR), leukocitoza
	<i>Rijetko:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Produljenje protrombinskog vremena (PV) Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Nepoznato*:</i>	Preosjetljivost**, koja se očitovala kao izolirana spontana sigurnosna izvješća koja su uključivala, ali nisu bila ograničena na angioedem, plućnu eozinofiliju, osjećaj orofaringealnog oticanja, anafilaksija**, reakcije na infuziju, uključujući sljedeće simptome: tahikardiju, piskanje, vrućicu, tresavicu, sistemsku pojavu crvenila uz osjećaj vrućine, vrtoglavicu, sinkopu i metalni okus u ustima

Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Manje često:</i>	Smanjen apetit, hiperglikemija, elektrolitni disbalans
Psihijatrijski poremećaji	<i>Često:</i>	Anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Omaglica, glavobolja Parestezija, poremećaj osjeta okusa, tremor, iritacija oka Periferna neuropatija**
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često:</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>Manje često:</i>	Supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	Hipertenzija, hipotenzija Navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Nepoznato*:</i>	Eozinofilna pneumonija ^{1**} , kašalj
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, flatulencija, napuhnutost i distenzija trbuha Dispepsija, glositis
Poremećaji jetre i žuči	<i>Često:</i> <i>Rijetko:</i>	Promijenjeni nalazi jetrene funkcije ² (povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP)) Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Osip, pruritus Urtikarija Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, vezikulobulozni osip sa ili bez zahvaćanja sluznica (SJS ili TEN)**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Bolovi u ekstremitetima, povišenje razine kreatin fosfokinaze u serumu (CPK) ² Miozitis, povišen mioglobin, slabost mišića, bol u mišićima, artralgiya, povišena razina laktat dehidrogenaze u serumu (LDH), grčevi u mišićima Rabdomioliza ^{3**}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često:</i> <i>Nepoznato*:</i>	Oštećenje funkcije bubrega, uključujući zatajenje bubrega i bubrežnu insuficijenciju, povišena razina kreatinina u serumu Tubulointersticijski nefritis (TIN)**
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Manje često:</i>	Vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često:</i> <i>Manje često:</i>	Reakcije na mjestu primjene infuzije, vrućica, astenija Umor, bolovi

- * Temeljeno na sigurnosnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da se radi o spontano prijavljenim nuspojavama unutar populacije neodređene veličine, nije moguće pouzdano procijeniti učestalost te se ona stoga definira kao nepoznata.
- ** Vidjeti dio 4.4.
- ¹ Iako je točna incidencija eozinofilne pneumonije povezane s daptomicinom nepoznata, do sada je stopa prijavljivanja spontaniziranih izvješća bila vrlo niska (<1/10 000).
- ² U nekim slučajevima miopatije koje su uključivale povišenje CPK i mišićne simptome, bolesnici su također imali i povišene transaminaze. Povišene transaminaze su vjerojatno bile povezane s učinkom na skeletne mišiće. Većina slučajeva u kojima je zabilježeno povišenje transaminaza bilo je između 1. i 3. stupnja toksičnosti te se povišenje enzima povuklo nakon prestanka primjene lijeka.
- ³ U bolesnika kod kojih su bili dostupni klinički podaci za prosudbu, u otprilike 50 % slučajeva rabdomioliza se javila u bolesnika s ranije prisutnim oštećenjem funkcije bubrega, ili u onih koji su istodobno primali lijekove za koje je poznato da izazivaju rabdomiolizu.

Sigurnosni podaci o primjeni daptomicina putem 2-minutne intravenske injekcije su dobiveni iz dva farmakokinetička ispitivanja u zdravih odraslih dobrovoljaca. Temeljeno na rezultatima tih ispitivanja, oba načina primjene daptomicina, 2-minutna intravenska injekcija i 30-minutna intravenska infuzija, imali su sličan sigurnosni profil i profil podnošljivosti. Nije bilo značajne razlike u lokalnoj podnošljivosti niti u prirodi i učestalosti nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuju se potporne mjere. Daptomicin se iz tijela sporo uklanja hemodijalizom (otprilike 15 % primijenjene doze ukloni se tijekom 4 sata) ili peritonejskom dijalizom (otprilike 11 % primijenjene doze ukloni se tijekom 48 sati).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, Ostali antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XX09

Mehanizam djelovanja

Daptomicin je prirodni ciklički lipopeptid koji djeluje samo na Gram-pozitivne bakterije.

Mehanizam djelovanja obuhvaća vezanje (u prisutnosti kalcijevih iona) na bakterijsku membranu stanica i u fazi rasta i u fazi mirovanja, čime uzrokuje depolarizaciju koja vodi k brznoj inhibiciji sinteze proteina, DNK i RNK. Ishod je smrt bakterijske stanice uz zanemarivu lizu stanice.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Daptomicin iskazuje brzu, o koncentraciji ovisnu baktericidnu aktivnost prema Gram-pozitivnim mikroorganizmima *in vitro* te u životinjskim modelima *in vivo*. U životinjskim modelima omjeri AUC/MIK i C_{max}/MIK koreliraju s djelotvornošću i očekivanom smrću bakterija *in vivo* pri jednokratnim dozama koje odgovaraju dozama za odrasle od 4 mg/kg i 6 mg/kg jedanput na dan u ljudi.

Mehanizmi rezistencije

Izolirani su sojevi sa smanjenom osjetljivošću na daptomicin, posebno pri liječenju bolesnika s infekcijama koje je teško liječiti i/ili nakon produljene primjene. Osobito su zabilježeni izvještaji neuspješnog liječenja u bolesnika inficiranih sa *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ili *Enterococcus faecium*, uključujući bolesnike s bakterijemijom, a koji su povezani s naknadnom pojavom mikroorganizama sa smanjenom osjetljivošću ili evidentnom rezistencijom na daptomicin tijekom terapije.

Mehanizam (mehanizmi) rezistencije na daptomicin još nije (nisu) u potpunosti razjašnjen(i).

Granične koncentracije

Granična minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) koju je odredio Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za stafilokoke i streptokoke (osim za *S. pneumoniae*) iznosi ≤ 1 mg/l za osjetljive i >1 mg/l za rezistentne.

Osjetljivost

Prevalencija rezistencije određenih vrsta može se razlikovati zemljopisno i tijekom vremena te je stoga poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri liječenju teških infekcija. Po potrebi, kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je opravdanost primjene lijeka barem u nekim vrstama infekcija upitna, potrebno je zatražiti stručni savjet.

Uobičajeno osjetljive vrste
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulaza-negativni stafilokoki
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoki skupine G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Mikroorganizmi s prirođenom rezistencijom
Gram-negativni mikroorganizmi

* označava vrste za koje se smatra da je aktivnost na njih zadovoljavajuće dokazana kliničkim ispitivanjima.

Klinička djelotvornost u odraslih

U dva klinička ispitivanja kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva u odraslih, 36 % bolesnika liječenih lijekom Cubicin zadovoljilo je mjerila za sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Najčešća vrsta infekcije koja se liječila bila je infekcija rane (38 % bolesnika), dok je 21 % imalo velike apscese. Pri donošenju odluke o primjeni lijeka Cubicin potrebno je uzeti u obzir i ta ograničenja dosad liječene populacije bolesnika.

U randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju na 235 odraslih bolesnika s bakterijemijom izazvanom *Staphylococcus aureus* (odnosno s najmanje jednom pozitivnom kulturom krvi na *Staphylococcus aureus* prije primjene prve doze), 19 od 120 bolesnika liječenih lijekom Cubicin zadovoljilo je mjerila za desnostrani infektivni endokarditis. Od tih 19 bolesnika, 11 je imalo infekciju izazvanu *Staphylococcus aureus* osjetljivim na meticilin, a njih 8 imalo je infekciju izazvanu *Staphylococcus aureus* rezistentnim na meticilin. Stope uspjeha u bolesnika s desnostranim infektivnim endokarditisom prikazane su u tablici niže.

