

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Hvert hettuglas inniheldur daptomycin 350 mg.

Í hverjum ml eru 50 mg af daptomycini eftir blöndun með 7 ml af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg daptomycin.

Í hverjum ml eru 50 mg af daptomycini eftir blöndun með 10 ml af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Fölgul til ljósbrún frosthurrkuð kaka eða þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cubicin er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

- Flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (á aldrinum 1 árs til 17 ára).
- Hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus* hjá fullorðnum sjúklingum. Mælt er með því að við ákvörðun um að nota daptomycin sé tekið tillit til næmi bakteríunnar fyrir sýklalyfjum og að ákvörðunin byggist á sérfræðiráðleggingum. Sjá kafla 4.4 og 5.1.
- Blóðsýkingu af völdum *Staphylococcus aureus* hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (á aldrinum 1 árs til 17 ára). Notkun hjá fullorðnum við blóðsýkingu skal vera þegar sýkingin tengist hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans eða flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum, en hjá börnum skal notkun við blóðsýkingu vera þegar sýkingin tengist flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum.

Daptomycin er einungis virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum (sjá kafla 5.1). Þegar um er að ræða blandaðar sýkingar þar sem grunur leikur á að Gram-neikvæðar og/eða tiltekna gerðir af loftfælum bakteríum séu til staðar skal gefa Cubicin samhliða viðeigandi sýklalyfi/sýklalyfjum.

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Í klínískum rannsóknum var sjúklingum gefið daptomycin með innrennsli á a.m.k. 30 mínútum. Engin klínísk reynsla er af gjöf daptomycins með inndælingu á 2 mínútum. Þessi aðferð við lyfjagjöf var einungis rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þrátt fyrir það var enginn klínísk mikilvægur munur á lyfjahvörfum og öryggi daptomycins samanborið við sama skammt gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Skammtar

Fullorðnir

- Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum þegar ekki er fyrir hendi samhliða blóðsýking af völdum *Staphylococcus aureus*: Cubicin 4 mg/kg er gefið á 24 klst. fresti í 7-14 daga eða þar til sýkingin hefur hjaðnað (sjá kafla 5.1).
- Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum þegar einnig er fyrir hendi samhliða blóðsýking af völdum *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg er gefið á 24 klst fresti. Sjá skammtabreytingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi hér á eftir. Vera má að meðferðin þurfi að standa lengur en í 14 daga, í samræmi við áætlaða hættu á fylgikvillum hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.
- Staðfest eða ætluð hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg er gefið er á 24 klst. fresti. Sjá skammtabreytingar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi hér á eftir. Lengd meðferðar skal vera í samræmi við gildandi opinberar ráðleggingar.

Cubicin er gefið í bláæð í 0,9% natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.6). Cubicin á ekki að nota oftar en einu sinni á sólarhring.

Mæla verður magn kreatínfosfókínasa í upphafi og með reglulegu millibili (að minnsta kosti vikulega) meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf daptomycins verður aðallega um nýru.

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá töflu og neðanmálsgreinar hér að neðan) skal einungis nota Cubicin hjá fullorðnum sjúklingum með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín.) þegar talið er að klíniskur ávinningur sem vænta megi vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Hafa skal náðið eftirlit með svörum við meðferð, nýrnastarfsemi og magni kreatínfosfókínasa (CK) hjá öllum sjúklingum sem eru með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Skammtar Cubicin hjá börnum með skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið staðfestir.

Skammtaaðlögun hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eftir ábendingu og kreatínínúthreinsun

Ábending	Kreatínínúthreinsun	Ráðlagður skammtur	Athugasemdir
Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum þegar ekki er fyrir hendi blóðsýking af völdum <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/mín.	4 mg/kg einu sinni á sólarhring	Sjá kafla 5.1
	< 30 ml/mín.	4 mg/kg á 48 klst. fresti	(1, 2)
Hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans eða flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum í tengslum við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/mín.	6 mg/kg einu sinni á sólarhring	Sjá kafla 5.1
	< 30 ml/mín.	6 mg/kg á 48 klst. fresti	(1, 2)
(1) Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun þess að aðlaga bil milli skammta í klínískum samanburðarrannsóknnum og byggjast ráðleggingarnar á niðurstöðum úr rannsóknnum á lyfjahvörfum og úr lyfjahvarfalíkani (sjá kafla 4.4 og 5.2). (2) Sama skammtaaðlögun, sem byggist á upplýsingum um lyfjahvörf hjá sjálfboðaliðum, þar með talið niðurstöður úr lyfjahvarfalíkani, er ráðlögð handa sjúklingum sem eru í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD). Ávallt þegar því verður við komið skal gefa Cubicin eftir að skilun er lokið þá daga sem skilun fer fram (sjá kafla 5.2).			

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum þegar Cubicin er gefið sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Því skal gæta varúðar ef Cubicin er gefið slíkum sjúklingum.

Aldraðir sjúklingar

Nota skal ráðlagða skammta handa öldruðum sjúklingum, að undanskildum þeim sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá hér fyrir framan og í kafla 4.4).

Börn (1 árs til 17 ára)

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eftir aldri og ábendingu eru sýndir hér fyrir neðan.

Aldurshópar	Ábending			
	Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum þegar ekki er fyrir hendi blóðsýking af völdum <i>S. aureus</i>		Flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum í tengslum við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i>	
	Skammtaáætlun	Meðferðarlengd	Skammtaáætlun	Meðferðarlengd
12 til 17 ára	5 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 30 mínútum	Allt að 14 sólarhringar	7 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 30 mínútum	(1)
7 til 11 ára	7 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem		9 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem	

	innrennsli á 30 mínútum		innrennsli á 30 mínútum	
2 til 6 ára	9 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum		12 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum	
1 til < 2 ára	10 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum		12 mg/kg einu sinni á 24 klst. fresti sem innrennsli á 60 mínútum	
(1) Lágmarks meðferðarlengd með Cubicin hjá börnum með blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i> á að vera í samræmi við hættuna á fylgikvillum hjá hverjum einstaka sjúklingi. Meðferðarlengd með Cubicin gæti þurft að vera lengri en 14 sólarhringar í samræmi við hættuna á fylgikvillum hjá hverjum einstaka sjúklingi. Í rannsókninni hjá börnum með blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i> var meðallengd meðferðar með Cubicin í bláæð 12 sólarhringar, á bilinu 1 til 44 sólarhringar. Meðferðarlengd skal vera í samræmi við gildandi opinberar ráðleggingar.				

Cubicin er gefið með innrennsli í bláæð í 0,9% natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.6). Cubicin á ekki að gefa oftar en einu sinni á sólarhring.

Mæla verður magn kreatínfosfókínasa í upphafi og með reglulegu millibili (að minnsta kosti vikulega) meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Ekki skal gefa börnum yngri en eins árs Cubicin vegna hættu á hugsanlegum áhrifum á vöðvakerfið, tauga- og vöðvakerfið og/eða taugakerfið (útlæga og/eða miðlæga) sem komu fram hjá nýfæddum hundum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Hjá fullorðnum er Cubicin gefið með innrennsli í bláæð (sjá kafla 6.6) á 30 mínútum eða með inndælingu í bláæð (sjá kafla 6.6) á 2 mínútum.

Hjá börnum á aldrinum 7 til 17 ára er Cubicin gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Hjá börnum á aldrinum 1 árs til 6 ára er Cubicin gefið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur annar sýkingarstaður en flókin sýking í húð og mjúkvefjum eða hjartapelsbólga í hægri helmingi hjartans, eftir að meðferð með Cubicin hefst, skal íhuga að hefja meðferð með öðru sýklalyfi sem sýnt hefur verið fram á að hafi virkni gegn þeirri tegund sýkingar (sýkinga) sem um er að ræða.

Bráðafnæmis-/ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá bráðafnæmis-/ofnæmisviðbrögðum við Cubicin. Ef ofnæmisviðbrögð við Cubicin koma fram á að hætta notkun og hefja viðeigandi meðferð.

Lungnabólga

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að Cubicin er ekki virkt í meðferð við lungnabólgu. Cubicin er því ekki ráðlagt til meðferðar á lungnabólgu.

Hjartabolsbólga í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*

Klínískar upplýsingar um notkun Cubicin við hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus* takmarkast við 19 fullorðna sjúklinga (sjá „Verkun hjá fullorðnum“ í kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cubicin hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Cubicin hjá sjúklingum með sýkingar í gervihjartalokum eða með hjartabolsbólgu í vinstri helmingi hjartans af völdum *Staphylococcus aureus*.

Djúplægar sýkingar

Sjúklingar með djúplægar sýkingar eiga að gangast undir nauðsynlegar skurðaðgerðir (t.d. sárahreinsun, brotnám gervihluta, hjartalokuskípti) án tafar.

Sýkingar af völdum enterókokka

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til þess að unnt sé að draga ályktanir um hugsanlega klíníska verkun Cubicin gegn sýkingum af völdum enterókokka, þar með talið *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. Ennfremur hafa skammtar daptomycins sem gætu hentað til meðferðar við enterókokkasýkingum, með eða án blóðsýkingar ekki verið ákvarðaðir. Greint hefur verið frá meðferðum með daptomycini sem ekki báru árangur, gegn enterókokkasýkingum, sem í flestum tilvikum fylgdi blóðsýking. Í sumum tilvikum varð meðferðarrestur í tengslum við tilkomu örvera, með minnkað næmi eða algjört ónæmi fyrir daptomycini (sjá kafla 5.1).

Ónæmar örverur

Notkun sýklalyfja getur stuðlað að ofvexti örvera sem ekki eru næmar fyrir lyfinu. Ef ofaná sýking á sér stað meðan á meðferð stendur skal grípa til viðeigandi ráðstafana.

Niðurgangur tengdur *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi tengdum *Clostridioides difficile* við notkun Cubicin (sjá kafla 4.8). Ef grunur er um eða staðfest er að um niðurgang tengdan *Clostridioides difficile* er að ræða getur þurft að hætta notkun Cubicin og hefja viðeigandi meðferð.

Milliverkanir við lyf/rannsóknastofupróf

Fölsk lenging á prótombíntíma (PT) og hækkun á INR-hlutfalli (International Normalised Ratio) hafa komið fram þegar ákveðin raðbrigða trombóplastín prófefni eru notuð í prófunum (sjá kafla 4.5).

Kreatínfosfókínasi og vöðvakvilli

Greint hefur verið frá aukinni plasmabéttni kreatínfosfókínasa (CK; MM-ísóensím) ásamt meðfylgjandi vöðvaverkjum og/eða vöðvamáttleysi og tilvikum um vöðvabólgu, vöðvarauðadreyra og rákvöðvalýsu meðan á meðferð með Cubicin stendur (sjá kafla 4.5, 4.8 og 5.3). Í klínískum rannsóknum var umtalsverð aukning á CK í plasma upp í > 5x eðlileg efri mörk (ULN) án vöðva-einkenna algengari hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Cubicin (1,9%) en hjá þeim sem fengu samanburðarlyf (0,5%). Því er mælt með eftirfarandi:

- Mæla skal CK í plasma í upphafi og síðan með reglulegu millibili (að minnsta kosti einu sinni í viku) meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum.
- Mæla skal CK oft (t.d. á 2-3 daga fresti, að minnsta kosti fyrstu tvær vikur meðferðar) hjá sjúklingum sem eru í meiri hættu á að fá vöðvakvilla. Til dæmis sjúklingar með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín; sjá kafla 4.2), þar með talið þeir sem eru í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD) og sjúklingar sem nota önnur lyf sem þekkt er að geta valdið vöðvakvilla (t.d. HMG-CoA redúktasahemlar, fibröt og ciclosporin).
- Ekki er unnt að útiloka að sjúklingar sem í upphafi eru með hærri CK-gildi en fimmföld eðlileg efri mörk (ULN) geti verið í aukinni hættu á að verða fyrir frekari hækkun meðan á meðferð með daptomycini stendur. Þetta skal haft í huga þegar meðferð með daptomycini er hafin og ef daptomycin er gefið skal fylgjast oft en einu sinni í viku með þeim sjúklingum sem hér um ræðir.
- Ekki skal nota Cubicin hjá sjúklingum sem nota önnur lyf sem valdið geta vöðvakvilla nema talið sé að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan.
- Reglulega skal endurmeta sjúklinga meðan á meðferð stendur, með tilliti til einkenna sem gætu verið vísbending um vöðvakvilla.