Populacija	Daptomicin n/N (%)	Komparator n/N (%)	Razlike u uspjehu Stope (95 % CI)
Populacija planirana za liječenje (engl. <i>intention to treat</i> , ITT)			
Desnostrani infektivni endokarditis	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
Populacija po protokolu (PP)			
Desnostrani infektivni endokarditis	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Neuspjeh u liječenju zbog ustrajnih i/ili rekurentnih infekcija izazvanih *Staphylococcus aureus* uočen je u 19/120 (15,8 %) bolesnika liječenih lijekovima Cubicin, u 9/53 (16,7 %) bolesnika liječenih vankomicinom i u 2/62 (3,2 %) bolesnika liječenih polusintetskim anti-stafilokoknim penicilinom. Od tih neuspjelih slučajeva, šest bolesnika liječenih lijekovima Cubicin i jedan bolesnik liječen vankomicinom imali su infekcije izazvane *Staphylococcus aureus* kod kojih se tijekom ili nakon terapije povećao MIK za daptomicin (vidjeti "Mehanizmi rezistencije" iznad). Većina bolesnika u kojih je uspjeh izostao zbog ustrajnih ili rekurentnih infekcija izazvanih *Staphylococcus aureus* imala je duboko smještene infekcije te nije bila podvrgnuta potrebnim kirurškim zahvatima.

Klinička djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost daptomicina ocijenjene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina (Ispitivanje DAP-PEDS-07-03) s kompliciranom infekcijom kože i mekog tkiva uzrokovanom Gram pozitivnim patogenima. Bolesnici su bili postupno uključeni u dobro definirane dobne skupine i dobivali o dobi ovisne doze jedanput na dan tijekom do 14 dana, kako slijedi:

- Dobna skupina 1 (n=113): 12 do 17 godina liječeni daptomicinom u dozi od 5 mg/kg ili standardom skrbi (SOC, engl. *standard-of-care*) kao komparatorom;
- Dobna skupina 2 (n=113): 7 do 11 godina liječeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC;
- Dobna skupina 3 (n=125): 2 do 6 godina liječeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Dobna skupina 4 (n=45): 1 do <2 godine liječeni daptomicinom u dozi od 10 mg/kg ili SOC.

Primarni cilj ispitivanja DAP-PEDS-07-03 bio je ocijeniti sigurnost liječenja. Sekundarni ciljevi bili su procjena djelotvornosti doza intravenskog daptomicina koje su ovisile o dobi u usporedbi s liječenjem standardnom skrbi. Ključna mjera djelotvornosti bio je klinički ishod prema definiciji naručitelja ispitivanja kod utvrđivanja izlječenja, koju je definirao medicinski direktor koji nije bio upoznat s pojedinostima. U ispitivanju je liječeno ukupno 389 ispitanika, uključujući 256 ispitanika koji su primali daptomicin i 133 bolesnika koji su primali SOC. U svim populacijama stope kliničkog uspjeha bile su usporedive između skupina liječenih daptomicinom i skupina liječenih SOC-om, što podupire primarnu analizu djelotvornosti u populaciji planiranoj za liječenje.

Sažetak kliničkog ishoda prema definiciji naručitelja ispitivanja kod utvrđivanja izlječenja:

Klinički uspjeh u pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva			
	Daptomicin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% razlike
Populacija planirana za liječenje	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modificirana populacija planirana za liječenje	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klinički ocjenjiva populacija	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiološki ocjenjiva populacija (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Stopa ukupnog terapijskog odgovora bila je slična i za skupine liječene daptomicinom i standardnom skrbi za infekcije uzrokovane MRSA-om, MSSA-om i bakterijom *Streptococcus pyogenes* (vidjeti tablicu u nastavku; mikrobiološki ocjenjiva populacija); stope odgovora bile su >94 % za obje liječene skupine za sve ove česte patogene.

Sažetak ukupnog terapijskog odgovora prema tipu početnog patogena (mikrobiološki ocjenjiva populacija):

Patogen	Ukupna stopa uspjeha ^a u pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva n/N (%)	
	Daptomicin	Komparator
<i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> otporan na meticilin (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Ispitanici koji su postigli klinički uspjeh (Klinički odgovor „Izlječenje“ ili „Poboljšanje“) i mikrobiološki uspjeh (odgovor „Iskorijenjen“ ili „Pretpostavka iskorijenjivanja“ za patogen) klasificirani su kao ukupni terapijski uspjeh.

Sigurnost i djelotvornost daptomicina bile su procijenjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina (ispitivanje DAP-PEDBAC-11-02) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *Staphylococcus aureus*. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u sljedeće dobne skupine i dobivali doze ovisno o dobi jedanput na dan do 42 dana kako slijedi:

- Dobna skupina 1 (n=21): 12 do 17 godina liječeni daptomicinom u dozi od 7 mg/kg ili SOC kao komparatorom;
- Dobna skupina 2 (n=28): 7 do 11 godina liječeni daptomicinom u dozi od 9 mg/kg ili SOC;
- Dobna skupina 3 (n=32): 1 do 6 godina liječeni daptomicinom u dozi od 12 mg/kg ili SOC.

Primarni cilj ispitivanja DAP-PEDBAC-11-02 bio je procijeniti sigurnost intravenske primjene daptomicina naspram SOC antibiotika. Sekundarni ciljevi uključivali su: klinički ishod na temelju kliničkog odgovora prema slijepoj procjeni ocjenjivača (uspjeh [izlječenje, poboljšanje], neuspjeh ili neocjenjivo) prilikom dolaska zbog utvrđivanja izlječenja; i mikrobiološkog odgovora (uspjeh, neuspjeh, neocjenjivo) na temelju procjene zaraznog patogena s početka ispitivanja prilikom utvrđivanja izlječenja.

U ispitivanju je bio liječen ukupno 81 ispitanik, uključujući 55 ispitanika koji su primili daptomicin i 26 ispitanika koji su primili standardnu skrb. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici u dobi od 1 do <2 godine. U svim je populacijama stopa kliničkog uspjeha u skupini liječenoj daptomicinom bila usporediva s onom u skupini liječenoj standardnom skrbi.

Sažeti prikaz kliničkog ishoda prema slijepoj procjeni ocjenitelja pri utvrđivanju izlječenja:

Klinički uspjeh u pedijatrijskih bolesnika s bakterijemijom izazvanom bakterijom <i>S. aureus</i>			
	Daptomicin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% razlike
Modificirana populacija planirana za liječenje (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiološki modificirana populacija planirana za liječenje (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinički ocjenjiva populacija	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiološki ishod kod utvrđivanja izlječenja infekcija uzrokovanih MRSA ili MSSA u skupinama liječenima daptomicinom i standardnom skrbi prikazan je u tablici niže (mMITT populacija).

Patogen	Stopa mikrobiološkog uspjeha u pedijatrijskih bolesnika s bakterijemijom izazvanom bakterijom <i>S. aureus</i> n/N (%)	
	Daptomicin	Komparator
<i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika daptomicina općenito je linearna i neovisna o vremenu pri dozama od 4 do 12 mg/kg koje su primijenjene kao jednokratne dnevne doze putem 30-minutne intravenske infuzije zdravim odraslim dobrovoljcima do 14 dana. Ravnotežne su koncentracije postignute s trećom dnevnom dozom.

Daptomicin primijenjen kao 2-minutna intravenska injekcija također pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi u odobrenom terapijskom rasponu doza od 4 do 6 mg/kg. U zdravih je odraslih ispitanika nakon primjene daptomicina u obliku 30-minutne intravenske infuzije i 2-minutne intravenske injekcije dokazana usporediva izloženost (AUC i C_{max}).

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se daptomicin nakon peroralne primjene ne apsorbira u značajnoj mjeri.

Distribucija

Volumen distribucije daptomicina u ravnotežnom stanju bio je u zdravih odraslih dobrovoljaca otprilike 0,1 l/kg te je bio neovisan o dozi. U štakora su ispitivanja raspodjele u tkiva pokazala da daptomicin samo minimalno prolazi krvno-moždanu barijeru i posteljičnu barijeru nakon jednokratne i višekratnih doza.