- Fylgjast skal með CK gildum á tveggja daga fresti hjá öllum sjúklingum sem fá óútskýrða vöðvaverki, vöðvaeymsli, vöðvamáttleysi eða sinadrátt. Hætta skal gjöf Cubicin komi fram óútskýrð vöðvaeinkenni og CK þéttni verður hærri en fimmföld eðlileg efri mörk (ULN).

Úttaugakvilli

Rannsaka skal sjúklinga sem fá einkenni sem gætu gefið til kynna úttaugakvilla meðan á meðferð með Cubicin stendur og íhuga skal að hætta gjöf daptomycins (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Börn

Ekki skal gefa börnum yngri en eins árs Cubicin vegna hættu á hugsanlegum áhrifum á vöðvakerfið, tauga- og vöðvakerfið og/eða taugakerfið (útlæga og/eða miðlæga) sem komu fram hjá nýfæddum hundum (sjá kafla 5.3).

Rauðkyrningalungnabólga (eosinophilic pneumonia)

Greint hefur verið frá rauðkyrningalungnabólgu hjá sjúklingum á meðferð með Cubicin (sjá kafla 4.8). Í flestum þeim tilvikum sem greint hefur verið frá og tengdust Cubicin, fengu sjúklingar hita, mæði ásamt súrefnisskorti vegna öndunarbilunar og útbreiddar íferðir í lungum eða trefjunarlungnabólgu. Meirihluti tilvika kom fram eftir meira en 2 vikna meðferð með Cubicin og gekk til baka þegar meðferð með Cubicin var hætt og sterameðferð hafin. Greint hefur verið frá endurkomu rauðkyrningalungnabólgu þegar meðferð með lyfinu var hafin að nýju. Sjúklingar sem fá þessi einkenni á meðan þeir eru á meðferð með Cubicin eiga að undirgangast lækni skoðun án tafar, þar með talið, ef við á, berkjuskol til að útiloka aðrar orsakir (t.d. bakteríusýkingu, sveppasýkingu, sníkjudýr, önnur lyf). Hætta skal meðferð með Cubicin tafarlaust og hefja altæka sterameðferð ef við á.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) með daptomycini, þar með talin lyfjaviðbrögð með rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS) og vessabóluútbrot með eða án áhrifa á slímu (Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða húðþekjudrepslos (TEN)) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni alvarlegra aukaverkana í húð og fylgjast náið með þeim. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara aukaverkana koma fram skal tafarlaust hætta notkun Cubicin og önnur meðferð íhuguð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarlegar aukaverkanir í húð við notkun daptomycins má ekki hefja meðferð með daptomycini hjá þeim sjúklingi nokkru sinni aftur.

Millivefsnýrnápílubólga

Tilkynnt hefur verið um millivefsnýrnápílubólgu (TIN) með daptomycini eftir markaðssetningu. Læknisfræðilegt mat skal gert hjá sjúklingum sem fá hita, útbrot, rauðkyrningager og/eða nýkomna eða versnandi skerðingu á nýrnastarfsemi meðan þeir fá Cubicin. Ef grunur er um TIN skal hætta notkun Cubicin þegar í stað og gripið til viðeigandi meðferðar og/eða aðgerða.

Skert nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi meðan á meðferð með Cubicin stendur. Alvarlega skert nýrnastarfsemi getur sem slík aukið líkurnar á hækkaðri þéttni daptomycins og þannig aukið hættuna á að fram komi vöðvakvillar (sjá hér fyrir framan).

Aðlaga þarf bil milli Cubicin skammta fyrir fullorðna sjúklinga sem eru með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun þeirrar aðlögunar á bili milli skammta í klínískum samanburðarrannsóknum og byggjast ráðleggingarnar aðallega á upplýsingum úr lyfjahvarfalíkani. Einungis skal nota Cubicin handa þeim sjúklingum sem hér um ræðir þegar talið er að væntanlegur klínískur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Gæta skal varúðar þegar Cubicin er notað handa sjúklingum sem þegar eru með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín.) áður en hafin er meðferð með Cubicin. Mælt er með að reglulega sé fylgst með nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Þar að auki er mælt með reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi þegar samhliða eru notuð lyf sem hugsanlega hafa eiturverkanir á nýru, óháð því hver nýrnastarfsemi sjúklingsins var í upphafi (sjá kafla 4.5).

Skammtar Cubicin hjá börnum með skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið staðfestir.

Offita

Hjá offitusjúklingum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) > 40 kg/m² en með kreatínínúthreinsun > 70 ml/mín var AUC_{0-∞} fyrir daptomycin marktækt aukið (að meðaltali 42% hærra) samanborið við sambærilega einstaklinga sem ekki voru of feitir. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun daptomycins hjá þeim sem eiga við mikla offitu að stríða og því er mælt með því að varúðar sé gætt. Hins vegar liggja enn ekki fyrir neinar vísbendingar um að minnka þurfi skammta (sjá kafla 5.2).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Daptomycin umbrotnar lítið eða ekkert fyrir tilstilli cytochróm P450 (CYP450) ensíma. Ólíklegt er að daptomycin muni hamla eða örva umbrot lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 kerfisins.

Rannsóknir á milliverkunum fyrir Cubicin voru framkvæmdar með aztreonami, tobramycin, warfarini og próbenesíði. Daptomycin hafði engin áhrif á lyfjahvörf warfarins eða próbenesíðs né breyttu þessi lyf lyfjahvörfum daptomycins. Lyfjahvörf daptomycins breyttust ekki að ráði af völdum aztreonams.

Þó að smávægilegar breytingar sækjust á lyfjahvörfum daptomycins og tobramycins þegar þau voru gefin samhliða með innrennsli í bláæð á 30 mínútum og notaður 2 mg/kg Cubicin skammtur, voru breytingarnar ekki tölfærðilega marktækar. Milliverkun milli daptomycins og tobramycins við samþykktu skammta af Cubicin er óþekkt. Gæta skal varúðar þegar Cubicin er gefið samhliða tobramycin.

Reynsla af samhliða notkun Cubicin og warfarins er takmörkuð. Rannsóknir á Cubicin með öðrum segavarnarlyfjum en warfarini hafa ekki verið framkvæmdar. Fylgjast skal með segavarnarvirkni hjá sjúklingum sem fá Cubicin og warfarin saman í nokkra daga fyrst eftir að meðferð með Cubicin er hafin.

Takmörkuð reynsla er af samhliða notkun daptomycins og annarra lyfja sem geta framkallað vöðvakvilla (t.d. HMG-CoA redúktasa hemlar). Hins vegar komu fram nokkur tilvik um umtalsvert aukin CK-gildi og rákvöðvalýsu hjá fullorðnum sjúklingum sem notuðu eitthvert slíkt lyf samhliða Cubicin. Mælt er með því, ef unnt er, að hætta tímabundið notkun annarra lyfja sem tengjast vöðvakvilla, meðan á meðferð með Cubicin stendur nema ávinningurinn af samhliða notkun vegi þyngra en áhættan. Ef ekki er unnt að komast hjá samhliða notkun skal mæla CK-gildi oftast en einu sinni í viku og fylgjast náið með sjúklingum hvað varðar einkenni sem gætu gefið vöðvakvilla til kynna. Sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.3.

Úthreinsun daptomycins fer aðallega fram með síun í nýrum og plasmabéttni getur því hækkað við samhliða notkun lyfja sem minnka síun í nýrum (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og COX-2 hemlar). Þar að auki getur komið fram lyfhrifamiliverkun við samhliða gjöf vegna samlegðar-áhrifa á nýru. Því er mælt með að varúðar sé gætt þegar daptomycin er notað samhliða öðru lyfi sem þekkt er að minnkar síun í nýrum.

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum um milliverkun milli daptomycins og tiltekinna prófefna sem notuð eru í sumum prófum á prótombíntíma/INR-hlutfalli (PT/INR). Þessi milliverkun olli því að prótombíntími var falskt lengdur og INR-hlutfallið hækkað. Ef óútskýrð frávik sjást á PT/INR hjá sjúklingum sem fá daptomycin skal íhuga hugsanlega *in vitro* milliverkun við

rannsóknastofuprófið. Lágmarka má hættu á röngum niðurstöðum með því að taka blóðsýni til PT- eða INR mælingar nálægt þeim tíma þegar plasmabættni daptomycins er lægst (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun daptomycins á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Cubicin á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til, þ.e. einungis ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstagjöf

Í tilviksrannsókn með einum sjúklingi var móður með barn á brjósti gefið Cubicin í bláæð einu sinni á sólarhring í 28 sólarhringa í skammtinum 500 mg/sólarhring og sýnum úr brjóstamjólk sjúklingsins safnað á 24 klst. tímabili á degi 27. Hæsta mælda þéttni daptomycins í brjóstamjólkinni var 0,045 mÍkróg/ml sem er lág þéttni. Því á, þar til meiri reynsla liggur fyrir, að stöðva brjóstagjöf þegar Cubicin er gefið konum með barn á brjósti.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif daptomycins á frjósemi. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Miðað við þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá er talið ólíklegt að Cubicin hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í klínískum rannsóknum fengu 2.011 fullorðnir einstaklingar Cubicin. Í þessum rannsóknum fékk 1.221 einstaklingur 4 mg/kg skammt á sólarhring, af þeim voru 1.108 sjúklingar og 113 heilbrigðir sjálfboðaliðar. 460 einstaklingar fengu 6 mg/kg skammt á sólarhring, af þeim voru 304 sjúklingar og 156 heilbrigðir sjálfboðaliðar. Í rannsóknum hjá börnum fengu 372 sjúklingar Cubicin, þar af fékk 61 stakan skammt og 311 fengu skammtaáætlun fyrir flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum eða blóðsýkingu af völdum *S. aureus* (sólarhringsskammtar voru á bilinu 4 mg/kg til 12 mg/kg). Tíðni aukaverkana (þ.e. sem rannsakandinn taldi hugsanlega, líklega eða örugglega tengdar lyfinu) sem greint var frá var sambærileg hjá þeim sem meðhöndlaðir voru með Cubicin og þeim sem fengu samanburðarmeðferð.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá (tíðni algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)) eru: Sveppasýkingar, þvagfærasýkingar, candida sýking, blóðleysi, kvíði, svefnleysi, sundl, höfuðverkur, háþrýstingur, láþrýstingur, verkir í meltingarvegi og kvíð, ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, vindgangur, uppþemba og þaninn kvíður, óeðlileg lifrarpróf (aukinn alanín amínótransferasi (ALT), aspartat amínótransferasi (AST) eða alkalískur fosfatasi (ALP)), útbrot, kláði, verkir í útlimum, aukinn kreatín fosfókínasi í sermi (CK), viðbrögð á innrennslistað, hækkaður líkamshiti, þróttleysi.

Aukaverkanir sem sjaldnar er greint frá, en eru alvarlegri, eru ofnæmisviðbrögð, rauðkyrninga-lungnabólga (sem stöku sinnum lýsir sér sem trefjunarlungnabólga), lyfjaviðbrögð ásamt rauðkyrningageri og altækum (systemic) einkennum (DRESS), ofsabjúgur og rákvöðvalýsa.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð stóð og á eftirfylgnitímabili og eru þær flokkaðar í eftirfarandi tíðniflokka: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir (< 10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og tilkynningar eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Sveppasýkingar, þvagfærasýking, candida sýking Sveppasýkingar í blóði <i>Clostridioides difficile</i> tengdur niðurgangur**
Blóð og eitlar	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Mjög sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Blóðleysi Blóðflagnafjölgun, rauðkyrningager, hækkað INR-hlutfall, hvítfrumnafljölgun Prótrómbíntími (PT) lengdur Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	<i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Ofnæmi** sem einstöku sinnum hefur verið greint frá og lýsir sér sem eftirfarandi, án þess að um tæmandi lista sé að ræða: Ofsabjúgur, rauðkyrningager í lungum, þrotatilfinning í munnkoki, bráðafnæmi **, innrennslistengd viðbrögð m.a. eftirtalin einkenni: Hraðsláttur, önglhjóð frá öndunarfærum, hækkaður líkamshiti, kuldahrollur, hörundsroði (systemic flushing), svimi, yfirlið og málmbragð í munni.
Efnaskipti og næring	<i>Sjaldgæfar:</i>	Lystarleysi, blóðsykurshækkun, ójafnvægi blóðsalta
Geðræn vandamál	<i>Algengar:</i>	Kvíði, svefnleysi
Taugakerfi	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Sundl, höfuðverkur Náladofi, brenglað bragðskyn, skjálfti, erting í auga Úttaugakvilli**
Eyru og völundarhús	<i>Sjaldgæfar:</i>	Svimi
Hjarta	<i>Sjaldgæfar:</i>	Ofansleglahraðsláttur, aukaslög
Æðar	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Háþrýstingur, lághrýstingur Andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Rauðkyrningalungnabólga ^{1**} , hósti
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Verkir í meltingarvegi og kvið, ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, vindgangur, uppþemba og þaninn kviður Meltingartruflun, tungubólga
Lifur og gall	<i>Algengar:</i> <i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Óeðlileg lifrarpróf ² (aukinn alanín amínótransferasi (ALT), aspartat amínótransferasi (AST) eða alkalískur fosfatasi (ALP)) Gula
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Útbrot, kláði Ofsakláði Bráð og útbreidd útþotasótt með graftarbólum (AGEP), lyfjaviðbrögð ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS)**, blöðruútbrot með eða án áhrifa á slímu (SJS eða TEN)**
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Algengar:</i>	Verkir í útlimum, aukinn kreatín fosfókínasi í sermi (CK) ²

	<i>Sjaldgæfar:</i>	Vöðvabólga, aukinn vöðvarauði, vöðvamáttleysi, vöðvaverkir, liðverkir, aukinn mjólkursýrudehýdrógenasi (LDH) í sermi, sínadrátt
	<i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Rákvöðvalýsa ^{3**}
Nýru og þvagfæri	<i>Sjaldgæfar</i>	Skert nýrnastarfsemi, þar með talið nýrnabilun og vanstarfsemi nýrna, aukið kreatínín í sermi
	<i>Tíðni ekki þekkt*:</i>	Millilífesnýrnapiþubólga (TIN)**
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar:</i>	Leggangabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i>	Viðbrögð á innrennslisstað, hækkaður líkamshiti, þróttleysi
	<i>Sjaldgæfar:</i>	Breyta, verkir

* Byggt á tilkynningum eftir markaðssetningu. Vegna þess að þessar aukaverkanir eru tilkynntar af fúsum og frjálsum vilja, frá óþekktum fjölda er ekki mögulegt að meta af öryggi tíðni þeirra og því flokkast þær undir tíðni ekki þekkt.

** Sjá kafla 4.4.

¹ Tíðni þeirra aukaverkanatilkynninga sem borist hafa hingað til er mjög lág (< 1/10.000) en hins vegar ekki er vitað nákvæmlega hver tíðni rauðkyrningalungnabólgu sem tengist meðferð með daptomycini er.

² Í sumum tilvikum vöðvakvilla með hækkuðu CK-gildi og vöðvaeinkennum reyndust sjúklingar einnig vera með hækkun á transaminösum. Líklegt var talið að þessi aukning á transaminösum tengdist áhrifum á beinagrindarvöðva. Í flestum tilvikum var hækkun transaminasa af eiturverkanastigi 1-3.og gekk til baka eftir að meðferð var hætt.

³ Þegar fengist höfðu klínískar upplýsingar um sjúklingana, sem gerðu kleift að leggja mat á viðkomandi tilvik, reyndust u.þ.b. 50% tilvika vera vegna sjúklinga sem voru fyrir með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum sem fengu samhliða önnur lyf sem þekkt er að geta valdið rákvöðvalýsu.

Upplýsingar um öryggi við gjöf daptomycins með inndælingu í bláæð á 2 mínútum eru fengnar úr tveimur lyfjahvarfarannsóknunum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Samkvæmt þessum rannsóknunum var öryggi og þol við báðar aðferðirnar við gjöf daptomycins, inndælingu í bláæð á 2 mínútum og innrennsli í bláæð á 30 mínútum, sambærilegt. Enginn munur sem skipti máli var á staðbundnu þoli eða á eðli og tíðni aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Komi til ofskömmunar er mælt með stuðningsmeðferð. Daptomycin hreinsast hægt úr líkamanum með blóðskilun (u.þ.b. 15% af gefnum skammti hreinsast út á 4 klst.) eða með kviðskilun (u.þ.b. 11% af gefnum skammti hreinsast út á 48 klst.).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteriulyf til altækrar notkunar (systemic use), önnur bakteriulyf, ATC-flokkur: J01XX09.

Verkunarháttur

Daptomycin er náttúrulegt hringtengt lipópeptíð sem er einungis virkt gegn Gram-jákvæðum bakteríum.

Verkunarhátturinn felst í bindingu (þegar til staðar eru kalsíumjónir) við bakteríuhimnur bæði á frumum í vaxtarfasa og kyrrstæðum fasa og af því hlýst afskautun og skjót hömlun á nýmyndun próteina, DNA og RNA. Þetta leiðir til dauða bakteríunnar með óverulegri frumusundrun.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Daptomycin hefur reynst hafa skjóta, þéttiháða bakteríudrepani verkun gegn Gram-jákvæðum örverum *in vitro* og í *in vivo* dýralíkönunum. Í dýralíkönunum er fylgni milli AUC/MIC og C_{max}/MIC og verkunar og áætlaðs bakteríudráps *in vivo* þegar gefnir eru stakir skammtar sem jafngilda skömmtum fyrir fullorðið fólk af stærðargráðunni 4 mg/kg og 6 mg/kg einu sinni á sólarhring.

Orsakir ónæmis

Greint hefur verið frá stofnum með minnkað næmi fyrir daptomycini, sérstaklega meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum með sýkingar sem erfitt er að meðhöndla og/eða eftir langvarandi notkun lyfsins. Sérstaklega hefur verið greint frá meðferðarbresti hjá sjúklingum með sýkingar af völdum *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eða *Enterococcus faecium*, þar með talið sjúklingum með blóðsýkingar í tengslum við tilkomu örvera með minnkað næmi eða algjört ónæmi fyrir daptomycini meðan á meðferð stóð.

Ekki er enn vitað með vissu hvað veldur ónæmi fyrir daptomycini.

Næmismörk

Næmismörk lágmarksheftistyrks (MIC) sem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) hefur ákvarðað fyrir stafýlókokka og streptókokka (að undanskildum *S. pneumoniae*) er: Næmir ≤ 1 mg/l og ónæmir > 1 mg/l.

Næmi

Algengi ónæmis getur verið mismunandi eftir svæðum og tíma hvað varðar tilteknar tegundir og æskilegt er að afla sér staðbundinna upplýsinga um ónæmi, einkum þegar verið er að meðhöndla alvarlegar sýkingar. Eftir því sem nauðsyn krefur er rétt að leita sérfræðiráðgjafar þegar staðbundið algengi ónæmis er svo mikið að draga meg í efa notagildi lyfsins að minnsta kosti við sumum tegundum sýkinga.

Tegundir sem yfirleitt eru næmar
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Kóagúlása-neikvæðir stafýlókokkar
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> undirteg. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptókokkar af flokki G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Örverur með eðlislægt ónæmi
Gram-neikvæðar örverur

* táknar tegundir sem talið er að staðfest hafi verið á fullnægjandi hátt í klínískum rannsóknum að séu næmar fyrir lyfinu.

Verkun hjá fullorðnum

Í tveimur klínískum rannsóknum hjá fullorðnum á flóknum sýkingum í húð og mjúkvefjum uppfylltu 36% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Cubicin skilmerki fyrir almennu bólgusvörunarheilkenni (systemic inflammatory response syndrome - SIRS). Algengasta tegundin af sýkingu sem var meðhöndluð var sárasýking (38% sjúklinga), en 21% voru með meiri háttar ígerðir. Hafa ber í huga þessar takmarkanir sjúklingaþýðisins sem meðhöndlað var þegar tekin er ákvörðun um að nota Cubicin.

Í slembaðri, opinni samanburðarrannsókn hjá 235 fullorðnum sjúklingum með blóðsýkingu af völdum *Staphylococcus aureus* (þ.e. að minnsta kosti ein jákvæð *Staphylococcus aureus* blóðræktun áður en

fyrsti skammturinn er gefinn) reyndust 19 af 120 sjúklingum sem fengu meðferð með Cubicin, uppfylla viðmiðin varðandi hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans. Af þessum 19 sjúklingum voru 11 sýktir af meticillin næmum *Staphylococcus aureus* og 8 með meticillin ónæmum *Staphylococcus aureus*. Hlutfall árangurs hjá sjúklingum með hjartabolsbólgu í hægri helmingi hjartans er sýnt í töflunni hér að neðan.

Þýði	Daptomycin	Samanburðarlyf	Munur á árangri
	n/N (%)	n/N (%)	Hlutfall (95% CI)
Allt þýðið (ITT [intention to treat] population)			
Hjartabolsbólga í hægri helmingi hjartans	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
Þýði skv. rannsóknaráætlun (PP [per protocol] Population)			
Hjartabolsbólga í hægri helmingi hjartans	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Meðferðarrestur vegna viðvarandi eða endurkominnar *Staphylococcus aureus* sýkingar kom fram hjá 19/120 (15,8%) þeirra sem fengu meðferð með Cubicin, 9/53 (16,7%) þeirra sem fengu meðferð með vancomycini og 2/62 (3,2%) þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með hálf-samtengdu penicillini gegn stafýlókókkum. Þar með voru taldir sex sjúklingar sem fengu meðferð með Cubicin og einn sjúklingur sem fékk meðferð með vancomycini, sem voru sýktir af *Staphylococcus aureus* sem þróaði með sér aukinn lágmarksheftistyrk (MIC) fyrir daptomycini meðan á meðferðinni stóð eða í kjölfar hennar (sjá „Orsakir ónæmis“ hér að framan). Flestir sjúklinganna sem urðu fyrir meðferðarrestri vegna viðvarandi eða endurkominnar *Staphylococcus aureus* sýkingar, voru með djúplægar sýkingar og fengu ekki nauðsynlegt inngrip með skurðaðgerð.

Verkun hjá börnum

Lagt var mat á öryggi og verkun daptomycins hjá börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (rannsókn DAP-PEDS-07-03) með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum af völdum Gram-jákvæðra sýkla.

Sjúklingarnir voru skráðir með þrepskiptri aðferð í vel skilgreinda aldurshópa og gefnir skammtar eftir aldri einu sinni á sólarhring í allt að 14 sólarhringa samkvæmt eftirfarandi:

- Aldurshópur 1 (n=113): 12 til 17 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 5 mg/kg eða hefðbundin samanburðarmeðferð (standard-of-care comparator);
- Aldurshópur 2 (n=113): 7 til 11 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 7 mg/kg eða hefðbundin meðferð;
- Aldurshópur 3 (n=125): 2 til 6 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 9 mg/kg eða hefðbundin meðferð;
- Aldurshópur 4 (n=45): 1 til < 2 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 10 mg/kg eða hefðbundin meðferð;

Meginmarkmið rannsóknar DAP-PEDS-07-03 var að meta öryggi meðferðar. Önnur markmið voru m.a. að meta verkun aldursháðra skammta daptomycins til innrennslis samanborið við hefðbundna meðferð. Lykilendapunktur verkunar var klínísk niðurstaða skilgreind af bakhjarli á staðfestingu á árangri meðferðar (test-of-cure), sem var skilgreint af blinduðum rannsóknarlækni (medical director).

Samtals 389 einstaklingar fengu meðferð í rannsókninni, þar með talið 256 einstaklingar sem fengu daptomycin og 133 sem fengu hefðbundna meðferð. Hjá öllum var klínískur ávinningur daptomycins og hefðbundinnar meðferðar sambærilegur, sem styður frumgreiningu á verkun hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (ITT).