Daptomicin se reverzibilno veže na proteine plazme u ljudi, na način neovisan o koncentraciji. U zdravih odraslih dobrovoljaca i u odraslih bolesnika liječenih daptomicinom, uključujući ispitanike s oštećenjem funkcije bubrega, vezanje na proteine iznosilo je u prosjeku oko 90 %.

Biotransformacija

U *in vitro* ispitivanjima daptomicin se nije metabolizirao putem mikrosoma ljudske jetre. *In vitro* ispitivanja na ljudskim hepatocitima pokazala su da daptomicin ne inhibira niti inducira aktivnost sljedećih izoenzima ljudskog sustava citokroma P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Nije vjerojatno da će daptomicin inhibirati ili inducirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem sustava P450.

Nakon infuzije 14C-daptomicina u zdravih odraslih dobrovoljaca, radioaktivnost plazme bila je slična koncentraciji utvrđenoj mikrobiološkom analizom. Neaktivni metaboliti pronađeni su u mokraći, a određeni su razlikom ukupne radioaktivne koncentracije i mikrobiološki aktivne koncentracije. U zasebnom ispitivanju nisu nađeni metaboliti u plazmi, a u mokraći je nađena manja količina triju oksidativnih metabolita te jedan neutvrđeni spoj. Metabolički put nije utvrđen.

Eliminacija

Daptomicin se izlučuje prvenstveno putem bubrega. Istodobna primjena probenecida i daptomicina ne utječe na farmakokinetiku daptomicina u ljudi, što ukazuje da je aktivna tubularna sekrecija daptomicina minimalna, ili je uopće nema.

Nakon intravenske primjene, klirens plazme za daptomicin iznosi otprilike 7 do 9 ml/h/kg, a bubrežni klirens iznosi 4 do 7 ml/h/kg.

U ispitivanju masene bilance pomoću radioaktivno označenog materijala, temeljeno na ukupnoj radioaktivnosti, 78 % primijenjene doze nađeno je u mokraći, dok je otprilike 50 % doze nađeno u

mokraći u obliku nepromijenjenog daptomicina. Oko 5 % primijenjene radioaktivnosti izlučilo se stolicom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nakon jednokratne primjene lijeka Cubicin u dozi od 4 mg/kg intravenski tijekom 30 minuta, prosječni ukupni klirens daptomicina bio je otprilike 35 % manji, a prosječni $AUC_{0-\infty}$ bio je otprilike 58 % veći u starijih ispitanika (≥ 75 godina starosti) u usporedbi sa skupinom mladih zdravih ispitanika (18 do 30 godina starosti). Nije bilo razlika u C_{max} . Uočene razlike su najvjerojatnije posljedica fiziološkog smanjenja bubrežne funkcije u starijoj populaciji.

Prilagođavanje doze samo zbog dobi nije potrebno. Međutim, potrebno je procijeniti funkciju bubrega, i dozu smanjiti ako postoji dokaz o teškom oštećenju funkcije bubrega.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika daptomicina u pedijatrijskih ispitanika bila je procijenjena u 3 farmakokinetička ispitivanja primjene jednokratne doze. Nakon jednokratne doze lijeka Cubicin od 4 mg/kg, ukupni klirens normaliziran prema tjelesnoj težini i poluvijek eliminacije daptomicina u adolescenata (u dobi od 12-17 godina) s Gram-pozitivnom infekcijom bili su slični onima u odraslih. Nakon jednokratne doze lijeka Cubicin od 4 mg/kg, ukupni klirens daptomicina u djece u dobi od 7 do 11 godina s Gram-pozitivnom infekcijom bio je viši nego u adolescenata, dok je poluvijek eliminacije bio kraći. Nakon jednokratne doze lijeka Cubicin od 4, 8 ili 10 mg/kg, ukupni klirens i poluvijek eliminacije daptomicina u djece u dobi od 2 do 6 godina bili su slični pri različitim dozama; ukupni klirens bio je viši, a poluvijek eliminacije kraći nego u adolescenata. Nakon jednokratne doze lijeka Cubicin od 6 mg/kg, klirens i poluvijek eliminacije daptomicina u djece u dobi od 13 do 24 mjeseca bili su slični onima u djece u dobi od 2 do 6 godina koja su primila jednokratnu dozu od 4-10 mg/kg. Rezultati ovih ispitivanja pokazuju da je izloženost (AUC) u pedijatrijskih bolesnika pri svim dozama općenito niža od one u odraslih pri usporedivim dozama.

Pedijatrijski bolesnici s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva

Ispitivanje faze 4 (DAP-PEDS-07-03) provedeno je radi procjene sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do uključivo 17 godina) s kompliciranim infekcijama kože i mekih tkiva uzrokovanim Gram-pozitivnim patogenima. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika u ovom ispitivanju sažeto je prikazana u Tablici 2. Nakon primjene višekratnih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim dobnim skupinama nakon prilagodbe doze na temelju tjelesne težine i dobi. Izloženost u plazmi postignuta uz ove doze bila je sukladna onoj postignutoj u ispitivanju kompliciranih infekcija kože i mekih tkiva u odraslih (nakon doze od 4 mg/kg jedanput na dan u odraslih).

Tablica 2 Srednja vrijednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s kompliciranom infekcijom kože i mekih tkiva u ispitivanju DAP-PEDS-07-03

Raspon dobi	12-17 godina (N=6)	7-11 godina (N=2) ^a	2-6 godina (N=7)	1 do <2 godina (N=30) ^b
Doza trajanje infuzije	5 mg/kg 30 minuta	7 mg/kg 30 minuta	9 mg/kg 60 minuta	10 mg/kg 60 minuta
AUC_{0-24h} ($\mu g \times h/ml$)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} ($\mu g/ml$)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Prividni $t_{1/2}$ (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara procijenjene analizom bez uključivanja odjeljaka.

^aPrijavljene pojedinačne vrijednosti jer su se farmakokinetički uzorci dobili od samo dva bolesnika u ovoj dobnj skupini da bi se omogućila farmakokinetička analiza; AUC, prividni $t_{1/2}$ i CL/wt mogli su se odrediti samo u jednog od ta dva bolesnika.

^bFarmakokinetička analiza provedena na objedinjenom farmakokinetičkom profilu sa srednjim vrijednostima koncentracija u

svih ispitanika u svakoj vremenskoj točki.

Pedijatrijski bolesnici s bakterijemijom izazvanom bakterijom S. aureus

Ispitivanje faze 4 (DAP-PEDBAC-11-02) bilo je provedeno radi procjene sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do uključivo 17 godina) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus*. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika u ovom ispitivanju sažeto je prikazana u Tablici 3. Nakon primjene višestrukih doza, izloženost daptomicinu bila je slična u svim dobnim skupinama nakon prilagodbe doze na temelju tjelesne težine i dobi. Izloženost u plazmi postignuta uz ove doze bila je sukladna onoj postignutoj u ispitivanju bakterijemije izazvane bakterijom *S. aureus* u odraslih bolesnika (nakon doze od 6 mg/kg jedanput na dan u odraslih).

Tablica 3 Srednja vrijednost (standardna devijacija) farmakokinetike daptomicina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s bakterijemijom izazvanom bakterijom *S. aureus* u ispitivanju DAP-PEDBAC-11-02

Raspon dobi	12-17 godina (N=13)	7-11 godina (N=19)	1 do 6 godina (N=19)*
Doza	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Trajanje infuzije	30 minuta	30 minuta	60 minuta
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Prividni t _{1/2} (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara procijenjene pomoću modela s rijetko prikupljenim farmakokinetičkim uzorcima od pojedinih bolesnika u ispitivanju.

* Srednja vrijednost (standardna devijacija) izračunata za bolesnike u dobi od 2 do 6 godina, budući da u ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici u dobi od 1 do <2 godine. Simulacija korištenjem modela populacijske farmakokinetike pokazala je da bi AUC_{ss} (površina ispod krivulje u stanju mirovanja) daptomicina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do <2 godine koji su primali 12 mg/kg na dan bio usporediv s onim primijećenim u odraslih bolesnika koja su primali 6 mg/kg na dan.