Samantekt á klínískri niðurstöðu skilgreindri af bakhjarli, á staðfestingu á árangri meðferðar:

	Klínískur árangur hjá börnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum		% munur
	Daptomycin n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)	
Allt þýðið (intent-to-treat)	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Aðlagð (modified intent-to-treat)	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Sjúklingar sem hægt er að meta klínískt	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Sjúklingar sem hægt er að meta örverufræðilega (microbiologically evaluable (ME))	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Heildarhlutfall meðferðarsvörunar var einnig svipað hjá hópnum sem fékk daptomycin og hópnum sem fékk hefðbundna meðferð við sýkingum af völdum MÓSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (sjá töflu hér fyrir neðan; ME þýði); svörunarhlutfall var > 94% fyrir báða meðferðarhópna fyrir þessa algengu sjúkdómsvalda.

Samantekt á heildarmeðferðarsvörun miðað við tegund sjúkdómsvalds við upphaf (ME þýði):

Sjúkdómsvaldur	Heildar árangurshlutfall^a hjá börnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvæfjum	
	Daptomycin n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)
Methicillin-næmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Methicillin-ónæmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MÓSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Einstaklingar sem náðu klínískum árangri (klíníska svörunin „lækning“ eða „bæting“) og örverufræðilegum árangri (svörun sjúkdómsvalds „uppræting“ eða „ætluð uppræting“) eru skilgreindir sem heildar meðferðarárangur.

Öryggi og verkun daptomycins var metið hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára (rannsókn DAP-PEDBAC-11-02) með blóðsýkingu af völdum *S. aureus*. Sjúklingum var slembiraðað í 2:1 hlutfalli í eftirfarandi aldurshópa og aldurháða skammta einu sinni á sólarhring í allt að 42 sólarhringa á eftirfarandi hátt

- Aldurshópur 1 (n=21): 12 til 17 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 7 mg/kg eða hefðbundin samburðarmeðferð;
- Aldurshópur 2 (n=28): 7 til 11 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 9 mg/kg eða hefðbundin meðferð;
- Aldurshópur 3 (n=32): 1 til 6 ára á meðferð með daptomycini í skammtinum 12 mg/kg eða hefðbundin meðferð;

Aðalmarkmið rannsóknar DPA-PEDBAC-11-02 var að leggja mat á öryggi daptomycins í bláæð samanborið við hefðbundna meðferð með sýklalyfjum. Aukamarkmið voru m.a.: klínískar niðurstöður byggðar á blindu mati rannsóknarlæknis á klínískri svörun (árangur [lækning, bati], brestur eða ekki hægt að meta) við komu við staðfestingu á árangri meðferðar; og örverufræðileg svörun (árangur, brestur eða ekki hægt að meta) byggt á mati á sýkjandi sjúkdómsvaldi í upphafi við staðfestingu á árangri meðferðar.

Samtals 81 einstaklingur fékk meðferð í rannsókninni, þ.m.t. 55 einstaklingar sem fengu daptomycin og 26 einstaklingar sem fengu hefðbundna meðferð. Enginn sjúklingur á aldrinum 1 til <2 ára tók þátt í

rannsókninni. Í öllu þýðinu var hlutfall klínísks árangurs sambærilegur hjá þeim sem fengu daptomycin borið saman við þá sem fengu hefðbundna meðferð.

Samantekt á klínískum niðurstöðum metnum af blinduðum matsaðila við staðfestingu á árangri meðferðar:

	Klínískur árangur við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i> hjá börnum		
	Daptomycin n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)	% munur
Aðlagð þýði (modified intent-to-treat)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Aðlagð þýði sjúklinga sem hægt er að meta örverufræðilega	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Sjúklingar sem hægt er að meta klínískt	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Örverufræðlegar niðurstöður við staðfestingu á árangri meðferðar fyrir hópana sem fengu daptomycin og hefðbundna meðferð við sýkingum vegna methicillin-ónæmra *Staphylococcus aureus* og methicillin-næmra *Staphylococcus aureus* eru sýndar í töflunni hér á eftir (aðlagð þýði sjúklinga sem hægt er að meta örverufræðilega).

Sjúkdómsvaldur	Örverufræðlegur árangur við blóðsýkingu af völdum <i>S. aureus</i> hjá börnum n/N (%)	
	Daptomycin	Samanburðarlyf
Methicillin-næmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Methicillin-ónæmir <i>Staphylococcus aureus</i> (MÓSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf daptomycins eru venjulega línuleg og óháð tíma í 4 til 12 mg/kg skömmtum, þegar það er gefið sem stakur skammtur daglega með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, í allt að 14 daga, hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Jafnvægisþéttni næst fyrir þriðja sólarhringsskammtinn.

Lyfjahlvörf daptomycins, gefið með inndælingu í bláæð á 2 mínútum, voru einnig skammtaháð á viðurkennda skammtabilinu sem er 4 til 6 mg/kg. Sýnt var fram á sambærilega útsetningu (AUC og C_{max}) hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum eftir gjöf daptomycins með innrennsli í bláæð á 30 mínútum og eftir inndælingu í bláæð á 2 mínútum.

Dýrarrannsóknir sýndu að daptomycin frásogast ekki í marktækum mæli eftir inntöku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál daptomycins við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum var u.þ.b. 0,1 l/kg og var óháð skammti. Rannsóknir á dreifingu í vefi hjá rottum leiddu í ljós að daptomycin virðist aðeins komast að litlu leyti yfir blóð-heilaþröskuldinn og fylgjuþröskuldinn, bæði eftir staka og endurtekna skammta.

Daptomycin binst plasmapróteinum manna á afturkræfan hátt og óháð þéttni. Hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með daptomycini var próteinbinding að meðaltali 90%, þ.m.t. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Umbrot

Í rannsóknum *in vitro* hefur daptomycin ekki verið umbrotið fyrir tilstilli lifrarfrymisagna. Rannsóknir *in vitro* með lifarþekjufrumum úr mönnum benda til þess að daptomycin hamli ekki eða örvi virkni

eftirfarandi ísóforma cytokróms P450 hjá mönnum: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Ólíklegt er að daptomycin muni hamla eða örva umbrot lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli P450 kerfisins.

Eftir innrennsli 14C-daptomycins hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, var geislavirkni í plasma svipuð þéttni sem ákvörðuð var í örveruprófunum. Óvirk umbrotsefni fundust í þvagi sem sást með mismun á heildarþéttni geislavirkni og örveruvirkri þéttni. Í annarri rannsókn sáust engin umbrotsefni í plasma og lítið magn þriggja oxunarumbrotsefna og ein óþekkt sameind fannst í þvagi. Umbrotaleið er ekki þekkt.

Brotthvarf

Daptomycin skilst einkum út um nýru. Samhliða notkun próbenesíðs og daptomycins hefur engin áhrif á lyfjahlvörf daptomycins hjá mönnum sem bendir til þess að virk þípluseyting daptomycins sé óveruleg eða engin.

Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun daptomycins úr plasma u.þ.b. 7 til 9 ml/klst./kg og úthreinsun um nýru er 4 til 7 ml/klst./kg.

Í massajafnvægisrannsókn þar sem notað var geislamerkt efni reyndist endurheimt gefins skammts í þvagi vera 78% þegar miðað var við heildargeislavirkni, en endurheimt óbreytts daptomycins í þvagi var u.þ.b. 50% af skammtinum. Um það bil 5% af geislamerkinu sem gefið var skildist út í hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Meðal heildarútskilnaður daptomycins, eftir gjöf staks 4 mg/kg skammts af Cubicin í bláæð á 30 mínútum, var u.þ.b. 35% lægri og meðal $AUC_{0-\infty}$ var u.þ.b. 58% hærra hjá öldruðum einstaklingum (≥ 75 ára) samanborið við hjá heilbrigðum ungum einstaklingum (18 til 30 ára). Engin munur var á C_{max} . Líklegast er að mismunurinn sé vegna venjulegrar minnkunar á nýrnastarfsemi sem kemur fram hjá öldruðum.

Engin aðlögun á skömmtum er nauðsynleg sakir aldurs eingöngu. Hins vegar skal meta nýrnastarfsemi og minnka skammtinn ef vísbendingar eru um alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Börn og unglingar (1 til 17 ára)

Lyfjahlvörf daptomycins hjá börnum voru metin í 3 stakskammta lyfjahvarfarannsóknunum. Eftir stakan 4 mg/kg skammt af Cubicin var heildarúthreinsun samkvæmt þyngdarstaðli og helmingunartíma brotthvarfs daptomycins hjá unglingum (12 til 17 ára) með gram-jákvæða sýkingu svipuð og hjá fullorðnum. Eftir stakan 4 mg/kg skammt af Cubicin var heildarúthreinsun hjá börnum (7 til 11 ára) með gram-jákvæða sýkingu meiri en hjá unglingum, hins vegar var helmingunartími brotthvarfs styttri. Eftir stakan 4, 8 eða 10 mg/kg skammt af Cubicin var heildarúthreinsun og helmingunartími brotthvarfs daptomycins hjá börnum 2-6 ára svipaður við mismunandi skammta; heildarúthreinsun var meiri og helmingunartími brotthvarfs var styttri en hjá unglingum. Eftir stakan 6 mg/kg skammt af Cubicin var heildarúthreinsun og helmingunartími brotthvarfs daptomycins hjá börnum (13-24 mánaða) svipaður og hjá börnum 2-6 ára sem fengu stakan 4-10 mg skammt. Niðurstöður þessara rannsókna sýna að útsetning (AUC) hjá börnum við alla skammta er yfirleitt minni en hjá fullorðnum við sambærilega skammta.

Börn með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum

Gerð var 4. stigs rannsókn (DAP-PEDS-07-03) til að meta öryggi, verkun og lyfjahlvörf daptomycins hjá börnum (1 árs til 17 ára, meðtalin) með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum af völdum Gram-jákvæðra sýkingarvalda. Lyfjahlvörf daptomycins hjá sjúklingum í þessari rannsókn eru tekin saman í töflu 2. Eftir að gefnir höfðu verið endurteknir skammtar var útsetning fyrir daptomycin svipuð fyrir mismunandi aldurshópa eftir aðlögun skammta byggt á líkamsþyngd og aldri. Útsetning í plasma sem náðist við þessa skammta var í samræmi við það sem náðist í rannsókninni hjá fullorðnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum (eftir 4 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum).

Tafla 2 Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfa daptomycins hjá börnum með flóknar sýkingar í húð og mjúkvefjum (1 til 17 ára) í rannsókn DAP-PEDS-07-03

Aldursbil	12-17 ára (N=6)	7-11 ára (N=2) ^a	2-6 ára (N=7)	1 til <2 ára (N=30) ^b
Skammtur Innrennslistími	5 mg/kg 30 mínútur	7 mg/kg 30 mínútur	9 mg/kg 60 mínútur	10 mg/kg 60 mínútur
AUC _{0-24klst} (µg×klst/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Helmingunartími (klst)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Úthreinsun/þyngd (ml/klst/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Lyfjahvarfabreytur metnar með greiningu án hólfa

^aGreint frá einstökum gildum vegna þess að aðeins tveir sjúklingar í þessum aldurshópi gáfu lyfjahvarfasýni til að hægt væri að framkvæma lyfjahvarfagreiningu; AUC, helmingunartíma og úthreinsun/þyngd var aðeins hægt að ákvarða fyrir einn af sjúklingunum tveimur

^bLyfjahvarfagreining gerð á samsöfnuðum lyfjahvarfabáttum með meðalþétni allra einstaklinga á hverjum tímapunkti

Börn með blóðsýkingu af völdum S. aureus

Gerð var 4. stigs rannsókn (DAP-PEDS-11-02) til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf daptomycins hjá börnum (1 árs til 17 ára, meðtalin) með blóðsýkingu af völdum *S. aureus*. Lyfjahvörf daptomycins hjá sjúklingum í þessari rannsókn eru tekin saman í töflu 3. Eftir að gefnir höfðu verið endurteknir skammtar var útsetning fyrir daptomycini svipuð hjá mismunandi aldurshópum eftir aðlögun skammta byggt á líkamsþyngd og aldri. Útsetning í plasma sem náðist við þessa skammta var í samræmi við það sem náðist í rannsókninni hjá fullorðnum með blóðsýkingu af völdum *S. aureus* (eftir 6 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum).

Tafla 3 Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfa daptomycins hjá börnum með blóðsýkingu af völdum S. aureus (1 til 17 ára) í rannsókn DAP-PEDBAC-11-02

Aldursbil	12-17 ára (N=13)	7-11 ára (N=19)	1 til 6 ára (N=19)*
Skammtur Innrennslistími	7 mg/kg 30 mínútur	9 mg/kg 30 mínútur	12 mg/kg 60 mínútur
AUC _{0-24klst} (µg×klst/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Helmingunartími (klst)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Úthreinsun/þyngd (ml/klst/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Lyfjahvarfabreytur metnar með aðferð byggðri á líkani með fáum lyfjahvarfasýnum sem safnað var frá einstaka sjúklingi í rannsókninni.

*Meðaltal (staðalfrávik) reiknað fyrir sjúklinga á aldrinum 2 til 6 ára vegna þess að enginn sjúklingur á aldrinum 1 til <2 ára tók þátt í rannsókninni. Eftirlíking með því að nota lyfjahvarfalíkan þýðis sýndi fram á að AUCss (flatarmál undir þéttiferlinum við jafnvægi (ss)) fyrir daptomycin hjá börnum á aldrinum 1 til <2 ára sem fengu 12 mg/kg einu sinni á sólarhring væri sambærilegt við hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 6 mg/kg einu sinni á sólarhring.

Offita

Miðað við einstaklinga sem ekki eiga við offitu að stríða var útsetning fyrir daptomycini í líkamanum skv. mælingum á AUC u.þ.b. 28% meiri hjá þeim sem eiga við í meðallagi mikla offitu að stríða (líkamsþyngdarstuðull, BMI 25-40 kg/m²) og 42% meiri hjá þeim sem eiga við mjög mikla offitu að stríða (líkamsþyngdarstuðull, BMI > 40 kg/m²). Hins vegar er engin aðlögun á skömmtum talin nauðsynleg sakir offitu einnar saman.

Kyn

Ekki hefur komið í ljós neinn klínískt marktækur kynjamunur á lyfjahvörfum daptomycins.

Kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum daptomycins hjá einstaklingum af afrískum eða japönskum kynþætti miðað við einstaklinga af hvítum kynþætti.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir að fullorðnum sjúklingum með mismunandi alvarlega skerta nýrnastarfsemi var gefinn stakur 4 mg/kg eða 6 mg/kg skammtur af daptomycini með innrennsli í bláæð á 30 mínútum, minnkaði heildarúthreinsun (CL) daptomycins og almenn útsetning (AUC) jókst vegna skertrar nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsunar).

Samkvæmt lyfjahvarfaupplýsingum og lyfjahvarfalíkani er AUC fyrir daptomycin fyrsta sólarhringinn eftir gjöf 6 mg/kg skammts handa fullorðnum sjúklingum í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD) 2-falt hærra en hjá fullorðnum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fengu sama skammt. Á öðrum sólarhring eftir gjöf 6 mg/kg skammts handa fullorðnum sjúklingum í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun (CAPD) er AUC fyrir daptomycin um það bil 1,3-falt hærra en eftir annan 6 mg/kg skammt hjá fullorðnum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Á grundvelli þessa er ráðlagt að fullorðnir sjúklingar í blóðskilun eða samfelldri kviðskilun fái daptomycin á 48 klst. fresti í ráðlögðum skömmtum fyrir þá sýkingu sem verið er að meðhöndla (sjá kafla 4.2).

Skammtaáætlun fyrir Cubicin hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið staðfest.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf daptomycins eftir að gefinn er stakur 4 mg/kg skammtur breytast ekki hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B flokkun á skertri lifrastarfsemi) samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða sem eru sambærilegir hvað varðar kyn, aldur og þyngd. Engin þörf er á að aðlagða skammta þegar daptomycin er gefið sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Ekki hefur verið lagt mat á lyfjahvörf daptomycins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C flokkun).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf daptomycins hafði í för með sér óverulegar til vægar hrörnunar-/endurmyndunarbreytingar í beinagrindarvöðvum hjá rottum og hundum. Smásæjar breytingar á beinagrindarvöðvum voru óverulegar (u.þ.b. 0,05% af vöðvatrefjum urðu fyrir breytingum) og við stærri skammta fylgdu þeim hækkanir á CK. Hvorki kom fram bandvefsmyndun né rákvöðvalýsa. Háð því hversu lengi rannsóknin varði, gengu öll áhrif á vöðva, þ.m.t. smásæjar breytingar, að fullu til baka innan 1-3 mánaða eftir að notkun lyfsins var hætt. Ekki komu fram neinar starfrænar eða sjúklegar breytingar á sléttum vöðvum eða hjartavöðva.

LOEL (lowest observable effect level) fyrir vöðvakvilla hjá rottum og hundum kom fram við útsetningu sem var 0,8-2,3 föld sú meðferðarþéttni hjá mönnum sem fæst þegar sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eru gefnir 6 mg/kg skammtar (innrennsli í bláæð á 30 mínútum). Vegna þess að lyfjahvörfin (sjá kafla 5.2) eru sambærileg eru öryggismörk fyrir báðar íkomuleiðirnar mjög svipuð.

Rannsókn á hundum sýndi fram á að vöðvakvilli í beinagrindarvöðvum minnkaði við gjöf einu sinni á sólarhring samanborið við sama heildardagsskammt skipt í nokkra skammta, sem bendir til þess að vöðvakvilli hjá dýrum tengist aðallega tímanum milli skammta.

Áhrif á úttaugar komu fram við notkun stærri skammta en þeirra sem höfðu í för með sér áhrif á beinagrindarvöðva hjá fullorðnum rottum og hundum og tengdust aðallega C_{max} í plasma. Breytingar á úttaugum einkenndust af óverulegri til vægri hrörnun á taugasímum og höfðu oft í för með sér starfrænar breytingar. Bæði smásæju áhrifin og starfrænu áhrifin höfðu algerlega gengið til baka innan 6 mánaða eftir að notkun lyfsins var hætt. Öryggismörk fyrir áhrif á úttaugar eru 8 föld hjá rottum og 6 föld hjá hundum, byggt á samanburði gilda C_{max} við NOEL (no observed effect level) við gildi C_{max} sem náðust eftir skömmtun með 6 mg/kg innrennsli í bláæð á 30 mínútum einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Niðurstöður úr *in vitro* og nokkrum *in vivo* rannsóknum sem hannaðar voru til að kanna verkunarhátt eiturverkana á vöðva af völdum daptomycins benda til þess að eiturverkanir beinist fyrst og fremst að frumuhimnu sérhæfðra vöðvafrumna sem dragast saman af sjálfu sér. Ekki er vitað hvaða einstaki þáttur það er í frumuhimnunni sem daptomycin beinist sérstaklega gegn. Einnig sást eyðilegging á hvatberum, en mikilvægi og meinafræðileg þýðing þess er ekki þekkt. Þetta tengdist ekki áhrifum á vöðvasamdrátt.

Öfugt við fullorðna hunda virtust ungir hundar næmari fyrir meinsemdum í úttaugum heldur en kvillum í beinagrindarvöðvum. Ungir hundar fengu meinsemdir í úttaugar og mænutaugar við minni skammta en þá sem höfðu í för með sér eiturverkanir á beinagrindarvöðva.

Hjá nýfæddum hundum olli daptomycin greinilegum klínískum einkennum vöðvakippa, vöðvastirðleika í útlimum og skertri notkun útlíma, sem leiddi til skertrar líkamsþyngdar og heildarlíkamsástands við skammta ≥ 50 mg/kg/sólarhring og olli því að hætta þurfti meðferð snemma hjá þessum hópum. Við lægri skammta (25 mg/kg/sólarhring) komu fram væg klínísk einkenni vöðvakippa sem gengu til baka og eitt tilvik stirðleika í vöðvum án áhrifa á líkamsþyngd. Engin vefjameinafræðileg samsvörun var í vefjum útlæga og miðlæga taugakerfisins eða beinagrindarvöðvum við neinn skammt og verkunarháttur og klínískt mikilvægi þessara óhagstæðu klínísku vísbendinga er því ekki þekkt.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu engin merki um áhrif á frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs eða þroska eftir fæðingu. Hins vegar kemst daptomycin gegnum fylgjuna hjá ungafullum rottum (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið rannsakað hvort daptomycin skilst út í mjólk hjá mjólkandi dýrum.

Ekki fóru fram langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Daptomycin olli hvorki stökkbreytingum né litningabrenglun í safni rannsókna á eiturverkunum á erfðaeftni *in vivo* og *in vitro*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Cubicin er hvorki eðlis- né efnafræðilega samrýmanlegt lausnum sem innihalda glúkósa. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár

Eftir blöndun: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi í 12 klst. við 25°C og allt að 48 klst. við 2°C – 8°C. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í innrennslispokum í 12 klst. við 25°C eða 24 klst. við 2°C – 8°C.

Fyrir innrennsli í bláæð á 30 mínútum má samanlagður geymslutími (blandaðrar lausnar í hettuglasi og þynntrar lausnar í innrennslispoka; sjá kafla 6.6) við 25°C ekki að vera lengri en 12 klst. (eða 24 klst. við 2°C – 8°C).

Fyrir inndælingu í bláæð á 2 mínútum má geymslutími blandaðrar lausnar í hettuglasi (sjá kafla 6.6) við 25°C ekki að vera lengri en 12 klst. (eða 48 klst. við 2°C – 8°C).

Hins vegar skal frá örverufræðilegu sjónarmiði nota lyfið strax. Engin rotvarnarefni eða bakteríuhemjandi efni eru í þessu lyfi. Ef blandað lyf er ekki notað strax er geymslutími á ábyrgð notandans og venjulega ætti ekki að geyma lyfið lengur en 24 klst. við 2°C – 8°C nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins og eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Einnota 10 ml glær hettuglös úr gleri af gerð I með töppum úr gúmmí af gerð I og álkrögum með smellilokum úr gulu plasti.

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Einnota 10 ml glær hettuglös úr gleri af gerð I með töppum úr gúmmí af gerð I og álkrögum með smellilokum úr bláu plasti.

Fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas eða 5 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa má fullorðnum daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða með inndælingu í bláæð á 2 mínútum. Daptomycin má ekki gefa með inndælingu í bláæð á 2 mínútum hjá börnum. Börn á aldrinum 7 til 17 ára eiga að fá daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Hjá börnum yngri en 7 ára sem fá 9-12 mg/kg skal gefa daptomycin á 60 mínútum. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Undirbúningur lausnarinnar fyrir innrennsli krefst viðbótar þynningarskrefs sem lýst er hér á eftir.

Cubicin gefið með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin 350 mg stofn til innrennslis fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin 500 mg stofn til innrennslis fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á u.þ.b. 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Við undirbúning Cubicin fyrir innrennsli í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað eða þynnt.

Við blöndun:

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.

4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Síðan skal þynna blönduðu lausnina með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) (dæmigert rúmmál er 50 ml).

Við þynningu:

1. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með nýrri sæfðri nál sem er 21 gauge eða minni að þvermáli með því að hvolfa hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja lausnina sem þörf er á úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
2. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
3. Flytjið þann skammt sem þarf af blönduðu lausninni í 50 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%).
4. Síðan skal gefa blönduðu og þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Við undirbúning Cubicin fyrir innrennsli í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað eða þynnt.

Við blöndun:

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Síðan skal þynna blönduðu lausnina með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) (dæmigert rúmmál er 50 ml).

Við þynningu:

1. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með nýrri sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli með því að hvolfa hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja lausnina sem þörf er á úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
2. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
3. Flytjið þann skammt sem þarf af blönduðu lausninni í 50 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%).
4. Síðan skal gefa blönduðu og þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Sýnt hefur verið fram á að eftirfarandi lyf eru samrýmanleg þegar þeim er bætt út í innrennslislausnir sem innihalda Cubicin: Aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dópamín, heparín og lídókaín.