Pretilost

U usporedbi s ispitanicima koji nisu bili pretili, sustavna izloženost daptomicinu, mjerena pomoću AUC, bila je za oko 28 % veća u umjereno pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase 25-40 kg/m²) a 42 % veća u ekstremno pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase >40 kg/m²). Međutim, smatra se da samo zbog pretilosti dozu ne treba prilagođavati.

Spol

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici daptomicina s obzirom na spol.

Rasa

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici daptomicina u ispitanika crne rase ili Japanaca u odnosu na ispitanike bijele rase.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene jednokratne intravenske doze daptomicina od 4 mg/kg ili 6 mg/kg tijekom 30 minuta odraslim ispitanicima s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega, ukupni klirens daptomicina (CL) se smanjivao, a sustavna izloženost (AUC) se povećavala kako se pogoršavala bubrežna funkcija (smanjivao klirens kreatinina).

Temeljem farmakokinetičkih podataka i modela, tijekom prvog dana nakon primjene daptomicina u dozi od 6 mg/kg odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi, AUC daptomicina bio je 2 puta veći u usporedbi s odraslim bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom koji su primili istu dozu. Drugog dana, nakon primjene doze od 6 mg/kg odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi, AUC daptomicina bio je približno 1,3 puta veći u odnosu na AUC opažen nakon primjene druge doze od 6 mg/kg odraslim bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Temeljem navedenog preporučuje

se da se odraslim bolesnicima na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi daptomicin primjenjuje jedanput svakih 48 sati u preporučenoj dozi za određenu vrstu infekcije koja se liječi (vidjeti dio 4.2).

Režim doziranja lijeka Cubicin u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljen.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika daptomicina u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B oštećenja funkcije jetre), nakon primjene jednokratne doze od 4 mg/kg, nije se promijenila u usporedbi s onom u zdravih dobrovoljaca istog spola, dobi i tjelesne težine. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu pri primjeni daptomicina. Farmakokinetika daptomicina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena daptomicina bila je povezana s minimalnim do blagim degenerativnim/regenerativnim promjenama u skeletnim mišićima u štakora i psa. Mikroskopske su promjene u skeletnim mišićima bile minimalne (otprilike 0,05 % zahvaćenih miofibrila), a više doze su bile praćene porastima CPK-a. Fibroza ni rabdomioliza nisu uočeni. Ovisno o trajanju ispitivanja, svi učinci na mišiće, uključujući mikroskopske promjene, bili su posve reverzibilni unutar 1-3 mjeseca nakon prekida doziranja. U glatkim mišićima i srčanom mišiću nisu uočene nikakve funkcionalne ni patološke promjene.

Najniža razina pri kojoj se mogu uočiti učinci (engl. *Lowest Observable Effect Level*, LOEL) za miopatiju se u štakora i pasa javila pri razinama izloženosti od 0,8 do 2,3 puta većim od terapijskih razina u ljudi uz 6 mg/kg (30-minutna intravenska infuzija) u bolesnika s urednom funkcijom bubrega. Budući da je farmakokinetika usporediva (vidjeti dio 5.2), sigurnosne granice za oba načina primjene su vrlo slične.

Ispitivanje na psima pokazalo je da se miopatija skeletnih mišića ublažila nakon primjene jedanput na dan, u usporedbi s podijeljenim doziranjem jednake ukupne dnevne doze, što pokazuje da su učinci vezani uz miopatiju u životinja bili prvenstveno povezani s vremenskim razmacima između doza.

Učinci na periferne živce uočeni su pri višim dozama od onih povezanih s učincima na skeletne mišiće u odraslih štakora i pasa te su prvenstveno bili povezani s C_{max} u plazmi. Promjene perifernih živaca bile su obilježene minimalnom do blagom degeneracijom aksona i često su bile praćene funkcionalnim promjenama. I mikroskopski i funkcionalni učinci potpuno su nestali unutar 6 mjeseci nakon prestanka doziranja. Sigurnosne granice s obzirom na učinke na periferne živce u štakora i pasa su 8 puta, odnosno 6 puta veće, temeljeno na usporedbi vrijednosti C_{max} za razinu pri kojoj nema uočljivih učinaka (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL), uz C_{max} dosegnut doziranjem od 6 mg/kg jedanput na dan putem 30-minutne intravenske infuzije u bolesnika s urednom funkcijom bubrega.

Nalazi *in vitro* i nekih *in vivo* ispitivanja kojima se istraživao mehanizam miotoksičnosti daptomicina pokazuju da je cilj toksičnog djelovanja plazmatska membrana diferenciranih mišićnih stanica koje se spontano kontrahiraju. Nije pronađena specifična struktura na površini stanice koja bi bila cilj izravnog djelovanja daptomicina. Također je uočen gubitak/oštećenje mitohondrija, ali uloga i važnost ovog nalaza u sveukupnoj patologiji nisu poznate. Navedeni nalaz nije povezan s učinkom na kontrakciju mišića.

Za razliku od odraslih pasa, čini se da su mladi psi osjetljiviji na pojavu lezija u perifernim živcima, nego na pojavu miopatije skeletnih mišića. U mladima su se pasa lezije na perifernim i spinalnim živcima razvile pri dozama nižim od onih povezanih s toksičnim učincima na skeletne mišiće.

U novorođenih pasa daptomicin je uzrokovao naglašene kliničke znakove trzanja mišića, ukočenosti mišića u udovima i ograničene mogućnosti korištenja udova, što je rezultiralo smanjenjima tjelesne težine i cjelokupnog tjelesnog stanja pri dozama od ≥ 50 mg/kg/dan te je zahtijevalo prijevremeni prekid liječenja u tim doznim skupinama. Pri nižim dozama (25 mg/kg/dan), blagi i reverzibilni

klinički znakovi trzanja mišića i jedan slučaj ukočenosti mišića bili su uočeni bez ikakvih učinaka na tjelesnu težinu. Nije bilo histopatološke korelacije u tkivu perifernog i središnjeg živčanog sustava, ili u skeletnim mišićima, pri bilo kojoj dozi, pa su mehanizam i klinički značaj tih štetnih kliničkih znakova stoga nepoznati.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti nije pokazalo učinke na plodnost, embriofetalni ni postnatalni razvoj. Međutim, daptomicin može proći kroz posteljicu gravidnih ženki štakora (vidjeti dio 5.2). Izlučivanje daptomicina u mlijeko životinja za vrijeme laktacije nije ispitivano.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja karcinogenosti u glodavaca. Daptomicin se nije pokazao mutagenim ni klastogenim pomoću kompleta testova za ispitivanje genotoksičnosti *in vivo* i *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Cubicin nije fizikalno ni kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije: dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C te do 48 sati pri 2 °C – 8 °C. Utvrđena kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskim vrećicama iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata pri 2 °C – 8 °C.

Za 30-minutnu intravensku infuziju, ukupno vrijeme čuvanja (rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici; vidjeti dio 6.6) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 24 sata pri 2 °C – 8 °C).

Za 2-minutnu intravensku injekciju, vrijeme čuvanja rekonstituirane otopine u bočici (vidjeti dio 6.6) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 48 sati pri 2 °C – 8 °C).

Međutim, s mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Lijek ne sadrži konzervanse niti bakteriostatike. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i normalno ne smije biti dulje od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Prozirne staklene bočice (staklo tip I) od 10 ml, za jednokratnu upotrebu, s gumenim čepovima (guma tip I), aluminijskim prstenima i žutim plastičnim “flip-off” kapičama.

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Prozirne staklene bočice (staklo tip I) od 10 ml, za jednokratnu upotrebu, s gumenim čepovima (guma tip I), aluminijskim prstenima i plavim plastičnim "flip-off" kapičama.

Dostupno u pakiranjima s 1 bočicom ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U odraslih se daptomicin može primijeniti intravenski kao infuzija tijekom 30 minuta ili kao injekcija tijekom 2 minute. Daptomicin se ne smije primijeniti kao 2-minutna injekcija pedijatrijskim bolesnicima. Pedijatrijski bolesnici u dobi od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin u infuziji tijekom 30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primijeniti tijekom 60 minuta (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Priprema otopine za infuziju zahtijeva dodatni korak razrjeđivanja, kao što je niže navedeno.

Cubicin za primjenu 30 ili 60-minutnom intravenskom infuzijom

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka Cubicin 350 mg prašak za infuziju sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se otopina u koncentraciji od 50 mg/ml.

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka Cubicin 500 mg prašak za infuziju s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se otopina u koncentraciji od 50 mg/ml.

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku infuziju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstituciju ili razrjeđivanje liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manjeg, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

Za razrjeđivanje:

1. Polako izvučite odgovarajuću rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću nove sterilne igle promjera 21 G ili manjeg tako što ćete preokrenuti bočicu kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći se štrcaljkom, umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla potrebna otopina iz preokrenute bočice.
2. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite potrebnu rekonstituiranu dozu u 50 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku infuziju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstituciju ili razrjeđivanje liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manjeg, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

Za razrjeđivanje:

1. Polako izvucite odgovarajuću rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću nove sterilne igle promjera 21 G ili manjeg tako što ćete preokrenuti bočicu kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći se štrcaljkom, umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla potrebna otopina iz preokrenute bočice.
2. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite potrebnu rekonstituiranu dozu u 50 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskoj otopini koja sadrži Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Cubicin za primjenu 2-minutnom intravenskom injekcijom (samo za odrasle bolesnike)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Cubicin za intravensku injekciju. Cubicin se smije rekonstituirati samo s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %).

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka Cubicin 350 mg prašak za injekciju sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se otopina u koncentraciji od 50 mg/ml.

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka Cubicin 500 mg prašak za injekciju s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se otopina u koncentraciji od 50 mg/ml.

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku injekciju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i

pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manjeg, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.

2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle promjera 21 G ili manjeg.
6. Bočicu treba preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Iglu treba zamijeniti novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina se zatim treba polagano primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku injekciju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstituciju liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manjeg, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle promjera 21 G ili manjeg.
6. Bočicu treba preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Iglu treba zamijeniti novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina se zatim treba polagano primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute, kao što je navedeno u dijelu 4.2.

Bočice lijeka Cubicin su samo za jednokratnu uporabu.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. siječnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studenoga 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 1 BOČICU****KUTIJA ZA 5 BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
daptomicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 350 mg daptomicina.
Jedan ml nakon rekonstitucije sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) sadrži 50 mg daptomicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku radi uputa za rekonstituciju.
Kod primjene u obliku injekcije, rekonstituirati samo s 0,9 % natrijevim kloridom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/328/001	1 bočica
EU/1/05/328/003	5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
daptomicin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Kod primjene injekcijom rekonstituirati samo s 0,9 % natrijevim kloridom.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

350 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 1 BOČICU****KUTIJA ZA 5 BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
daptomicin

2. NAVOĐENJE DLELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 500 mg daptomicina.
Jedan ml nakon rekonstitucije s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) sadrži 50 mg daptomicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku radi uputa za rekonstituciju.
Kod primjene u obliku injekcije, rekonstituirati samo s 0,9 % natrijevim kloridom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/328/002	1 bočica
EU/1/05/328/004	5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju
daptomicin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Kod primjene injekcijom rekonstituirati samo s 0,9 % natrijevim kloridom.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

500 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cubicin 350 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju daptomicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cubicin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Cubicin
3. Kako primjenjivati Cubicin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cubicin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cubicin i za što se koristi

Djelatna tvar u Cubicin prašku za otopinu za injekciju ili infuziju je daptomicin. Daptomicin je antibakterijska tvar koja može zaustaviti rast određenih bakterija. Cubicin se u odraslih osoba te u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) koristi za liječenje infekcija kože i tkiva ispod kože. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi kad su udružene s infekcijom kože.

Cubicin se također koristi u odraslih osoba za liječenje infekcija u tkivima koja oblažu unutrašnjost srca (uključujući srčane zaliske) koje su izazvane vrstom bakterije pod nazivom *Staphylococcus aureus*. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi izazvanih istom vrstom bakterije, kada su udružene s infekcijom srca.

Ovisno o vrsti infekcije (infekcija) koju imate, Vaš liječnik može propisati i druge antibakterijske lijekove dok se liječite lijekom Cubicin.

2. Što morate znati prije nego primite Cubicin

Ne smijete primiti Cubicin

Ako ste alergični na daptomicin ili na natrijev hidroksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se za savjet liječniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Cubicin.

- Ako imate, ili ste ranije imali, probleme s bubrežima. Vaš liječnik će možda morati promijeniti dozu lijeka Cubicin (pogledajte dio 3 ove upute).
- Ponekada se u bolesnika koji primaju Cubicin može javiti osjetljivost ili bol u mišićima ili mišićna slabost (za više podataka pogledajte dio 4 ove upute). Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik će se pobrinuti da obavite krvne pretrage i odrediti trebate li nastaviti primati Cubicin ili ne. Simptomi obično prolaze unutar nekoliko dana nakon prekida primjene lijeka Cubicin.

- Ako ste ikada nakon uzimanja daptomicina razvili teški kožni osip ili guljenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima, ili imali teške probleme s bubrežima.
- Ako ste vrlo pretili. Postoji mogućnost da razine lijeka Cubicin u Vašoj krvi budu više od onih u osoba s prosječnom tjelesnom težinom te će Vas možda trebati pozorno pratiti u slučaju nuspojava.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego što primite Cubicin.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:

- Ozbiljne, akutne alergijske reakcije zabilježene su u bolesnika koji su liječeni gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući i Cubicin. Simptomi mogu uključivati piskanje, otežano disanje, oticanje lica, vrata ili grla, osip i koprivnjaču ili vrućicu.
- Ozbiljni kožni poremećaji prijavljeni su uz primjenu lijeka Cubicin. Simptomi koji se javljaju kod ovih kožnih poremećaja mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrežima, čiji simptomi mogu uključivati vrućicu i osip, prijavljen je uz primjenu lijeka Cubicin.
- Neuobičajeni trnci ili utrnulost ruku ili stopala, gubitak osjeta ili poteškoće pri kretanju. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika, koji će odlučiti trebate li nastaviti terapiju.
- Proljev, posebno ako uočite krv ili sluz, ili ako proljev postane težak ili dugotrajan.
- Ako Vam se pojave vrućica, kašalj ili otežano disanje, ili dođe do pogoršanja navedenih simptoma. Ovo mogu biti znakovi rijetkog, ali ozbiljnog plućnog poremećaja koji se zove eozinofilna upala pluća. Liječnik će Vam pregledati pluća te će odlučiti da li trebate nastaviti liječenje lijekom Cubicin ili ne.

Cubicin može utjecati na laboratorijske pretrage koje određuju kako dobro se Vaša krv zgrušava. Nalazi mogu pokazati da je zgrušavanje krvi slabo, premda, zapravo, nema problema. Stoga je važno da liječnik zna da primite Cubicin. Molimo da obavijestite svog liječnika da se liječite lijekom Cubicin.

Vaš liječnik će prije početka liječenja i često tijekom liječenja lijekom Cubicin zatražiti krvne pretrage za praćenje zdravlja Vaših mišića.

Djeca i adolescenti

Cubicin se ne smije primjenjivati u djece mlađe od jedne godine jer su ispitivanja na životinjama pokazala da u ovoj dobnoj skupini može doći do teških nuspojava.

Primjena u starijih osoba

Osobe starije od 65 godina mogu primiti jednaku dozu kao i druge odrasle osobe, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Drugi lijekovi i Cubicin

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- Lijekove koji se zovu statini ili fibrati (za snižavanje kolesterola) ili ciklosporin (liječnik koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis). Moguće je da rizik od nastanka nuspojava koje pogađaju mišiće bude viši ako se bilo koji od tih lijekova (i neki drugi koji mogu utjecati na mišiće) uzima tijekom liječenja lijekom Cubicin. Vaš liječnik može odlučiti da neko vrijeme ne primite Cubicin, ili na neko vrijeme prekinuti liječenje drugim lijekom.
- Lijekove protiv bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ili COX-2 inhibitori (npr. celekoksib). Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Cubicin na bubrege.

- Oralne antikoagulanse (npr. varfarin), to su lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Možda će biti potrebno da liječnik prati Vaše vrijeme zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Cubicin se obično ne daje trudnicama. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako primete Cubicin ne smijete dojit, jer on može ući u majčino mlijeko i utjecati na dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cubicin nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Cubicin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Cubicin

Cubicin će Vam obično davati liječnik ili medicinska sestra.

Odrasli (u dobi od 18 godina i stariji)

Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koja se liječi. Uobičajena doza za odrasle osobe iznosi 4 mg po kilogramu (kg) tjelesne težine jedanput na dan za kožne infekcije, a 6 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan za infekciju srca ili infekciju krvi povezanu s infekcijom kože ili srca. U odraslih bolesnika, ta doza se daje izravno u krvotok (u venu) ili u obliku infuzije koja traje oko 30 minuta ili u obliku injekcije koja traje oko 2 minute. Jednaka se doza preporučuje i osobama starijima od 65 godina, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Ako Vaši bubrezi ne rade dobro, možda ćete Cubicin primati rjeđe, npr. jedanput svaki drugi dan. Ako idete na dijalizu, a sljedeću dozu lijeka Cubicin trebate primiti na dan dijalize, Cubicin ćete obično primiti nakon završetka dijalize.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)

Doza za djecu i adolescente (u dobi od 1 do 17 godina) ovisi o dobi bolesnika i vrsti infekcije zbog koje se liječi. Ova doza se daje izravno u krvotok (u venu) u obliku infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta.

Liječenje obično traje 1 do 2 tjedna za infekcije kože. Za infekcije krvi ili srca te za infekcije kože Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo se trebate liječiti.

Detaljne upute za uporabu i rukovanje nalaze se na kraju ove upute.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže su navedene najozbiljnije nuspojave:

Ozbiljne nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Zabilježena je reakcija preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija, uključujući anafilaksiju i angioedem) u nekim slučajevima tijekom primjene lijeka Cubicin. Ova ozbiljna alergijska reakcija zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako osjetite bilo koji od sljedećih simptoma:
 - bol ili stezanje u prsnom košu,
 - osip ili koprivnjaču,
 - oticanje oko grla,
 - ubrzan ili slab puls,
 - piskanje,
 - vrućicu,
 - groznicu ili drhtavicu,
 - navale vrućine,
 - omaglicu,
 - nesvjesticu,
 - metalni okus u ustima.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima. Problemi s mišićima mogu biti ozbiljni, uključujući raspadanje mišića (rabdomioliza), što može dovesti do oštećenja bubrega.

Ostale ozbiljne nuspojave prijavljene uz primjenu lijeka Cubicin su:

- Rijedak, ali potencijalno ozbiljan plućni poremećaj koji se naziva eozinofilna upala pluća, do koje najčešće dolazi nakon više od 2 tjedna liječenja. Simptomi mogu uključivati otežano disanje, pojavu ili pogoršanje kašlja te pojavu ili pogoršanje vrućice.
- Ozbiljni kožni poremećaji. Simptomi mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrezima. Simptomi mogu uključivati vrućicu i osip.

Ako Vam se pojave ovi simptomi, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vaš će liječnik napraviti dodatne testove kako bi postavio dijagnozu.

Niže su navedene najčešće prijavljene nuspojave:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gljivične infekcije, npr. infekcija kandidom,
- infekcija mokraćnog sustava,
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija),
- omaglica, tjeskoba, otežano spavanje,
- glavobolja,
- vrućica, slabost (astenija),
- povišen ili snižen krvni tlak,
- zatvor, bol u trbuhu,
- proljev, mučnina ili povraćanje,
- vjetrovi,
- otečenost ili nadutost trbuha,
- kožni osip ili svrbež,
- bol, svrbež ili crvenilo na mjestu infuzije,
- bolovi u rukama ili nogama,

- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze (CPK).

Niže su navedene druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Cubicin:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- poremećaji krvi (npr. povećan broj sitnih krvnih pločica zvanih trombociti zbog čega se može povećati sklonost prema zgrušavanju krvi, ili povišene razine nekih vrsta bijelih krvnih stanica),
- slabiji apetit,
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala, poremećaj osjeta okusa,
- drhtavica,
- promjene srčanog ritma, navale vrućine,
- probavne smetnje (dispepsija), upala jezika,
- osip kože koji svrbi,
- bol u mišićima, grčevi ili slabost mišića, upala mišića (miozitis), bol u zglobovima,
- problemi s bubrezima,
- upala i nadražaj rodnice,
- opća bol ili slabost, umor,
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine šećera u krvi, kreatinina, mioglobina ili laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu, produljeno vrijeme zgrušavanja krvi ili neravnotežu soli,
- svrbež očiju.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- žuta boja kože i očiju,
- produljeno protrombinsko vrijeme.

Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Kolitis povezan s primjenom antibakterijskih lijekova, uključujući pseudomembranozni kolitis (težak ili dugotrajan proljev koji sadrži krv i/ili sluz, povezan s bolovima u trbuhu ili vrućicom), lako stvaranje modrica, krvarenje desni ili krvarenje iz nosa.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cubicin

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cubicin sadrži

- Djelatna tvar je daptomicin. Jedna bočica s praškom sadrži 350 mg daptomicina.
- Drugi sastojak je natrijev hidroksid.

Kako Cubicin izgleda i sadržaj pakiranja

Cubicin prašak za otopinu za injekciju ili infuziju dostupan je kao blijedožuti do svijetlosmeđi kolačić ili prašak u staklenoj bočici. Prije primjene miješa se s otapalom da se dobije otopina.

Cubicin je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije propisivanja pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.

Upute za uporabu i rukovanje

Pakiranje od 350 mg:

U odraslih se daptomicin može primijeniti intravenski kao infuzija tijekom 30 minuta ili kao injekcija tijekom 2 minute. Za razliku od odraslih, daptomicin se ne smije primijeniti kao 2-minutna injekcija pedijatrijskim bolesnicima. Pedijatrijski bolesnici u dobi od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin u infuziji tijekom 30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primijeniti tijekom 60 minuta. Priprema otopine za infuziju zahtijeva dodatni korak razrjeđivanja, kao što je niže navedeno.

Cubicin za primjenu kao intravenska infuzija tijekom 30 ili 60 minuta

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se Cubicin za infuziju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku infuziju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstrukciju ili razrjeđivanje liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

Za razrjeđivanje:

1. Polako izvucite odgovarajuću rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću nove sterilne igle promjera 21 G ili manjeg tako što ćete bočicu preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći se štrcaljkom, umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla potrebna otopina iz preokrenute bočice.
2. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite potrebnu rekonstituiranu dozu u 50 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta.

Cubicin nije fizikalno ni kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskoj otopini koja sadrži Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Ukupno vrijeme čuvanja (rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 24 sata u hladnjaku).

Utvrđena stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata ako se čuva u hladnjaku pri 2 °C – 8 °C.

Cubicin za primjenu 2-minutnom intravenskom injekcijom (samo odrasli bolesnici)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Cubicin za intravensku injekciju. Cubicin se smije rekonstituirati samo s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %).

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka sa 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se Cubicin za injekciju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku injekciju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstrukciju liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 7 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle promjera 21 G ili manjeg.
6. Bočicu treba preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Iglu treba zamijeniti novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina se zatim treba polagano primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C, te do 48 sati ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Međutim, s mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i normalno ne smije biti dulje od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih gore navedenih.

Bočice lijeka Cubicin su samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek zaostao u bočici treba ukloniti.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cubicin 500 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju daptomicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cubicin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Cubicin
3. Kako primjenjivati Cubicin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cubicin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cubicin i za što se koristi

Djelatna tvar u Cubicin prašku za otopinu za injekciju ili infuziju je daptomicin. Daptomicin je antibakterijska tvar koji može zaustaviti rast određenih bakterija. Cubicin se u odraslih osoba te u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) koristi za liječenje infekcija kože i tkiva ispod kože. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi kad su udružene s infekcijom kože.

Cubicin se također koristi u odraslih osoba za liječenje infekcija u tkivima koja oblažu unutrašnjost srca (uključujući srčane zaliske) koje su izazvane vrstom bakterije pod nazivom *Staphylococcus aureus*. Također se primjenjuje za liječenje infekcija u krvi izazvanih istom vrstom bakterije, kada su udružene s infekcijom srca.

Ovisno o vrsti infekcije (infekcija) koju imate, Vaš liječnik može propisati i druge antibakterijske lijekove dok se liječite lijekom Cubicin.

2. Što morate znati prije nego primite Cubicin

Ne smijete primiti Cubicin

Ako ste alergični na daptomicin ili na natrijev hidroksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se za savjet liječniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Cubicin.

- Ako imate, ili ste ranije imali, probleme s bubrezima. Vaš liječnik će možda morati promijeniti dozu lijeka Cubicin (pogledajte dio 3 ove upute).
- Ponekada se u bolesnika koji primaju Cubicin može javiti osjetljivost ili bol u mišićima ili mišićna slabost (za više podataka pogledajte dio 4 ove upute). Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik će se pobrinuti da obavite krvne pretrage i odrediti trebate li nastaviti primati Cubicin ili ne. Simptomi obično prolaze unutar nekoliko dana nakon prekida primjene lijeka Cubicin.

- Ako ste ikada nakon uzimanja daptomicina razvili teški kožni osip ili guljenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima, ili imali teške probleme s bubrežima.
- Ako ste vrlo pretili. Postoji mogućnost da razine lijeka Cubicin u Vašoj krvi budu više od onih u osoba s prosječnom tjelesnom težinom te će Vas možda trebati pazljivo pratiti u slučaju nuspojava.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego što primite Cubicin.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:

- Ozbiljne, akutne alergijske reakcije zabilježene su u bolesnika koji su liječeni gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući i Cubicin. Simptomi mogu uključivati piskanje, otežano disanje, oticanje lica, vrata ili grla, osip i koprivnjaču ili vrućicu.
- Ozbiljni kožni poremećaji prijavljeni su uz primjenu lijeka Cubicin. Simptomi koji se javljaju kod ovih kožnih poremećaja mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrežima, čiji simptomi mogu uključivati vrućicu i osip, prijavljen je uz primjenu lijeka Cubicin.
- Neuobičajeni trnci ili utrnulost ruku ili stopala, gubitak osjeta ili poteškoće pri kretanju. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika, koji će odlučiti trebate li nastaviti terapiju.
- Proljev, posebno ako uočite krv ili sluz, ili ako proljev postane težak ili dugotrajan.
- Ako Vam se pojave vrućica, kašalj ili otežano disanje, ili dođe do pogoršanja navedenih simptoma. Ovo mogu biti znakovi rijetkog, ali ozbiljnog plućnog poremećaja koji se zove eozinofilna upala pluća. Liječnik će Vam pregledati pluća te će odlučiti da li trebate nastaviti liječenje lijekom Cubicin ili ne.

Cubicin može utjecati na laboratorijske pretrage koje određuju kako dobro se Vaša krv zgrušava. Nalazi mogu pokazati da je zgrušavanje krvi slabo, premda, zapravo, nema problema. Stoga je važno da liječnik zna da primite Cubicin. Molimo da obavijestite svog liječnika da se liječite lijekom Cubicin.

Vaš liječnik će prije početka liječenja i često tijekom liječenja lijekom Cubicin zatražiti krvne pretrage za praćenje zdravlja Vaših mišića.

Djeca i adolescenti

Cubicin se ne smije primjenjivati u djece mlađe od jedne godine jer su ispitivanja na životinjama pokazala da u ovoj dobnoj skupini može doći do teških nuspojava.

Primjena u starijih osoba

Osobe starije od 65 godina mogu primiti jednaku dozu kao i druge odrasle osobe, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Drugi lijekovi i Cubicin

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- Lijekove koji se zovu statini ili fibrati (za snižavanje kolesterola) ili ciklosporin (liječnik koji se koristi u presađivanju radi sprječavanja odbacivanja organa ili za neka druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis). Moguće je da rizik od nastanka nuspojava koje pogađaju mišiće bude viši ako se bilo koji od tih lijekova (i neki drugi koji mogu utjecati na mišiće) uzima tijekom liječenja lijekom Cubicin. Vaš liječnik može odlučiti da neko vrijeme ne primite Cubicin, ili na neko vrijeme prekinuti liječenje drugim lijekom.
- Lijekove protiv bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ili COX-2 inhibitori (npr. celekoksib). Oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Cubicin na bubrege.

- Oralne antikoagulanse (npr. varfarin), to su lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Možda će biti potrebno da liječnik prati Vaše vrijeme zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Cubicin se obično ne daje trudnicama. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako primete Cubicin ne smijete dojit, jer on može ući u majčino mlijeko i utjecati na dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cubicin nema poznatih učinaka na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Cubicin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Cubicin

Cubicin će Vam obično davati liječnik ili medicinska sestra.

Odrasli (u dobi od 18 godina i stariji)

Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koja se liječi. Uobičajena doza za odrasle osobe iznosi 4 mg po kilogramu (kg) tjelesne težine jedanput na dan za kožne infekcije, a 6 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput na dan za infekciju srca ili infekciju krvi povezanu s infekcijom kože ili srca. U odraslih bolesnika, ta doza se daje izravno u krvotok (u venu) ili u obliku infuzije koja traje oko 30 minuta ili u obliku injekcije koja traje oko 2 minute. Jednaka se doza preporučuje i osobama starijima od 65 godina, pod uvjetom da im bubrezi dobro rade.

Ako Vaši bubrezi ne rade dobro, možda ćete Cubicin primati rjeđe, npr. jedanput svaki drugi dan. Ako idete na dijalizu, a sljedeću dozu lijeka Cubicin trebate primiti na dan dijalize, Cubicin ćete obično primiti nakon završetka dijalize.

Djeca i adolescenti (u dobi od 1 do 17 godina)

Doza za djecu i adolescente (u dobi od 1 do 17 godina) ovisi o dobi bolesnika i vrsti infekcije zbog koje se liječi. Ova doza se daje izravno u krvotok (u venu) u obliku infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta.

Liječenje obično traje 1 do 2 tjedna za infekcije kože. Za infekcije krvi ili srca te za infekcije kože Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo se trebate liječiti.

Detaljne upute za uporabu i rukovanje nalaze se na kraju ove upute.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže su navedene najozbiljnije nuspojave:

Ozbiljne nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Zabilježena je reakcija preosjetljivosti (ozbiljna alergijska reakcija, uključujući anafilaksiju i angioedem) u nekim slučajevima tijekom primjene lijeka Cubicin. Ova ozbiljna alergijska reakcija zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Liječniku ili medicinskoj sestri odmah kažite ako osjetite bilo koji od sljedećih simptoma:
 - bol ili stezanje u prsnom košu,
 - osip ili koprivnjaču,
 - oticanje oko grla,
 - ubrzan ili slab puls,
 - piskanje,
 - vrućicu,
 - groznicu ili drhtavicu,
 - navale vrućine,
 - omaglicu,
 - nesvjesticu,
 - metalni okus u ustima.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima. Problemi s mišićima mogu biti ozbiljni, uključujući raspadanje mišića (rabdomioliza), što može dovesti do oštećenja bubrega.

Ostale ozbiljne nuspojave prijavljene uz primjenu lijeka Cubicin su:

- Rijedak, ali potencijalno ozbiljan plućni poremećaj koji se naziva eozinofilna upala pluća, do koje najčešće dolazi nakon više od 2 tjedna liječenja. Simptomi mogu uključivati otežano disanje, pojavu ili pogoršanje kašlja te pojavu ili pogoršanje vrućice.
- Ozbiljni kožni poremećaji. Simptomi mogu uključivati:
 - pojavu ili pogoršanje vrućice,
 - crvene, uzdignute ili tekućinom ispunjene mrlje na koži koje se prvotno mogu pojaviti na području Vaših pazuha, prsa ili prepona te se proširiti na veliki dio Vašeg tijela,
 - mjehuriće ili ranice u Vašim ustima ili na Vašim spolnim organima.
- Ozbiljan problem s bubrezima. Simptomi mogu uključivati vrućicu i osip.

Ako Vam se pojave ovi simptomi, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vaš će liječnik napraviti dodatne testove kako bi postavio dijagnozu.

Niže su navedene najčešće zabilježene nuspojave:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gljivične infekcije, npr. infekcije kandidom,
- infekcija mokraćnog sustava,
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija),
- omaglica, tjeskoba, otežano spavanje,
- glavobolja,
- vrućica, slabost (astenija),
- povišen ili snižen krvni tlak,
- zatvor, bol u trbuhu,
- proljev, mučnina ili povraćanje,
- vjetrovi,
- otečenost ili nadutost trbuha,
- kožni osip ili svrbež,
- bol, svrbež ili crvenilo na mjestu infuzije,
- bolovi u rukama ili nogama,

- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima ili kreatin fosfokinaze (CPK).

Niže su navedene druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Cubicin:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- poremećaji krvi (npr. povećan broj sitnih krvnih pločica zvanih trombociti zbog čega se može povećati sklonost prema zgrušavanju krvi, ili povišene razine nekih vrsta bijelih krvnih stanica),
- slabiji apetit,
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala, poremećaj osjeta okusa,
- drhtavica,
- promjene srčanog ritma, navale vrućine,
- probavne smetnje (dispepsija), upala jezika,
- osip kože koji svrbi,
- bol u mišićima, grčevi ili slabost mišića, upala mišića (miozitis), bol u zglobovima,
- problemi s bubrezima,
- upala i nadražaj rodnice,
- opća bol ili slabost, umor,
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine šećera u krvi, kreatinina, mioglobina ili laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu, produljeno vrijeme zgrušavanja krvi ili neravnotežu soli,
- svrbež očiju.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u 1 na svakih 1000 osoba)

- žuta boja kože i očiju,
- produljeno protrombinsko vrijeme.

Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Kolitis povezan s primjenom antibakterijskih lijekova, uključujući pseudomembranozni kolitis (težak ili dugotrajan proljev koji sadrži krv i/ili sluz, povezan s bolovima u trbuhu ili vrućicom), lako stvaranje modrica, krvarenje desni ili krvarenje iz nosa.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cubicin

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cubicin sadrži

- Djelatna tvar je daptomicin. Jedna bočica s praškom sadrži 500 mg daptomicina.
- Drugi sastojak je natrijev hidroksid.

Kako Cubicin izgleda i sadržaj pakiranja

Cubicin prašak za otopinu za injekciju ili infuziju dostupan je kao blijedožuti do svijetlosmeđi kolačić ili prašak u staklenoj bočici. Prije primjene miješa se s otapalom da se dobije otopina.

Cubicin je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije propisivanja pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.

Upute za uporabu i rukovanje

Pakiranje od 500 mg:

U odraslih se daptomicin može primijeniti intravenski kao infuzija tijekom 30 minuta ili kao injekcija tijekom 2 minute. Za razliku od odraslih, daptomicin se ne smije primijeniti kao 2-minutna injekcija pedijatrijskim bolesnicima. Pedijatrijski bolesnici u dobi od 7 do 17 godina moraju primiti daptomicin u infuziji tijekom 30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina koji primaju dozu od 9-12 mg/kg, daptomicin treba primijeniti tijekom 60 minuta. Priprema otopine za infuziju zahtijeva dodatni korak razrjeđivanja, kao što je niže navedeno.

Cubicin za primjenu kao intravenska infuzija tijekom 30 ili 60 minuta

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se Cubicin za infuziju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku infuziju, molimo da slijedite sljedeće upute:
Za rekonstrukciju ili razrjeđivanje liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

Za rekonstituciju:

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Rekonstituiranu otopinu zatim treba razrijediti natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (uobičajen volumen iznosi 50 ml).

Za razrjeđivanje:

1. Polako izvucite odgovarajuću rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću nove sterilne igle promjera 21 G ili manjeg tako što ćete bočicu preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći se štrcaljkom, umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla potrebna otopina iz preokrenute bočice.
2. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
3. Prenesite potrebnu rekonstituiranu dozu u 50 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirana i razrijeđena otopina se zatim treba primijeniti putem intravenske infuzije tijekom 30 ili 60 minuta.

Cubicin nije fizikalno ni kemijski kompatibilan s otopinama koje sadrže glukozu. Sljedeći lijekovi su se pokazali kompatibilnima kada se dodaju infuzijskoj otopini koja sadrži Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin i lidokain.

Ukupno vrijeme čuvanja (rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici) pri 25 °C ne smije prelaziti 12 sati (ili 24 sata u hladnjaku).

Utvrđena stabilnost razrijeđene otopine u infuzijskoj vrećici iznosi 12 sati pri 25 °C ili 24 sata ako se čuva u hladnjaku pri 2 °C – 8 °C.

Cubicin za primjenu 2-minutnom intravenskom injekcijom (samo odrasli bolesnici)

Voda se ne smije koristiti za rekonstituciju lijeka Cubicin za intravensku injekciju. Cubicin se smije rekonstituirati samo s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %).

Rekonstitucijom liofiliziranog lijeka s 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dobiva se Cubicin za injekciju u koncentraciji od 50 mg/ml.

Liofilizirani lijek se otapa otprilike 15 minuta. Potpuno rekonstituiran lijek će izgledati bistro te može imati nekoliko malenih mjehurića ili pjenu oko ruba bočice.

Za pripremu lijeka Cubicin za intravensku injekciju, molimo da slijedite sljedeće upute:

Za rekonstrukciju liofiliziranog lijeka Cubicin potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku tijekom cijelog postupka.

1. Potrebno je odstraniti polipropilensku „flip-off“ kapicu da se otkrije središnji dio gumenog čepa. Obrišite vrh gumenog čepa alkoholnim tupferom ili drugom antiseptičkom otopinom i pustite da se osuši. Nakon čišćenja ne dirajte gumeni čep i pazite da ne dodiruje bilo koju drugu površinu. U štrcaljku treba povući 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju pomoću sterilne igle za prijenos promjera 21 G ili manje, ili pomoću uređaja bez igle i zatim ju polako ubrizgati kroz središte gumenog čepa u bočicu držeći iglu usmjerenu prema stijenci bočice.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti da se lijek potpuno navlaži i zatim ostaviti stajati 10 minuta.
3. Na kraju bočicu treba nježno vrtjeti/okretati nekoliko minuta, koliko je potrebno da se dobije bistra rekonstituirana otopina. Potrebno je izbjegavati snažno miješanje/potresanje da se spriječi pjenjenje lijeka.
4. Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene pažljivo pregledati da se osigura da je lijek u otopini te vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cubicin kreće se u rasponu od blijedožute do svijetlosmeđe.
5. Polako izvucite rekonstituiranu tekućinu (50 mg daptomicina/ml) iz bočice pomoću sterilne igle promjera 21 G ili manjeg.
6. Bočicu treba preokrenuti kako bi se otopina mogla spustiti do čepa. Koristeći novu štrcaljku umetnuti iglu u preokrenutu bočicu. Držeći bočicu preokrenutu, prilikom izvlačenja otopine u štrcaljku vrh igle treba postaviti pri samom dnu otopine u bočici. Prije izvlačenja igle iz bočice, klip štrcaljke treba povući sve do kraja tijela štrcaljke kako bi se izvukla sva otopina iz preokrenute bočice.
7. Iglu treba zamijeniti novom iglom za intravensku injekciju.
8. Zrak, velike mjehure i sav višak otopine treba izbaciti kako bi se dobila potrebna doza.
9. Rekonstituirana otopina se zatim treba polagano primijeniti putem intravenske injekcije tijekom 2 minute.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene rekonstituirane otopine u bočici iznosi 12 sati pri 25 °C, te do 48 sati ako se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Međutim, s mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja odgovornost je korisnika i normalno ne smije biti dulje od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih gore navedenih.

Bočice lijeka Cubicin su samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek zaostao u bočici treba ukloniti.