Cubicin gefið með inndælingu í bláæð á 2 mínútum (aðeins fullorðnir sjúklingar)

Ekki skal nota vatn við blöndun Cubicin til inndælingar í bláæð. Einungis skal blanda Cubicin með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin 350 mg stofn til inndælingar fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin 500 mg stofn til inndælingar fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á u.þ.b. 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslistofn, lausn

Við undirbúning Cubicin fyrir inndælingu í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað.

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli.
6. Hvolfa skal hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal nýja sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja alla lausnina úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
7. Skipta skal um nál fyrir inndælinguna í bláæð.
8. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
9. Síðan skal gefa blönduðu lausnina hægt í bláæð á 2 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslistofn, lausn

Við undirbúning Cubicin fyrir inndælingu í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað.

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.

3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun.
4. Skoða skal blandaða lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Líturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli.
6. Hvolfa skal hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal nýja sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja alla lausnina úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
7. Skipta skal um nál fyrir inndælinguna í bláæð.
8. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
9. Síðan skal gefa blönduðu lausnina hægt í bláæð á 2 mínútum eins og lýst er í kafla 4.2.

Cubicin hettuglós eru einungis einnota.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir blöndun (sjá kafla 6.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
 EU/1/05/328/001
 EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
 EU/1/05/328/002
 EU/1/05/328/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. janúar 2006.
 Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. nóvember 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EC og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS
ASKJA FYRIR 5 HETTUGLÖS

1. HEITI LYFS

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
daptomycin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur daptomycin 350 mg.
Einn ml inniheldur 50 mg af daptomycini eftir blöndun með 7 ml af 9 mg/ml (0,9%)
natríumklóríðlausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natriumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun, varðandi leiðbeiningar um blöndun.
Fyrir gjöf með inndælingu má einungis blanda lyfið með 0,9% natríumklóríðlausn.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun, varðandi geymsluþol lyfsins eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/328/001	1 hettuglas
EU/1/05/328/003	5 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
daptomycin
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Fyrir gjöf með inndælingu má einungis blanda lyfið með 0,9% natríumklóríðlausn.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

350 mg

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS
ASKJA FYRIR 5 HETTUGLÖS

1. HEITI LYFS

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
daptomycin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur daptomycin 500 mg.
Einn ml inniheldur 50 mg af daptomycini eftir blöndun með 10 ml af 9 mg/ml (0,9%)
natríumklóríðlausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natriumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun, varðandi leiðbeiningar um blöndun.
Fyrir gjöf með inndælingu má einungis blanda lyfið með 0,9% natríumklóríðlausn.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun, varðandi geymsluþol lyfsins eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/328/002	1 hettuglas
EU/1/05/328/004	5 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
daptomycin
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Fyrir gjöf með inndælingu má einungis blanda lyfið með 0,9% natríumklóríðlausn.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cubicin 350 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn daptomycin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Cubicin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Cubicin
3. Hvernig gefa á Cubicin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cubicin
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cubicin og við hverju það er notað

Virka efnið í Cubicin stungulyfs-/innrennslisstofni, lausn, er daptomycin. Daptomycin er sýklalyf sem getur stöðvað fjölgun ákveðinna baktería. Cubicin er notað handa fullorðnum og börnum og unglungum (á aldrinum 1 árs til 17 ára) til að meðhöndla sýkingar í húð og mjúkvæfjum undir húðinni. Það er einnig notað til að meðhöndla sýkingar í blóði þegar hún tengist sýkingu í húð.

Cubicin er einnig notað handa fullorðnum til að meðhöndla sýkingar, af völdum tegundar bakteríu sem kallast *Staphylococcus aureus*, í vefjum sem þekja hjartað að innan (þar með talið hjartalokum). Það er einnig notað til að meðhöndla sýkingar í blóði af völdum sömu tegundar bakteríu þegar þær tengjast sýkingum í hjarta.

Það fer eftir því um hvaða sýkingu (sýkingar) er að ræða hvort lækinn ávísar einnig öðrum sýklalyfjum samhliða meðferð með Cubicin.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Cubicin

Ekki má gefa þér Cubicin

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir daptomycini eða natriumhýdroxíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þetta á við um þig. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi ef þú telur að þú sért með ofnæmi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Cubicin:

- Ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti Cubicin (sjá kafla 3 í fylgiseðlinum).
- Stundum geta vöðvar hjá sjúklingum sem fá Cubicin, orðið viðkvæmir, aumir eða máttlausir (sjá kafla 4 í fylgiseðlinum varðandi frekari upplýsingar). Ef það gerist skal láta lækinn vita. Lækinn mun gæta þess að blóðrannsóknir fari fram og ákveða hvort meðferð með Cubicin heldur áfram. Einkennin hverfa venjulega innan nokkurra daga eftir að hætt er að nota Cubicin.
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð eða húðflögnun, blöðrun og/eða sár í munni eða alvarleg nýrnvandamál eftir notkun daptomycins.

- Ef þú ert langt yfir kjörþyngd. Hugsanlegt er að blóðgildi Cubicin séu hærri en hjá fólki í meðalþyngd og nauðsynlegt kann að vera að fylgjast náið með þér með tilliti til aukaverkana. Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en þér er gefið Cubicin ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing samstundis vita ef vart verður einhverra eftirtalinna einkenna:

- Alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum á meðferð með svo til öllum sýklalyfjum, þ.á m. Cubicin. Einkennin geta verið sogkenndur andardráttur, erfiðleikar við öndun, þroti í andliti, hálsi og koki, útbrot og ofsakláði eða hiti.
- Tilkynnt hefur verið um alvarlega kvilla í húð samhliða notkun Cubicin. Einkenni sem geta komið fram vegna þessara húðkvilla eru:
 - nýkominn eða versnandi hiti,
 - rauðir, upphleyptir blettir á húð sem geta fyrst komið fram í handakrikum eða á brjósti eða á nárasvæði og sem geta breiðst út á stórt svæði líkamans,
 - blöðrur og sár í munni eða á kynfærasvæði.
- Tilkynnt hefur verið um alvarleg nýrnvandamál samhliða notkun Cubicin, Einkennin geta verið hiti og útbrot.
- Óvenjulegur náladofi eða dofi í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn eða erfiðleikar með hreyfingar. Látið lækinn vita ef þetta kemur fram, en hann mun ákveða hvort meðferðinni skuli haldið áfram.
- Niðurgangur, einkum ef vart verður við blóð eða slím eða ef niðurgangur verður slæmur eða viðvarandi.
- Nýtilkominn eða aukinn hiti, hósti eða öndunarerfiðleikar. Þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfs en alvarlegs lungnasjúkdóms sem kallast rauðkyrningalungnabólga. Læknirinn mun kanna ástand lungnanna og ákveða hvort þú átt að halda áfram á meðferð með Cubicin eða ekki.

Cubicin getur haft truflandi áhrif á rannsóknastofupróf sem mæla hversu vel blóðið storknar. Niðurstöður geta bent til lélegrar blóðstorkunar þegar í raun er ekkert vandamál fyrir hendi. Því er mikilvægt að læknirinn taki mið af því að verið sé að gefa þér Cubicin. Látið lækinn vita ef þú ert á meðferð með Cubicin.

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir til að fylgjast með heilbrigði vöðvanna bæði áður en meðferð hefst og oft meðan á meðferð með Cubicin stendur.

Börn og unglingar

Cubicin á ekki að gefa börnum yngri en eins árs því rannsóknir hjá dýrum hafa gefið til kynna að þessi aldurs hópur geti fengið alvarlegar aukaverkanir.

Notkun handa öldruðum

Hægt er að nota sama skammt handa fólki eldra en 65 ára og handa öðrum fullorðnum, að því tilskildu að nýrnastarfsemin sé í lagi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cubicin

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt að láta vita ef þú notar eftirfarandi:

- Lyf sem nefnast statín eða fibröt (til að lækka kólesteról) eða ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu). Hugsanlega er meiri hætt á aukaverkunum á vöðva þegar eitthvert af þessum lyfjum (og nokkrum öðrum sem geta haft áhrif á vöðva) er notað meðan á meðferð með Cubicin stendur. Vera má að læknirinn ákveði að Cubicin verði ekki notað handa þér eða að notkun annarra lyfja verði hætt tímabundið.
- Verkjalyf sem kölluð eru bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) eða COX-2 hemlar (t.d. celecoxib). Vegna áhrifa sinna á nýrun geta þessi lyf haft áhrif á verkun Cubicin.
- Segavarnarlyf til inntöku (t.d. warfarin), sem eru lyf sem koma í veg fyrir myndun blóðtappa. Nauðsynlegt getur verið fyrir lækinn að fylgjast með storkutíma hjá þér.

Meðganga og brjóstagjöf

Cubicin er venjulega ekki gefið þunguðum konum. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er gefið.

Ekki má hafa barn á brjósti þann tíma sem Cubicin er notað því það gæti borist í brjóstamjólkina og haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Cubicin hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cubicin inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Cubicin

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun venjulega gefa þér Cubicin.

Fullorðnir (18 ára og eldri)

Skammturinn fer eftir líkamsþyngd og tegund sýkingar sem á að meðhöndla. Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 4 mg fyrir hvert kílógramm (kg) líkamsþyngdar einu sinni á sólarhring við húðsýkingum eða 6 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar einu sinni á sólarhring við sýkingu í hjarta eða sýkingu í blóði í tengslum við húðsýkingu eða sýkingu í hjarta. Hjá fullorðnum sjúklingum er þessi skammtur gefinn beint í blóðrásina (í bláæð), annaðhvort sem innrennsli á u.þ.b. 30 mínútum eða sem inndæling á u.þ.b. 2 mínútum. Sami skammtur er ráðlagður handa þeim sem eru eldri en 65 ára, að því tilskildu að nýrnastarfsemin sé í lagi. Ef nýrun starfa ekki vel kann að vera að þú fái Cubicin sjaldnar, t.d. annan hvern dag. Ef þú ert í skilun og næsta skammt af Cubicin ber upp á skilunardag verður þér yfirleitt gefið Cubicin eftir skilunina.

Börn og unglingar (1 árs til 17 ára)

Skammtur handa börnum og unglingum (1 árs til 17 ára) fer eftir aldri sjúklingsins og tegund sýkingar sem er verið að meðhöndla. Skammturinn er gefinn beint í blóðrás (í bláæð), sem innrennsli sem varir í um 30-60 mínútur.

Meðferðin varir venjulega í 1 til 2 vikur ef um húðsýkingu er að ræða. Ef um sýkingu í blóði, hjarta eða húð er að ræða mun læknirinn ákveða hversu lengi rétt sé að meðferð vari.

Ítarlegar upplýsingar um notkun og meðhöndlun eru aftast í fylgiseðlinum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Alvarlegar aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum (alvarleg ofnæmisviðbrögð og bráðafnæmi þar með talið) í sumum tilvikum meðan á gjöf Cubicin stendur. Þessi alvarlegu ofnæmisviðbrögð krefjast tafarlausrar læknaðstoðar. Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing strax vita af því ef eitthvert eftirtalinna einkenna kemur fram:
 - Verkur eða þyngsli fyrir brjósti,
 - Útbrot eða ofsakláði,
 - Þroti í hálsi,

- Hraður eða veikur hjartsláttur,
- Sogkenndur andardráttur,
- Hækkaður líkamshiti,
- Kuldahrollur eða skjálfti,
- Hitakóf,
- Sundl,
- Aðsvif,
- Málmbragð.
- Látið lækinn samstundis vita ef fram koma óútskýrðir vöðvaverkir, vöðvaeymsli eða vöðvaslappleiki. Vöðvavandamál geta verið alvarleg, þ.m.t. niðurbrot á vöðvum (rákvöðvalýsa) sem getur leitt til nýrnaskemmda.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem greint hefur verið frá samhliða notkun Cubicin eru:

- Mjög sjaldgæfur en hugsanlega alvarlegur lungnasjúkdómur sem kallast rauðkyrningalungnabólga, aðallega eftir meira en 2 vikna meðferð. Einkennin geta verið öndunarerfiðleikar, nýtilkominn eða versnandi hósti eða nýtilkominn eða hækkandi hiti.
- Alvarlegir húðkvillar. Einkennin geta verið:
 - nýkominn eða versnandi hiti,
 - rauðir, upphleyptir blettir á húð sem geta fyrst komið fram í handakrikum eða á brjósti eða á nárasvæði og sem geta breiðst út á stórt svæði líkamans, blöðrur og sár í munni eða á kynfærasvæði.
 - blöðrur eða sár í munni eða á kynfærasvæði.
- Alvarleg nýrnvandamál. Einkennin geta verið hiti og útbrot.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú færð þessi einkenni. Læknirinn mun gera próf til viðbótar til að gera sjúkdómsgreiningu.

Algengustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sveppasýkingar á borð við þrusku,
- Þvagfærasýking,
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi),
- Sundl, kvíði, svefnörðugleikar,
- Höfuðverkur,
- Hiti, þróttleysi,
- Hár eða lágur blóðþrýstingur,
- Hægðatregða, kviðverkir,
- Niðurgangur, ógleði eða uppköst,
- Vindgangur,
- Uppþemba og þaninn kviður,
- Húðútbrot eða kláði,
- Verkir, kláði eða roði á innrennslisstað,
- Verkir í handleggjum eða fótleggjum,
- Blóðprufur sýna hækkun gildi lifrarendíma eða kreatínfosfókínasa (CK).

Öðrum aukaverkunum sem geta komið fyrir í tengslum við meðferð með Cubicin er lýst hér á eftir:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blóðkvillar (t.d. fjölgun blóðflagna sem getur aukið hættu á blóðtappa, eða fjölgun tiltekinnar gerða af hvítum blóðkornum),
- Minnkuð matarlyst,
- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum, brenglað bragðskyn,
- Skjálfti,
- Breytingar á hjartsláttartakti, andlitsroði,
- Meltingartruflun, tungubólga,
- Útbrot með kláða,
- Verkir, sinadráttur eða máttleysi í vöðvum, bólga í vöðvum, liðverkir,
- Kvillar í nýrum,

- Bólga og erting í fæðingarvegi,
- Almennir verkir eða slappleiki, þreyta,
- Blóðprufur sýna aukinn blóðsykur, kreatínín í sermi, mýóglóbin eða laktatdehýdrógenasa (LDH), lengdur blóðstorkutími eða raskað saltajafnvægi,
- Augnkláði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Gulur blær á húð og augum,
- Lengdur prótrombíními.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Ristilbólga tengd sýklalyfjanotkun, þ. á m. sýndarhimnuristilbólga (slæmur eða viðvarandi niðurgangur sem inniheldur blóð og/eða slím, ásamt kviðverkjum eða hita), mar kemur auðveldlega fram, blæðing úr gómum eða blóðnasir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cubicin

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cubicin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er daptomycin. Hvert hettuglas með þurrefni inniheldur daptomycin 350 mg.
- Önnur innihaldsefni eru natríumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Cubicin og pakkingastærðir

Cubicin stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn er fölgul til ljósbrún kaka eða þurrefni í hettuglasi úr gleri. Því er blandað saman við leysi til að mynda vökva áður en það er gefið.

Cubicin er fáanlegt í pakkingum sem innihalda 1 hettuglas eða 5 hettuglös.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

Athugið: Vinsamlegast leitið upplýsinga í Samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfinu er ávísað.

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

350 mg:

Gefa má fullorðnum daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða með inndælingu í bláæð á 2 mínútum. Ólíkt því sem á við hjá fullorðnum má ekki gefa daptomycin með inndælingu í bláæð á 2 mínútum hjá börnum. Börn á aldrinum 7 til 17 ára eiga að fá daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Hjá börnum yngri en 7 ára sem fá 9-12 mg/kg skal gefa daptomycin á 60 mínútum. Undirbúningur lausnarinnar fyrir innrennsli krefst viðbótar þynningarskrefs sem lýst er hér á eftir.

Cubicin gefið með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin til innrennslis næst með því að leysa frostþurrkaða lyfið upp í 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á um það bil 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Við undirbúning Cubicin fyrir innrennsli í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum: Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað eða þynnt.

Við blöndun:

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 7 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni upp og leyfa því síðan að standa í 10 mínútum.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun í lyfinu.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Síðan skal þynna blönduðu lausnina með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) (dæmigert rúmmál er 50 ml).

Við þynningu:

1. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með nýrri sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli með því að hvolfa hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja lausnina sem þörf er á úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
2. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
3. Flytjið blönduðu lausnina í því magni sem þörf er á í 50 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%).
4. Síðan skal gefa blönduðu og þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum.

Cubicin er hvorki eðlis- né efnafræðilega samrýmanlegt lausnum sem innihalda glúkósa. Sýnt hefur verið fram á að eftirfarandi lyf eru samrýmanleg þegar þeim er bætt út í innrennslislausnir sem innihalda Cubicin: Aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dópamín, heparín og lídokaín.

Samanlagður geymslutími (blandaðrar lausnar í hettuglasi og þynntrar lausnar í innrennslispoka) við 25°C má ekki vera lengri en 12 klst. (eða 24 klst. í kæli).

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika þynntrar lausnar í innrennslispokum í 12 klst. við 25°C eða 24 klst. í kæli við 2°C – 8°C.

Cubicin gefið með inndælingu í bláæð á 2 mínútum (einungis fullorðnir sjúklingar)

Ekki skal nota vatn við blöndun Cubicin til inndælingar í bláæð. Einungis skal blanda Cubicin með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin til inndælingar fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 7 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á u.þ.b. 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Við undirbúning Cubicin fyrir inndælingu í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað.

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 7 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni upp og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun í lyfinu.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli.
6. Hvolfa skal hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal nýja sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja alla lausnina úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
7. Skipta skal um nál fyrir inndælinguna í bláæð.
8. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
9. Síðan skal gefa blönduðu lausnina hægt í bláæð á 2 mínútum.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi í 12 klst. við 25°C og allt að 48 klst. í kæli (2°C – 8°C).

Hins vegar skal frá örverufræðilegu sjónarmiði nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími á ábyrgð notandans og venjulega ætti ekki að geyma lyfið lengur en 24 klst. við 2°C – 8°C nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en framangreind.

Cubicin hettuglös eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cubicin 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn daptomycin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Cubicin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Cubicin
3. Hvernig gefa á Cubicin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cubicin
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cubicin og við hverju það er notað

Virka efnið í Cubicin stungulyfs-/innrennslisstofni, lausn, er daptomycin. Daptomycin er sýklalyf sem getur stöðvað fjölgun ákveðinna baktería. Cubicin er notað handa fullorðnum og börnum og unglíngum (á aldrinum 1 árs til 17 ára) til að meðhöndla sýkingar í húð og mjúkvæfjum undir húðinni. Það er einnig notað til að meðhöndla sýkingar í blóði þegar hún tengist sýkingu í húð.

Cubicin er einnig notað handa fullorðnum til að meðhöndla sýkingar, af völdum tegundar bakteríu sem kallast *Staphylococcus aureus*, í vefjum sem þekja hjartað að innan (þar með talið hjartalokum). Það er einnig notað til að meðhöndla sýkingar í blóði af völdum sömu tegundar bakteríu þegar þær tengjast sýkingum í hjarta.

Það fer eftir því um hvaða sýkingu (sýkingar) er að ræða hvort lækinn ávísar einnig öðrum sýklalyfjum samhliða meðferð með Cubicin.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Cubicin

Ekki má gefa þér Cubicin

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir daptomycini eða natríumhýdroxíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þetta á við um þig. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi ef þú telur að þú sért með ofnæmi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Cubicin:

- Ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti Cubicin (sjá kafla 3 í fylgiseðlinum).
- Stundum geta vöðvar hjá sjúklingum sem fá Cubicin, orðið viðkvæmir, aumir eða máttlausir (sjá kafla 4 í fylgiseðlinum varðandi frekari upplýsingar). Ef það gerist skal láta lækinn vita. Lækinn mun gæta þess að blóðrannsóknir fari fram og ákveða hvort meðferð með Cubicin heldur áfram. Einkennin hverfa venjulega innan nokkurra daga eftir að hætt er að nota Cubicin.
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð eða húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni eða alvarleg nýrnvandamál eftir notkun daptomycins.

- Ef þú ert langt yfir kjörþyngd. Hugsanlegt er að blóðgildi Cubicin séu hærri en hjá fólki í meðalþyngd og nauðsynlegt kann að vera að fylgjast náið með þér með tilliti til aukaverkana.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en þér er gefið Cubicin ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing samstundis vita ef vart verður einhverra eftirtalinna einkenna:

- Alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum á meðferð með svo til öllum sýklalyfjum, þ.á m. Cubicin. Einkennin geta verið sogkenndur andardráttur, erfiðleikar við öndun, þroti í andliti, hálsi og koki, útbrot og ofsakláði eða hiti.
- Tilkynnt hefur verið um alvarlega kvilla í húð samhliða notkun Cubicin. Einkenni sem geta komið fram vegna þessara húðkvilla eru:
 - nýkominn eða versnandi hiti,
 - rauðir, upphleyptir blettir á húð sem geta fyrst komið fram í handakrikum eða á brjósti eða á nárasvæði og sem geta breiðst út á stórt svæði líkamans,
 - blöðrur og sár í munni eða á kynfærasvæði.
- Tilkynnt hefur verið um alvarleg nýrnavandamál samhliða notkun Cubicin, Einkennin geta verið hiti og útbrot.
- Óvenjulegur náladofi eða dofi í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn eða erfiðleikar með hreyfingar. Látið lækinn vita ef þetta kemur fram, en hann mun ákveða hvort meðferðinni skuli haldið áfram.
- Niðurgangur, einkum ef vart verður við blóð eða slím eða ef niðurgangur verður slæmur eða viðvarandi.
- Nýtilkominn eða aukinn hiti, hósti eða öndunarerfiðleikar. Þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfs en alvarlegs lungnasjúkdóms sem kallast rauðkyrningalungnabólga. Læknirinn mun kanna ástand lungnanna og ákveða hvort þú átt að halda áfram á meðferð með Cubicin eða ekki.

Cubicin getur haft truflandi áhrif á rannsóknastofupróf sem mæla hversu vel blóðið storknar. Niðurstöður geta bent til lélegrar blóðstorkunar þegar í raun er ekkert vandamál fyrir hendi. Því er mikilvægt að læknirinn taki mið af því að verið sé að gefa þér Cubicin. Látið lækinn vita ef þú ert á meðferð með Cubicin.

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir til að fylgjast með heilbrigði vöðvanna bæði áður en meðferð hefst og oft meðan á meðferð með Cubicin stendur.

Börn og unglingar

Cubicin á ekki að gefa börnum yngri en eins árs því rannsóknir hjá dýrum hafa gefið til kynna að þessi aldurshópur geti fengið alvarlegar aukaverkanir.

Notkun handa öldruðum

Hægt er að nota sama skammt handa fólki eldra en 65 ára og handa öðrum fullorðnum, að því tilskildu að nýrnastarfsemin sé í lagi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cubicin

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum er mikilvægt að láta vita ef þú notar eftirfarandi:

- Lyf sem nefnast statín eða fibröt (til að lækka kólesteról) eða ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu). Hugsanlega er meiri hætt á aukaverkunum á vöðva þegar eitthvert af þessum lyfjum (og nokkrum öðrum sem geta haft áhrif á vöðva) er notað meðan á meðferð með Cubicin stendur. Vera má að læknirinn ákveði að Cubicin verði ekki notað handa þér eða að notkun annarra lyfja verði hætt tímabundið.
- Verkjalyf sem kölluð eru bólgueyðandi verkjalyf (NSAID) eða COX-2 hemlar (t.d. celecoxib). Vegna áhrifa sinna á nýrun geta þessi lyf haft áhrif á verkun Cubicin.

- Segavarnarlyf til inntöku (t.d. warfarin), sem eru lyf sem koma í veg fyrir myndun blóðtappa. Nauðsynlegt getur verið fyrir lækinn að fylgjast með storkutíma hjá þér.

Meðganga og brjóstgjöf

Cubicin er venjulega ekki gefið þunguðum konum. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er gefið.

Ekki má hafa barn á brjósti þann tíma sem Cubicin er notað því það gæti borist í brjóstamjólkina og haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Cubicin hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cubicin inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Cubicin

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun venjulega gefa þér Cubicin.

Fullorðnir (18 ára og eldri)

Skammturinn fer eftir líkamsþyngd og tegund sýkingar sem á að meðhöndla. Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 4 mg fyrir hvert kílógramm (kg) líkamsþyngdar einu sinni á sólarhring við húðsýkingum eða 6 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar einu sinni á sólarhring við sýkingu í hjarta eða sýkingu í blóði í tengslum við húðsýkingu eða sýkingu í hjarta. Hjá fullorðnum sjúklingum er þessi skammtur gefinn beint í blóðrásina (í bláæð), annaðhvort sem innrennsli á u.þ.b. 30 mínútum eða sem inndæling á u.þ.b. 2 mínútum. Sami skammtur er ráðlagður handa þeim sem eru eldri en 65 ára, að því tilskildu að nýrnastarfsemin sé í lagi. Ef nýrun starfa ekki vel kann að vera að þú fái Cubicin sjaldnar, t.d. annan hvern dag. Ef þú ert í skilun og næsta skammt af Cubicin ber upp á skilunardag verður þér yfirleitt gefið Cubicin eftir skilunina.

Börn og unglingar (1 árs til 17 ára)

Skammtur handa börnum og unglingum (1 árs til 17 ára) fer eftir aldri sjúklingsins og tegund sýkingar sem er verið að meðhöndla. Skammturinn er gefinn beint í blóðrás (í bláæð), sem innrennsli sem varir í um 30-60 mínútur.

Meðferðin varir venjulega í 1 til 2 vikur ef um húðsýkingu er að ræða. Ef um sýkingu í blóði, hjarta eða húð er að ræða mun læknirinn ákveða hversu lengi rétt sé að meðferð vari.

Ítarlegar upplýsingar um notkun og meðhöndlun eru aftast í fylgiseðlinum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Alvarlegar aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum (alvarleg ofnæmisviðbrögð og bráðafnæmi þar með talið) í sumum tilvikum meðan á gjöf Cubicin stendur. Þessi alvarlegu ofnæmisviðbrögð krefjast tafarlausrar læknaðstoðar. Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing strax vita af því ef eitthvert eftirtalinna einkenna kemur fram:
 - Verkur eða þyngsli fyrir brjósti,
 - Útbrot og ofsakláði,

- Þroti í hálsi,
- Hraður eða veikur hjartsláttur,
- Sogkenndur andardráttur,
- Hækkaður líkamshiti,
- Kuldaþrollur eða skjálfti,
- Hitakóf,
- Sundl,
- Aðsvif,
- Málmbragð.
- Látið lækinn samstundis vita ef fram koma óútskýrðir vöðvaverkir, vöðvaeymsli eða vöðvaslappleiki. Vöðvavandamál geta verið alvarleg, þ.m.t. niðurbrot á vöðvum (rákvöðvalýsa) sem getur leitt til nýrnaskemmda.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem greint hefur verið frá samhliða notkun Cubicin eru:

- Mjög sjaldgæfur en hugsanlega alvarlegur lungnasjúkdómur sem kallast rauðkyrningalungnabólga, aðallega eftir meira en 2 vikna meðferð. Einkennin geta verið öndunarerfiðleikar, nýtilkominn eða versnandi hósti eða nýtilkominn eða hækkandi hiti.
 - Alvarlegir húðkvillar. Einkennin geta verið:
 - nýkominn eða versnandi hiti,
 - rauðir, upphleyptir blettir á húð sem geta fyrst komið fram í handakrikum eða á brjósti eða á nárasvæði og sem geta breiðst út á stórt svæði líkamans,
 - blöðrur eða sár í munni eða á kynfærasvæði.
 - Alvarleg nýrnvandamál. Einkennin geta verið hiti og útbrot.
- Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú færð þessi einkenni. Læknirinn mun gera próf til viðbótar til að gera sjúkdómsgreiningu.

Algengustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sveppasýkingar á borð við þrusku,
- Þvagfærasýking,
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi),
- Sundl, kvíði, svefnörðugleikar,
- Höfuðverkur,
- Hiti, þróttleysi,
- Hár eða lágur blóðþrýstingur,
- Hægðatregða, kviðverkir,
- Niðurgangur, ógleði eða uppköst,
- Vindgangur,
- Uppþemba og þaninn kviður,
- Húðútbrot eða kláði,
- Verkir, kláði eða roði á innrennslisstað,
- Verkir í handleggjum eða fótleggjum,
- Blóðprufur sýna hækkun gildi lifrarendíma eða kreatínfosfókínasa (CK).

Öðrum aukaverkunum sem geta komið fyrir í tengslum við meðferð með Cubicin er lýst hér á eftir:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Blóðkvillar (t.d. fjölgun blóðflagna sem getur aukið hættu á blóðtappa, eða fjölgun tiltekinna gerða af hvítum blóðkornum),
- Minnkuð matarlyst,
- Náladofi eða dofi í höndum eða fótum, brenglað bragðskyn,
- Skjálfti,
- Breytingar á hjartsláttartakti, andlitsroði,
- Meltingartruflun, tungubólga,
- Útbrot með kláða,
- Verkir, sinadráttur eða máttleysi í vöðvum, bólga í vöðvum, liðverkir,
- Kvillar í nýrum,

- Bólga og erting í fæðingarvegi,
- Almennir verkir eða slappleiki, þreyta,
- Blóðprufur sýna aukinn blóðsykur, kreatínín í sermi, mýóglóbin eða laktatdehýdrógenasa (LDH), lengdur blóðstorkutími eða raskað saltajafnvægi,
- Augnkláði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Gulur blær á húð og augum,
- Lengdur prótrombíními.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Ristilbólga tengd sýklalyfjanotkun, þ. á m. sýndarhimnuristilbólga (slæmur eða viðvarandi niðurgangur sem inniheldur blóð og/eða slím, ásamt kviðverkjum eða hita), mar kemur auðveldlega fram, blæðing úr gómum eða blóðnasir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cubicin

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cubicin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er daptomycin. Hvert hettuglas með þurrefni inniheldur daptomycin 500 mg.
- Önnur innihaldsefni eru natríumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Cubicin og pakkningastærðir

Cubicin stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn er fölgul til ljósbrún kaka eða þurrefni í hettuglasi úr gleri. Því er blandað saman við leysi til að mynda vökva áður en það er gefið.

Cubicin er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas eða 5 hettuglös.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

Athugið: Vinsamlegast leitið upplýsinga í Samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfinu er ávísað.

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

500 mg:

Gefa má fullorðnum daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða með inndælingu í bláæð á 2 mínútum. Ólíkt því sem á við hjá fullorðnum má ekki gefa daptomycin með inndælingu í bláæð á 2 mínútum hjá börnum. Börn á aldrinum 7 til 17 ára eiga að fá daptomycin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Hjá börnum yngri en 7 ára sem fá 9-12 mg/kg skal gefa daptomycin á 60 mínútum. Undirbúningur lausnarinnar fyrir innrennsli krefst viðbótar þynningarskrefs sem lýst er hér á eftir.

Cubicin gefið með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin til innrennslis næst með því að leysa frostþurrkaða lyfið upp í 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á um það bil 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Við undirbúning Cubicin fyrir innrennsli í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:
Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað eða þynnt.

Við blöndun:

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni upp og leyfa því síðan að standa í 10 mínútum.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun í lyfinu.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Síðan skal þynna blönduðu lausnina með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) (dæmigert rúmmál er 50 ml).

Við þynningu:

1. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með nýrri sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli með því að hvolfa hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja lausnina sem þörf er á úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
2. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
3. Flytjið blönduðu lausnina í því magni sem þörf er á í 50 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%).
4. Síðan skal gefa blönduðu og þynntu lausnina með innrennsli í bláæð á 30 eða 60 mínútum.

Cubicin er hvorki eðlis- né efnafræðilega samrýmanlegt lausnum sem innihalda glúkósa. Sýnt hefur verið fram á að eftirfarandi lyf eru samrýmanleg þegar þeim er bætt út í innrennslislausnir sem innihalda Cubicin: Aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dópamín, heparín og lídókaín.

Samanlagður geymslutími (blandaðrar lausnar í hettuglasi og þynntrar lausnar í innrennslispoka) við 25°C má ekki vera lengri en 12 klst. (eða 24 klst. í kæli).

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika þynntrar lausnar í innrennslispokum í 12 klst. við 25°C eða 24 klst. í kæli við 2°C – 8°C.

Cubicin gefið með inndælingu í bláæð á 2 mínútum (einungis fullorðnir sjúklingar)

Ekki skal nota vatn við blöndun Cubicin til inndælingar í bláæð. Einungis skal blanda Cubicin með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

50 mg/ml styrkleiki af Cubicin til inndælingar fæst með því að blanda frostþurrkaða lyfinu við 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Frostþurrkaða lyfið leysist upp á u.þ.b. 15 mínútum. Þegar blöndun lyfsins er lokið að fullu er það tært og getur innihaldið nokkrar litlar loftbólur eða froðu við brúnir hettuglassins.

Við undirbúning Cubicin fyrir inndælingu í bláæð skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

Viðhafa skal smitgát þegar frostþurrkað Cubicin er blandað.

1. Fjarlægja skal pólýprópýlen smellulokið þannig að miðhluti gúmmítappans komi í ljós. Strjúka skal yfir efsta hluta gúmmítappans með sprittþurrku eða annarri sótthreinsandi lausn og leyfa honum að þorna. Eftir að hann hefur verið hreinsaður má ekki snerta gúmmítappann eða láta hann komast í snertingu við neitt. Draga skal 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn upp í sprautu með sæfðri flutningsnál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli, eða nálarlausum búnaði, dæla síðan hægt og rólega gegnum miðhluta gúmmítappans í hettuglasið og beina um leið nálinni að vegg hettuglassins.
2. Snúa skal hettuglasinu varlega til að tryggja að allt lyfið blotni upp og leyfa því síðan að standa í 10 mínútur.
3. Loks skal velta/snúa hettuglasinu varlega í nokkrar mínútur eftir því sem þarf til að lausnin verði tær. Forðast ber að hrista/skekja hettuglasið kröftuglega, til þess að koma í veg fyrir froðumyndun í lyfinu.
4. Skoða skal blönduðu lausnina vandlega til að tryggja að lyfið sé uppleyst og rýna vel í hana til að gæta þess að hún sé laus við agnir áður en hún er notuð. Liturinn á blönduðum Cubicin lausnum er allt frá því að vera fölgulur til ljósbrúnn.
5. Draga skal blandaða vökvann (50 mg daptomycin/ml) hægt upp úr hettuglasinu með sæfðri nál sem er 21 gauge eða minna að þvermáli.
6. Hvolfa skal hettuglasinu til að lausnin renni að tappanum. Nota skal nýja sprautu og stinga nálinni inn í hettuglasið sem er á hvolfi. Halda skal hettuglasinu á hvolfi og staðsetja nálaroddinn við neðsta hluta lausnarinnar í hettuglasinu á meðan lausnin er dregin upp í sprautuna. Áður en nálin er tekin úr hettuglasinu, skal draga stimpilinn alla leið aftur í enda sprautunnar til að fjarlægja alla lausnina úr hettuglasinu sem er á hvolfi.
7. Skipta skal um nál fyrir inndælinguna í bláæð.
8. Losa skal út loft, stórar loftbólur og umframmagn af lausn til að fá réttan skammt.
9. Síðan skal gefa blönduðu lausnina hægt í bláæð á 2 mínútum.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasi í 12 klst. við 25°C og allt að 48 klst. í kæli (2°C – 8°C).

Hins vegar skal frá örverufræðilegu sjónarmiði nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími á ábyrgð notandans og venjulega ætti ekki að geyma lyfið lengur en 24 klst. við 2°C – 8°C nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en framangreind.

Cubicin hettuglös eru einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum.