I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrā flakonā ir 350 mg daptomicīna (*daptomycinum*).
Vienā ml pēc šķīdināšanas ar 7 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma ir 50 mg daptomicīna.

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Katrā flakonā ir 500 mg daptomicīna (*daptomycinum*).
Vienā ml pēc šķīdināšanas ar 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma ir 50 mg daptomicīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Gaiši dzeltena vai gaiši brūna liofilizēta masa vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cubicin ir indicēts sekojošu infekciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).
- Pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas (kĀMAI).
- Pieaugušajiem pacientiem labās puses infekciozs endokardīts (LIE), ko izraisījis *Staphylococcus aureus.* Pieņemot lēmumu par daptomicīna lietošanu, ieteicams ņemt vērā organisma antibakteriālo uzņēmību un speciālista viedokli. Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.
- Pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) *Staphylococcus aureus* bakteriēmija (SAB). Pieaugušajiem zāles paredzēts lietot ar LIE vai kĀMAI saistītas bakterēmijas gadījumā, bet bērniem — ar kĀMAI saistītas bakterēmijas gadījumā.

Daptomicīns darbojas tikai pret grampozitīvām baktērijām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Jauktu infekciju gadījumā, kad ir aizdomas par gramnegatīvām un/vai noteikta veida anaerobām baktērijām, Cubicin jālieto vienlaikus ar atbilstošu antibakteriālu līdzekli (līdzekļiem).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibiotiku lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Klīniskajos pētījumos pacientiem daptomicīnu ievadīja vismaz 30 minūšu ilgas infūzijas veidā. Nav klīniskās pieredzes par daptomicīna ievadīšanu pacientiem 2 minūšu injekcijas veidā. Šis lietošanas veids pētīts vienīgi veseliem cilvēkiem. Tomēr, salīdzinot datus par vienādu daptomicīna devu lietošanu 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā, nekonstatēja klīniski nozīmīgas daptomicīna farmakokinētikas un drošuma profila atšķirības (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušie
- kĀMAI bez pavadošas SAB: Cubicin 4 mg/kg ievada reizi 24 stundās 7-14 dienas vai līdz infekcija ir izzudusi (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- kĀMAI ar pavadošu SAB: Cubicin 6 mg/kg ievada reizi 24 stundās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešamo devu pielāgošanu skatīt zemāk. Saistībā ar pastāvošo komplikāciju risku atsevišķiem pacientiem ārstēšana var būt ilgāka par 14 dienām.
- Diagnosticēts vai aizdomas par LIE, ko izraisījis *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg ievada reizi 24 stundās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešamo devu pielāgošanu skatīt zemāk. Ārstēšanas ilgums jānosaka saskaņā ar vispāratzītām rekomendācijām.

Cubicin ievada intravenozi, izšķīdinot 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Cubicin nedrīkst lietot biežāk kā reizi dienā.

Ārstēšanas sākumā un pēc tam regulāri tās laikā (vismaz reizi nedēļā) jānosaka kreatīnfosfokināzes (KFK) koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Daptomicīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm.

Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ (skatīt tabulu un zemteksta piezīmes zemāk) Cubicin drīkst lietot pieaugušiem pacientiem ar jebkuras pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min.) tikai tādā gadījumā, ja gaidāmais klīniskais ieguvums atsver iespējamo risku. Visiem pacientiem ar jebkādas pakāpes nieru darbības traucējumiem stingri jākontrolē atbildreakcija pret ārstēšanu, nieru darbība un kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Cubicin lietošanas shēma pediatriskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav noteikta.

Devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, vadoties pēc indikācijas un kreatinīna klīrensa

Terapeitiskā indikācija	**Kreatinīna klīrenss**	**Ieteicamā deva**	**Komentāri**
kĀMAI bez pavadošas SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg reizi dienā	Skatīt 5.1. apakšpunktā
	< 30 ml/min	4 mg/kg reizi 48 stundās	(1, 2)
LIE vai kĀMAI ar pavadošu SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg reizi dienā	Skatīt 5.1. apakšpunktā
	< 30 ml/min	6 mg/kg reizi 48 stundās	(1, 2)
kĀMAI = komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas; SAB = *S. aureus* bakterēmija (1) Lietošanas drošums un efektivitāte, kas attiecas uz devu ievades intervālu korekciju, nav izvērtēta kontrolētos klīniskajos pētījumos un to pamato tikai farmakokinētiskie pētījumi un modeļu rezultāti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). (2) Šāda devas korekcija, kas balstīta uz farmakokinētiskiem datiem ar brīvprātīgajiem, ieskaitot FK modeļu rezultātus, ieteicama pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze (HD) vai ilgstoši tiek veikta ambulatora peritoneāla dialīze (IAPD). Ja vien iespējams, Cubicin jāievada pēc dialīzes procedūras beigām dienā, kad veic dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).			

Aknu darbības traucējumi
Lietojot Cubicin pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ, lietojot Cubicin šiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem, izņemot tos, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi, jālieto ieteicamā deva (skatīt iepriekš un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (1 līdz 17 gadi)
Ieteicamās devas pediatriskiem pacientiem atkarībā no vecuma un indikācijas ir norādītas zemāk.

Vecuma grupa	**Indikācija**			
	kĀMAI bez SAB		**Ar SAB saistīta kĀMAI**	
	Zāļu lietošanas shēma	**Terapijas ilgums**	**Zāļu lietošanas shēma**	**Terapijas ilgums**
12 līdz 17 gadi	5 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 30 minūšu ilgas infūzijas veidā	Līdz 14 dienām	7 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 30 minūšu ilgas infūzijas veidā	(1)
7 līdz 11 gadi	7 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 30 minūšu ilgas infūzijas veidā		9 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 30 minūšu ilgas infūzijas veidā	
2 līdz 6 gadi	9 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 60 minūšu ilgas infūzijas veidā		12 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 60 minūšu ilgas infūzijas veidā	
1 līdz < 2 gadi	10 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 60 minūšu ilgas infūzijas veidā		12 mg/kg reizi 24 stundās, ievadot 60 minūšu ilgas infūzijas veidā	

kĀMAI = komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas; SAB = *S. aureus* bakterēmija;
(1) Minimālajam ar Cubicin ārstēšanas ilgumam pediatriskajiem pacientiem ar SAB jābūt atbilstošam konkrētajam pacientam noteiktajam komplikāciju riskam. Ārstēšanas ilgums ar Cubicin varētu būt ilgāks par 14 dienām atbilstoši konkrētajam pacientam noteiktajam komplikāciju riskam. Pediatriskajā SAB pētījumā vidējais ārstēšanas ilgums ar i.v. Cubicin bija 12 dienas, diapazonā no 1 līdz 44 dienām. Terapijas ilgumam jābūt saskaņā ar pieejamajām oficiālajām rekomendācijām.

Cubicin lieto intravenozi, izšķīdinot 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Cubicin nedrīkst lietot biežāk kā vienu reizi dienā.

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis jānosaka, uzsākot ārstēšanu, un regulāri (vismaz reizi nedēļā) ārstēšanās laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskiem pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu, nedrīkst lietot Cubicin, jo ir iespējams iedarbības uz muskuļiem, neiromuskulāro un/vai nervu sistēmu (perifēro un/vai centrālo) risks, ko novēroja jaundzimušiem suņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Pieaugušajiem Cubicin ievada intravenozas infūzijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu) 30 minūšu laikā vai intravenozas injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu) 2 minūšu laikā.

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 7 līdz 17 gadiem Cubicin ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Pediatriskiem pacientiem no 1 līdz 6 gadu vecumam Cubicin ievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi
Ja pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Cubicin diagnosticēta cita infekcija, kas nav kĀMAI vai LIE, jāapsver iespēja uzsākt alternatīvu antibakteriālu terapiju, kas uzrādījusi efektivitāti specifiskās(o) diagnosticētās(o) infekcijas(u) ārstēšanā.

Anafilakses/paaugstinātas jutības reakcijas
Pēc Cubicin lietošanas ziņots par anafilakses/paaugstinātas jutības reakcijām. Ja pēc Cubicin lietošanas attīstās alerģiska reakcija, zāļu lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Pneimonija
Klīniskos pētījumos pierādīts, ka Cubicin nav efektīvs pneimonijas ārstēšanā. Tāpēc Cubicin nav indicēts pneimonijas ārstēšanai.

Staphylococcus aureus izraisīta LIE
Klīniskie dati par Cubicin lietošanu *Staphylococcus aureus* izraisīta LIE ārstēšanai ir ierobežoti ar19 pieaugušiem pacientiem (skatīt "Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem" 5.1. apakšpunktā). Nav pierādīts Cubicin drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, kam ir *Staphylococcus aureus* izraisīts labās puses infekciozs endokardīts (LIE).
Cubicin efektivitāte pacientiem ar *Staphylococcus aureus* izraisītu sirds vārstuļu protēžu infekciju vai kreisās puses infekciozu endokardītu nav pieradīta.

Smagas infekcijas
Pacientiem ar smagām infekcijām nekavējoties jāsaņem visa nepieciešamā ķirurģiskā palīdzība (piemēram, bojāto audu amputācija, protēžu noņemšana, sirds vārstuļu operācija).

Enterokoku infekcijas
Nav iegūti pietiekami pierādījumi, lai būtu iespējams izdarīt kādus secinājumus par iespējamu klīnisku efektivitāti, lietojot Cubicin pie *Enterococcus faecalis* vai *Enterococcus faecium* infekcijas. Turklāt nav noteikta daptomicīna dozēšanas shēma, kas būtu piemērojama enterokoku infekciju (ar vai bez bakteriēmijas) ārstēšanai. Saņemti ziņojumi par terapeitiskās neveiksmes gadījumiem enterokoku infekciju, kur lielākajā daļā gadījumu diagnosticēja arī bakterēmiju, ārstēšanā ar daptomicīnu. Dažos gadījumos terapeitiskā neveiksme saistīta ar atsevišķu mikroorganismu samazinātu jutību vai tiešu rezistenci pret daptomicīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rezistenti mikroorganismi
Pretmikrobu līdzekļu lietošana var veicināt rezistentu mikroorganismu savairošanos. Ja terapijas laikā rodas superinfekcija, jāveic atbilstoši pasākumi.

Clostridioides difficile izraisīta caureja
Pēc Cubicin lietošanas ziņots par *Clostridioides difficile* izraisītu caureju (CDIC) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par CDIC vai slimība ir apstiprināta, Cubicin lietošana var būt jāpārtrauc un, ja klīniski indicēts, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Zāļu/laboratorisko izmeklējumu mijiedarbība
Analīžu veikšanai lietojot atsevišķus rekombinantos tromboplastīna reaģentus, reģistrēti viltus protrombīna laika (PL) pagarināšanās un starptautiskās normalizētās attiecības (INR) palielināšanās gadījumi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kreatīnfosfokināze un miopātija
Ārstēšanas laikā ar Cubicin ziņots par kreatīnfosfokinātzes (KFK; MM izoenzīma) līmeņa palielināšanos plazmā vienlaikus ar muskuļu sāpēm un/vai vājumu un miozīta, mioglobinēmijas un rabdomiolīzes gadījumiem (skatīt 4.5., 4.8. un 5.3. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos izteikta KFK līmeņa palielināšanās plazmā (līdz > 5x virs augšējās normas robežas (ANR)) bez muskuļu simptomiem biežāk bija vērojama ar Cubicin ārstētiem pacientiem (1,9 %) nekā tiem, kas saņēma salīdzinošos līdzekļus (0,5 %). Tādēļ jāievēro šādi ieteikumi:

- KFK līmenis plazmā jāmēra sākumā un regulāri (vismaz reizi nedēļā) terapijas laikā visiem pacientiem.
- Pacientiem ar palielinātu miopātijas risku, piemēram, pacientiem ar jebkuras pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min; skatīt 4.2. apakšpunktu), pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze vai IAPD, un pacientiem, kuri lieto citas ar miopātijas rašanos saistītas zāles (piemēram, HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, fibrātus un ciklosporīnu), KFK līmenis jānosaka biežāk (piemēram, ik pēc 2-3 dienām vismaz pirmo divu ārstēšanas nedēļu laikā).
- Nav iespējams izslēgt iespēju, ka pacientiem, kuriem terapijas sākumā KFK normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 5 reizes, daptomicīna terapijas laikā tā (KFK koncentrācija) nepalielināsies vēl vairāk. Uzsākot terapiju ar daptomicīnu, šo apstākli bez ievērības atstāt nedrīkst. Turklāt, ja daptomicīns tiek ordinēts šādiem pacientiem, kontroles pasākumi jāveic ne retāk (biežāk) kā reizi nedēļā.
- Ja vien ieguvums neatsver risku, pacientiem, kuriem ir nozīmētas arī citas zāles, kuru lietošana ir saistīta ar miopātijas attīstību, ordinēt Cubicin nav atļauts.
- Terapijas laikā pacienti regulāri jāpārbauda attiecībā uz jebkurām pazīmēm vai simptomiem, kas varētu liecināt par miopātiju.
- Visiem pacientiem, kuriem attīstās nezināmas etioloģijas muskuļu sāpes, jutīgums, vājums vai krampji, KFK koncentrācija jākontrolē reizi divās dienās. Neskaidras etioloģijas muskuļu simptomu gadījumā, kā arī tad, ja CFK koncentrācija sasniedz līmeni, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu, Cubicin ir jāatceļ.

Perifēra neiropātija
Pacienti, kam rodas pazīmes vai simptomi, kas var liecināt par perifēru neiropātiju ārstēšanas laikā ar Cubicin, ir jāizmeklē, un jāapsver daptomicīna lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Pediatriskiem pacientiem līdz viena gada vecumam Cubicin nedrīkst lietot, jo ir iespējamas iedarbības risks uz muskuļu, neiromuskulāro un/vai nervu sistēmu (perifēro un/vai centrālo). Šī iedarbība tika novērota jaundzimušiem suņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Eozinofīla pneimonija
Saņemti ziņojumi par eozinofīlās pneimonijas gadījumiem pacientiem, kuri saņēma Cubicin (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gadījumos, kas saistīti ar Cubicin lietošanu, pacientiem attīstījās drudzis, aizdusa ar apgrūtinātas elpošanas izraisītu hipoksiju un difūzs infiltrāts plaušās vai organizējusies pneimonija. Lielākajā daļā gadījumu eozinofīlā pneimonija attīstījās vairāk nekā 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar Cubicin uzsākšanas, un stāvoklis uzlabojās, pārtraucot Cubicin lietošanu un uzsākot ārstēšanu ar steroīdiem. Ziņots par eozinofīlās pneimonijas recidīva gadījumiem pēc zāļu atkārtotas lietošanas. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar Cubicin attīstās šie simptomi un pazīmes, nekavējoties jāveic medicīniska izmeklēšana, tai skaitā, ja piemērojama, bronhoalveolāra lavāža, lai izslēgtu citu ierosinātāju (piemēram, bakteriālu infekciju, sēnīšu infekciju, parazītu, citu zāļu) iesaisti. Nekavējoties jāpārtrauc Cubicin lietošana un, ja nepieciešams, jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiskajiem kortikosteroīdiem.

Smagas nevēlamas ādas reakcijas
Daptomicīna lietotājiem novērotas smagas nevēlamas ādas reakcijas (SNĀR), tostarp zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS*), kā arī vezikulāri un bulozi izsitumi, kas skar vai neskar arī gļotādas (Stīvensa-Džonsona sindroms (SDS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN)) un var būt dzīvībai bīstami vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nozīmēšanas laikā pacienti jāinformē par smagas ādas reakcijas pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādu reakciju, nekavējoties jāpārtrauc Cubicin lietošana un jāapsver alternatīva terapija. Ja daptomicīna lietošanas laikā pacientam radusies smaga nevēlama ādas reakcija, tā lietošanu šādam pacientam nedrīkst atsākt nekad.

Tubulointersticiāls nefrīts
Daptomicīna pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par tubulointersticiāla nefrīta (TIN) gadījumiem. Pacienti, kuriem Cubicin lietošanas laikā rodas drudzis, izsitumi, eozinofilija un/vai sākas vai pastiprinās nieru darbības traucējumi, jāveic medicīniska izmeklēšana. Ja ir aizdomas par TIN, Cubicin lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana un/vai pasākumi.

Nieru darbības traucējumi
Ārstēšanas laikā ar Cubicin ziņots par nieru darbības traucējumiem. Arī smagi nieru darbības traucējumi var predisponēt pacientu daptomicīna līmeņa pieaugumam, kas var palielināt miopātijas rašanās risku (skat. iepriekš).

Pieaugušiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min, jāveic Cubicin devas intervāla pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Lietošanas drošība un efektivitāte, kas attiecas uz devu ievades intervālu korekciju, nav izvērtēta kontrolētos klīniskos pētījumos un ieteikumi galvenokārt pamatojas uz farmakokinētisko modeļu datiem. Šādiem pacientiem Cubicin atļauts lietot tikai tad, ja gaidāmais klīniskais ieguvums atsver iespējamo risku.

Pacientiem, kuriem jau pirms ārstēšanas sākšanas ar Cubicin ir zināmas pakāpes nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min), Cubicin ieteicams lietot ar piesardzību. Ieteicams regulāri kontrolēt nieru darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Turklāt vienlaikus lietojot potenciāli nefrotoksiskus līdzekļus, neatkarīgi no pacienta nieru darbības, ieteicams regulāri kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cubicin lietošanas shēma pediatriskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav noteikta.

Aptaukošanās
Pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu (ĶMI pārsniedz 40 kg/m^2), kuriem kreatinīna klīrenss pārsniedz 70 ml/min, daptomicīna $AUC_{0-\infty}$ bija nozīmīgi palielināts (vidēji par 42 %), salīdzinot ar līdzīgām kontrolpersonām bez aptaukošanās. Informācija par daptomicīna drošību un efektivitāti ļoti dūšīgiem cilvēkiem ir nepietiekama, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr pašlaik nav pierādījumu, ka būtu jāsamazina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Daptomicīna metabolismā citohroms P450 (CYP450) ir iesaistīts nedaudz vai nav iesaistīts nemaz. Maz ticams, ka daptomicīns inhibēs vai inducēs tādu zāļu metabolismu, kuras tiek metabolizētas P450 sistēmā.

Veikti mijiedarbības pētījumi ar Cubicin un aztreonāmu, tobramicīnu, varfarīnu un probenecīdu. Daptomicīns neietekmēja varfarīna vai probenecīda farmakokinētiku, un šīs zāles neietekmēja arī daptomicīna farmakokinētiku. Aztreonāms būtiski neietekmēja daptomicīna farmakokinētiku.

Lai gan, lietojot Cubicin 2 mg/kg devu intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laika periodā kopā ar tobramicīnu, novēroja nelielas izmaiņas daptomicīna un tobramicīna farmakokinētikā, šīs izmaiņas nebija statistiski nozīmīgas. Mijiedarbība starp daptomicīnu un tobramicīnu, lietojot apstiprināto Cubicin devu, nav zināma. Lietojot Cubicin kopā ar tobramicīnu, jāievēro piesardzība.

Pieredze par Cubicin lietošanu kopā ar varfarīnu ir ierobežota. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar Cubicin un citiem antikoagulantiem, izņemot varfarīnu. Pirmo dienu laikā pēc ārstēšanas ar Cubicin uzsākšanas pacientiem, kuri Cubicin lieto kopā ar varfarīnu, jākontrolē antikoagulanta aktivitāte.

Pieredze par daptomicīna lietošanu vienlaikus ar citām zālēm, kas var izraisīt miopātiju (piemēram, HMG-CoA reduktāzes inhibitori), nav pietiekama. Tomēr pieaugušiem pacientiem, kas lieto vienu no šīm zālēm vienlaikus ar Cubicin, dažos gadījumos konstatēta izteikta KFK līmeņa palielināšanās un rabdomiolīzes gadījumi. Ārstēšanas laikā ar Cubicin citu ar miopātiju saistīto zāļu lietošanu, ja iespējams, ieteicams uz laiku pārtraukt, ja vien vienlaicīgas lietošanas ieguvums neattaisno risku. Ja no vienlaikus lietošanas nevar izvairīties, KFK līmenis jānosaka biežāk nekā reizi nedēļā un stingri jāuzrauga, vai pacientiem nerodas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par miopātiju. Skatīt 4.4., 4.8. un 5.3. apakšpunktu.

Daptomicīns tiek izvadīts galvenokārt filtrācijas veidā caur nierēm un tādējādi, lietojot vienlaikus ar zālēm, kas samazina filtrāciju nierēs (piemēram, NPL un COX-2 inhibitoriem), var palielināties zāļu līmenis plazmā. Turklāt vienlaicīgas lietošanas laikā iespējama farmakodinamiska mijiedarbība papildinošas ietekmes dēļ uz nierēm. Tādēļ vienlaikus ar citām zālēm, kas mazina filtrāciju nierēs, daptomicīns jālieto ar piesardzību.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir aprakstīti gadījumi, kad ir novērota mijiedarbība starp daptomicīnu un noteiktiem reaģentiem, kurus dažkārt izmanto, nosakotot protrombīna laiku/starptautisko normalizēto attiecību (PL/INR). Šie traucējumi ir radījuši kļūdainu protrombīna laika (PL) un INR pieaugumu. Ja pacientiem, kuri lieto daptomicīnu, novēro neskaidras etioloģijas PL/INR patoloģijas, ir jāievēro iespēja, ka laboratorisko izmeklējumu rezultātus ietekmē mijiedarbība *in vitro* ar laboratorisko izmeklējumu. Rezultātu kļūdu iespējams mazināt gadījumā, ja paraugus PL un/vai INR analīzēm ņem tad, kad daptomicīna koncentrācija plazmā ir viszemākā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par daptomicīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Cubicin grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība, t.i., tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums attaisno iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Atsevišķa gadījuma pētījumā ar cilvēkiem mātei, kura baroja bērnu ar krūti, 28 dienas ievadīja intravenozi Cubicin 500 mg/dienā devu, un 27. dienā 24 stundu ilgā periodā tika vākti pacientes piena paraugi. Krūts pienā noteiktā maksimālā daptomicīna koncentrācija bija 0,045 µg/ml, kas ir zema koncentrācija. Tādēļ līdz brīdim, kad būs iegūta papildus pieredze, ārstēšanas laikā ar Cubicin mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, zīdīšana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Klīniskie dati par daptomicīna ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā novērotās blakusparādības, uzskata, ka Cubicin nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Klīniskos pētījumos Cubicin saņēma 2 011 pieauguši cilvēki. Šo pētījumu laikā 1 221 cilvēks saņēma 4 mg/kg dienas devu, no kuriem 1 108 bija pacienti un 113 bija veseli brīvprātīgie; 460 cilvēki saņēma 6 mg/kg dienas devu, no kuriem 304 bija pacienti un 156 bija veseli brīvprātīgie. Pediatriskajos pētījumos Cubicin saņēma 372 pacienti, no kuriem 61 saņēma vienreizēju devu, bet 311 saņēma shēmu kĀMAI vai SAB ārstēšanai (dienas deva bija robežās no 4 mg/kg līdz 12 mg/kg). Par blakusparādībām (t.i., par reakcijām, ko pētnieks uzskata par iespējami, varbūtēji vai noteikti saistītām ar zālēm) saņemts līdzīgs ziņojumu skaits gan Cubicin, gan salīdzinošo preparātu grupās.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (biežums bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)) ir sēnīšu infekcijas, urīnceļu infekcija, *Candida* infekcija, anēmija, trauksme, bezmiegs, reibonis, galvassāpes, hipertensija, hipotensija, sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, caureja, meteorisms, vēdera uzpūšanās, patoloģiski aknu funkcionālie testi (paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) vai sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis asinīs), izsitumi, nieze, sāpes ekstremitātēs, paaugstināta kreatīnfosfokināzes (KFK) koncentrācija asinīs, reakcijas infūzijas vietā, drudzis, astēnija.

Smagākas blakusparādības, par kurām tiek ziņots retāk, ietver paaugstinātas jutības reakcijas, eozinofilu pneimoniju (kas dažkārt izpaužas kā organizējusies pneimonija), zāļu izraisītareakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS), angioneirotisko tūsku un rabdomiolīzi.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts
Terapijas un novērošanas perioda laikā ziņots par šādām blakusparādībām ar šādu biežumu: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības

Sistēmas orgānu grupa	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	*Bieži:*	Sēnīšu infekcijas, urīnceļu infekcija, *Candida* infekcija
	Retāk:	Fungēmija
	Nav zināmi:*	*Clostridioides difficile* izraisīta caureja**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	*Bieži:*	Anēmija
	Retāk:	Trombocitēmija, eozinofilija, palielināts starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītājs, leikocitoze
	Reti:	Pagarināts protrombīna laiks (PL)
	Nav zināmi:*	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	*Nav zināmi*:*	Paaugstināta jutība**, kas minēta atsevišķos spontānos ziņojumos tostarp, bet ne tikai angioneirotiskā tūska, plaušu eozinofilija, mutes dobuma un rīkles pietūkuma sajūta, anafilakse**, infūzijas reakcijas, ietverot šādus simptomus: tahikardija, sēkšana, paaugstināta ķermeņa

		temperatūra, drebuļi, sistēmisks piesārtums, vertigo, ģībšana un metāliska garša mutē
Vielmaiņas un uztures traucējumi	*Retāk:*	Samazināta ēstgriba, hiperglikēmija, elektrolītu līdzsvara traucējumi
Psihiskie traucējumi	*Bieži:*	Trauksme, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	*Bieži:* *Retāk:* *Nav zināmi*:*	Reibonis, galvassāpes Parestēzijas, garšas sajūtas traucējumi, trīce, acu kairinājums Perifēra neiropātija**
Ausu un labirinta bojājumi	*Retāk:*	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	*Retāk:*	Supraventrikulāra tahikardija, ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi	*Bieži:* *Retāk:*	Hipertensija, hipotensija Pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	*Nav zināmi*:*	Eozinofila pneimonija[1]**, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	*Bieži:* *Retāk:*	Sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, caureja, meteorisms, vēdera uzpūšanās Dispepsija, glosīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	*Bieži:* *Reti:*	Patoloģiski aknu funkcionālie testi[2] (paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) vai sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis asinīs) Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	*Bieži:* *Retāk:* *Nav zināmi*:*	Izsitumi, nieze Nātrene Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP), zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)**, vezikulobulozi izsitumi, kas rodas vai nerodas arī uz gļotādas (SDS vai TEN)**
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	*Bieži:* *Retāk:* *Nav zināmi*:*	Sāpes ekstremitātēs, paaugstināta kreatīnfosfokināzes (KFK)[2] koncentrācija asinīs Miozīts, paaugstināta mioglobīna koncentrācija, muskuļu vājums, muskuļu sāpes, artralģija, paaugstināta laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācija serumā, muskuļu krampji Rabdomiolīze[3] **
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	*Retāk:* *Nav zināmi*:*	Nieru darbības traucējumi, tai skaitā nieru mazspēja un nieru nepietiekamība, paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā Tubulointersticiāls nefrīts (TIN)**
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	*Retāk:*	Vaginīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	*Bieži:* *Retāk:*	Reakcijas infūzijas vietā, drudzis, astēnija Nespēks, sāpes

* Pamatojoties uz pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem ziņojumiem. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots brīvprātīgi un no nenoteikta skaita pacientu grupas, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu, tāpēc tas klasificēts kā „nav zināmi".

** Skatīt 4.4. apakšpunktā.

[1] Lai gan precīza eozinofīlās pneimonijas, kas saistīta ar daptomicīna lietošanu, sastopamība nav zināma, līdz šim saņemto spontāno ziņojumu skaits ir ļoti neliels (< 1/10 000).

[2] Dažos gadījumos ir aprakstīta miopātija ar paaugstinātu KFK koncentrāciju un muskuļu simptomiem. Pacientiem ir novērots arī paaugstināta transamināžu koncentrācija. Ir ļoti ticams, ka šis transamināžu koncentrācijas pieaugums ir saistīts ar preparāta ietekmi uz skeleta muskulatūru. Vairumā gadījumu transamināžu koncentrācijas pieaugums ir bijis 1. līdz 3. toksicitātes pakāpes un izzuda pēc terapijas beigām.

[3] Kad bija pieejama klīniskā informācija par pacientiem, lai veiktu novērtējumu, konstatēts, ka aptuveni 50 % no šiem gadījumiem radās pacientiem ar iepriekš esošiem nieru darbības traucējumiem vai tiem, kas vienlaikus saņem rabdomiolīzi izraisošas zāles.

Drošuma dati par daptomicīna lietošanu 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā atvasināti no divu farmakokinētisko pētījumu rezultātiem, kuros piedalījās veseli pieauguši brīvprātīgie. Pamatojoties uz šo pētījumu rezultātiem, abām daptomicīna lietošanas metodēm, 2 minūšu intravenozai injekcijai un 30 minūšu intravenozai infūzijai, ir līdzīgs drošuma un panesamības profils. Netika konstatētas būtiskas atšķirības lokālajā panesamībā vai nevēlamo blakusparādību raksturā vai attīstības biežumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt uzturošus pasākumus. Daptomicīnu no organisma var lēnām izvadīt ar hemodialīzi (aptuveni 15 % no lietotās devas tiek izvadīti 4 stundu laikā) vai ar peritoneālo dialīzi (aptuveni 11 % no lietotās devas tiek izvadīti 48 stundu laikā).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretmikrobu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi pretmikrobu līdzekļi, ATĶ kods: J01XX09

Darbības mehānisms
Daptomicīns ir cikliska lipopeptīda dabisks produkts, kas darbojas tikai pret grampozitīvām baktērijām.

Darbības mehānisms ietver saistīšanos (kalcija jonu klātbūtnē) ar augšanas un miera fāzē esošu baktēriju šūnu membrānām, izraisot depolarizāciju un ātru olbaltumvielu, DNS un RNS sintēzes nomākumu. Tas izraisa baktēriju šūnu nāvi ar nenozīmīgu šūnu līzi.

FK/FD attiecība
Daptomicīnam piemīt ātra, no koncentrācijas atkarīga baktericīda aktivitāte pret grampozitīviem mikroorganismiem *in vitro* un *in vivo* dzīvnieku modeļos. Dzīvnieku modeļos AUC/MIK un C_{max}/MIK korelē ar efektivitāti un paredzamo baktēriju nogalināšanu *in vivo*, lietojot vienreizējas devas, kas atbilst pieauguša cilvēka devai 4 mg/kg un 6 mg/kg reizi dienā.

Rezistences mehānisms
Galvenokārt ārstēšanas laikā saņemti ziņojumi par baktēriju celmiem ar pazeminātu jutību pret daptomicīnu pacientiem ar grūti ārstējamām infekcijām un/vai lietojot to ilgstoši. Saņemti arī ziņojumi par terapeitiskās neveiksmes gadījumiem pacientiem ar *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* un *Enterococcus faecium* infekciju, tai skaitā pacientiem ar bakteriēmiju, un tie tiek saistīti ar atsevišķu mikroorganismu samazinātu jutību vai tiešu rezistenci pret ārstēšanu ar daptomicīnu.

Mehānisms(i) rezistencei pret daptomicīnu nav pilnībā noskaidrots(i).

Robežkoncentrācijas
Eiropas pretmikrobu jutības testēšanas komiteja (EUCAST) ir noteikusi, ka minimālās inhibējošas koncentrācijas (MIK) attiecībā pret stafilokoku un streptokoku grupas mikroorganismiem (izņemot *S. pneumoniae*) ir ≤ 1 mg/l jutīgiem organismiem un > 1 mg/l nejutīgiem organismiem.

Jutība
Rezistences sastopamība atsevišķām sugām var būt atšķirīga dažādās ģeogrāfiskās vietās un laikā un vēlams ņemt vērā vietējo informāciju par rezistenci, īpaši ārstējot smagas infekcijas. Ja vietēji rezistences sastopamība ir tāda, ka līdzekļa lietderība vismaz dažu infekcijas veidu gadījumā ir apšaubāma, nepieciešamības gadījumā jājautā padoms speciālistam.

Parasti jutīgas sugas
Staphylococcus aureus *
Staphylococcus haemolyticus
Koagulāzes negatīvie stafilokoki
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae equisimilis apakšsuga*
*Streptococcus pyogenes**
G grupas streptokoki
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus sugas
Iedzimti rezistenti mikroorganismi
Gramnegatīvi mikroorganismi

* atzīmētas sugas, pret kurām uzskata, ka klīniskos pētījumos aktivitāte ir pietiekami pierādīta.

Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem
Divu ar pieaugušajiem veiktu klīnisko pētījumu laikā komplicētu ādas un mīksto audu infekciju gadījumā 36 % ar Cubicin ārstēto pacientu atbilda sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroma (SIRS) kritērijiem. Biežāk ārstētais infekcijas veids bija brūču infekcija (38 % pacientu), bet 21 % bija lieli abscesi. Šie ārstēto pacientu grupu ierobežojumi jāņem vērā, lemjot par Cubicin lietošanu.

Nejaušinātā, kontrolētā, atklātāpētījumā ar 235 pieaugušiem pacientiem ar *Staphylococcus aureus* izraisītu bakteriēmiju (t.i., pirms pirmās devas lietošanas tika konstatēts vismaz viens pozitīvs asins parauga uzsējums *Staphylococcus aureus* kultūrā) 19 no 120 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Cubicin, atbilda LIE kritērijiem. No šiem 19 pacientiem, 11 bija inficēti ar *Staphylococcus aureus,* kas ir jutīgs pret meticilīnu(*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus* - MSSA), bet 8 bija inficēti ar meticilīnrezistentu *Staphylococcus aureus* formu (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* - MSRA). LIE pacientu ārstēšanas rezultāti apkopoti zemāk esošajā tabulā.

Pacientu grupa	**Daptomicīns**	**Salīdzinājuma antibiotika**	**Atšķirības rezultātos**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Attiecība (95 % TI)**
ITT (*intention to treat* – ar nolūku ārstēt) grupa			
LIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (pēc protokola) grupa			
LIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Ilgstošas vai atkārtotas *Staphylococcus aureus* infekcijas dēļ ārstēšana bija nesekmīga 19/120 (15,8 %) pacientiem Cubicin grupā, 9/53 (16,7 %) pacientiem vankomicīna grupā un 2/62 (3,2 %) pacientiem grupā, kurā pacienti tika ārstēti ar anti-stafilokoku pussintētiskā penicilīna preparātiem. No šiem pacientiem sešiem Cubicin grupas un vienam vankomicīna grupas pacientam, kuri bija inficēti ar *Staphylococcus aureus,* attīstījās paaugstināta daptomicīna MIK ārstēšanas laikā vai pēc tās (skatīt iepriekš "Rezistences mehānisms"). Vairākumam pacientu, kuru ārstēšana bija nesekmīga ilgstošas vai

atkārtotas *Staphylococcus aureus* infekcijas dēļ, konstatēja smagas infekcijas un viņiem nebija sniegta nepieciešamā ķirurģiskā palīdzība.

Klīniskā efektivitāte pediatriskajiem pacientiem
Daptomicīna drošums un efektivitāte bija vērtēta pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem (pētījums DAP-PEDS-07-03) ar grampozitīvu baktēriju izraisītu kĀMAI. Pacienti bija iesaistīti pakāpeniski, labi definētās vecuma grupās un ar atbilstoši vecumam norādītām devām, ko lietoja vienu reizi dienā līdz 14 dienas ilgi, sekojoši:

- 1. vecuma grupu (n=113): no 12 līdz 17 gadu vecumam ārstēja ar daptomicīna devu 5 mg/kg vai salīdzinājuma standarta terapiju (ST);
- 2. vecuma grupu (n=113): no 7 līdz 11 gadu vecumam ārstēja ar daptomicīna devu 7 mg/kg vai ST;
- 3. vecuma grupu (n=125): no 2 līdz 6 gadu vecumam ārstēja ar daptomicīna devu 9 mg/kg vai ST;
- 4. vecuma grupu (n=45): no 1 līdz< 2 gadu vecumam ārstēja ar daptomicīna devu 10 mg/kg vai ST.

Pētījuma DAP-PEDS-07-03 primārais mērķis bija noskaidrot terapijas drošumu. Sekundārie mērķi ietvēra no vecuma atkarīgu intravenozu daptomicīna devu efektivitātes novērtēšanu, salīdzinot ar standarta terapiju. Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija sponsora definēts klīniskais rezultāts izārstēšanas novērtēšanas vizītē (*test-of-cure* – TOC), ko definēja maskēts medicīniskais direktors.Kopā pētījumā tika ārstēti 389 pacienti, ieskaitot 256 pacientus, kuri saņēma daptomicīnu, un 133 pacientus, kuri saņēma standarta terapiju. Veiksmīga klīniskā iznākuma biežums visās populāciju grupās bija salīdzināms starp daptomicīna un ST grupām, pamatojot primārās efektivitātes analīzi ITT populācijā.

Apkopojums par sponsora definēto klīnisko rezultātu TOC:

	Veiksmīgs klīniskais iznākums kĀMAI gadījumā pediatriskajiem pacientiem		
	Daptomicīns n/N (%)	**Salīdzinājuma zāles n/N (%)**	**% atšķirība**
Ārstēšanai paredzēti	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modificēti ārstēšanai paredzēti	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klīniski novērtējami	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobioloģiski novērtējami (MN)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Kopējais terapeitiskās atbildes reakcijas rādītājs bija līdzīgs arī daptomicīna un ST grupās infekciju, ko izraisa MRSA, MSAA un *Streptococcus pyogenes,* ārstēšanai (skatīt tabulu zemāk; MN populācija); atbildes reakcijas rādītājs bija > 94 % abām ārstēšanas grupām šo bieži sastopamo patogēnu gadījumā.

Kopsavilkums par kopējo terapeitisko atbildes reakciju biežumu, ņemot vērā sākotnējā patogēna tipu (MN populācija):

Patogēns	**Kopējais veiksmīga iznākuma [a] rādītājs kĀMAI gadījumā pediatriskajiem pacientiem n/N (%)**	
	Daptomicīns	**Salīdzinājuma zāles**
Pret meticilīnu jutīgs *Staphylococcus aureus* (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Pret meticilīnu rezistents *Staphylococcus aureus* (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
Streptococcus pyogenes	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

[a] Pacienti, kuri sasniedza klīniski veiksmīgu iznākumu (klīniskā atbilde „Izārstēšanās" vai „ Uzlabojums") un mikrobioloģiski veiksmīgu iznākumu (patogēnu daudzums „Likvidēts" vai „Uzskatāms par likvidētu"), ir klasificēti kā veiksmīgs kopējais terapeitiskais rezultāts.

Daptomicīna drošums un efektivitāte vērtēti pediatriskajiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem (pētījums DAP-PEDBAC-11-02), kuriem bija *Staphylococcus aureus* izraisīta bakterēmija. Pacientus attiecībā 2:1 randomizēja šādās vecuma grupās, un viņi atkarībā no vecuma reizi dienā līdz 42 dienu garumā saņēma šādas devas:

- 1. vecuma grupa (n=21): 12 līdz 17 gadi, saņēma daptomicīnu 7 mg/kg vai salīdzinājuma ST;
- 2. vecuma grupa (n=28): 7 līdz 11 gadi, saņēma daptomicīnu 9 mg/kg vai ST;
- 3. vecuma grupa (n=32): 1 līdz 6 gadi, saņēma daptomicīnu 12 mg/kg vai ST.

Pētījuma DAP-PEDBAC-11-02 primārais mērķis bija vērtēt intravenozi ievadīta daptomicīna drošumu salīdzinājumā ar ST izmantotām antibiotikām. Sekundārie mērķi bija šādi: klīniskais rezultāts, pamatojoties uz maskētu klīniskās atbildes reakcijas vērtējumu no vērtētāja puses (veiksmīgs iznākums [izveseļošanās, stāvokļa uzlabošanās], neveiksmīgs iznākums vai nenovērtējams iznākums) TOC vizītē; un mikrobioloģiskā atbildes reakcija (veiksmīgs, neveiksmīgs vai nenovērtējams iznākums), pamatojoties uz sākotnēji konstatētā infekciju izraisījušā patogēna novērtējumu TOC laikā.

Kopumā šajā pētījumā terapiju saņēma 81 pētāmā persona, tai skaitā 55 pētāmās personas, kuras saņēma daptomicīnu, un 26 pētāmās personas, kuras saņēma standarta terapiju. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti vecumā no 1 līdz < 2 gadiem. Visās populācijās klīniski veiksmīga iznākuma rādītāji daptomicīna un ST grupās bija līdzīgi.

Kopsavilkums par maskēta vērtētāja noteikto klīnisko rezultātu TOC laikā:

	Klīniski veiksmīgs iznākums SAB gadījumā pediatriskajā populācijā		
	Daptomicīns n/N (%)	**Salīdzinājuma zāles n/N (%)**	**% atšķirība**
Modificētā ārstēt paredzēto pacientu populācija (*modified intent-to-treat*, MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobioloģiski modificētā ārstēt paredzēto pacientu populācija (*microbiologically modified intent-to-treat*, mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klīniski novērtējams iznākums (KN)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Tālāk tabulā parādīts mikrobioloģiskais iznākums TOC laikā daptomicīna un ST grupās MRSA un

MSSA izraisītu infekciju gadījumā (mMITT populācija).

Patogēns	Mikrobioloģiski veiksmīga iznākuma rādītājs pediatriskajiem pacientiem ar SAB n/N (%)	
	Daptomicīns	Salīdzinājuma zāles
Pret meticilīnu jutīgais *Staphylococcus aureus* (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Pret meticilīnu rezistentais *Staphylococcus aureus* (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Daptomicīna farmakokinētika kopumā ir lineāra un nav atkarīga no laika, lietojot veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem devās no 4 līdz 12 mg/kg reizi dienā 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā līdz pat 14 dienām. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta ar trešo dienas devu.

Lietojot daptomicīnu 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā terapeitiskā darbības indeksa ietvaros no 4 līdz 6 mg/kg, novēroja arī proporcionālu devas farmakokinētiku. Pieaugušiem veseliem brīvprātīgajiem līdzīgu iedarbību (AUC un C_{max}) novēroja gan pēc 30 minūšu intravenozas infūzijas, gan pēc 2 minūšu intravenozas injekcijas.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka daptomicīns pēc perorālas lietošanas nozīmīgā apjomā neuzsūcas.

Izkliede
Daptomicīna izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija aptuveni 0,1 l/kg veseliem pieaugušiem pacientiem un nekorelēja ar lietoto devu. Pētījumos par izkliedi audos žurkām pierādīts, ka daptomicīns tikai nedaudz šķērso hematoencefālisko barjeru un placentu pēc vienreizējas un vairāku devu lietošanas.

Daptomicīns atgriezeniski saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem no koncentrācijas neatkarīgā veidā. Pieaugušiem veseliem brīvprātīgiem un ar daptomicīnu ārstētiem pieaugušiem pacientiem, tostarp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem saistīšanās ar olbaltumvielām bija vidēji 90 %.

Biotransformācija
In vitro pētījumos pierādīts, ka daptomicīna metabolisms aknu mikrosomās cilvēkam nenotiek. *In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu hepatocītiem noteikts, ka daptomicīns nenomāc un neinducē sekojošu cilvēka citohroma 450 izoformu aktivitāti: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4. Maz ticams, ka daptomicīns inhibēs vai inducēs tādu zāļu metabolismu, kuras tiek metabolizētas P450 sistēmā.

Pēc 14C-daptomicīna infūzijas ievadīšanas veseliem pieaugušiem, radioaktivitāte plazmā bija līdzīga mikrobioloģisko pārbaužu laikā noteiktajai koncentrācijai. Nosakot starpību starp kopējo radioaktīvo koncentrāciju un mikrobioloģiski aktīvo koncentrāciju, urīnā konstatēja neaktīvus metabolītus. Atsevišķā pētījumā plazmā metabolītus nekonstatēja, un urīnā konstatēja nelielu daudzumu trīs oksidatīvu metabolītu un viena neidentificēta savienojuma. Metabolisma vieta nav noteikta.

Eliminācija
Daptomicīna ekskrēcija galvenokārt notiek caur nierēm. Lietojot vienlaikus probenecīdu un daptomicīnu, ietekme uz daptomicīna farmakokinētiku cilvēkam nav vērojama, kas liecina, ka aktīva daptomicīna sekrēcija kanāliņos ir minimāla vai nenotiek vispār.

Pēc intravenozas ievades daptomicīna plazmas klīrenss ir aptuveni 7-9 ml/h/kg, un tā nieru klīrenss ir 4-7 ml/h/kg.

Masas līdzsvara pētījumā, izmantojot radioloģiski iezīmētu materiālu, 78 % ievadītās devas (ievērojot kopējo radioaktivitātes daudzumu) izdevās izdalīt no urīna. Neizmainīta daptomicīna daudzums urīnā bija aptuveni 50 % devas. Aptuveni 5 % no lietotās radioloģiski iezīmētās vielas izdalījās ar izkārnījumiem.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par ≥ 75 gadiem) pēc vienas Cubicin 4 mg/kg devas intravenozas ievadīšanas 30 minūšu laika periodā, vidējais kopējais daptomicīna klīrenss samazinājās aptuveni par 35 % un vidējā $AUC_{0-\infty}$ palielinājās par aptuveni 58 %, salīdzinot ar veselām gados jaunākām pētāmām personām (vecumā no 18 līdz 30 gadiem). Nebija atšķirības C_{max}. Konstatētās atšķirības visticamāk saistītas ar nieru funkciju samazinājumu, kas parasti novērojams gados vecāko pacientu grupā.

Tikai vecuma dēļ deva nav jāpielāgo. Tomēr, ja ir pierādījumi par smagiem nieru darbības traucējumiem, jānovērtē nieru darbība un deva jāsamazina.

Bērni un pusaudži (1 līdz 17 g.v.)
Daptomicīna farmakokinētika bērniem vērtēta 3 vienreizēju devu farmakokinētikas pētījumos. Pēc vienreizējas 4 mg/kg Cubicin devas lietošanas pusaudžiem (12–17 g.v.) ar grampozitīvu infekciju daptomicīna kopējais klīrenss, normalizējot pēc ķermeņa masas, un eliminācijas pusperiods bija līdzīgs kā pieaugušajiem. Pēc vienreizējas 4 mg/kg Cubicin devas lietošanas 7–11 g.v. bērniem ar grampozitīvu infekciju kopējais daptomicīna klīrenss bija lielāks nekā pusaudžiem, turpretī eliminācijas pusperiods bija īsāks. Pēc vienreizējas 4, 8 vai 10 mg/kg Cubicin devas lietošanas 2–6 g.v. bērniem dažādu daptomicīna devu kopējais klīrenss un eliminācijas pusperiods bija līdzīgs; kopējais klīrenss bija lielāks, bet eliminācijas pusperiods — īsāks nekā pusaudžiem. Pēc vienreizējas 6 mg/kg Cubicin devas lietošanas 13–24 mēnešus veciem bērniem daptomicīna klīrenss un eliminācijas pusperiods bija līdzīgs kā 2–6 gadus veciem bērniem, kuri saņēma vienreizēju 4-10 mg/kg devu. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka visām devām kopējā iedarbība (zemlīknes laukums, AUC) pediatriskajiem pacientiem ir kopumā mazāka nekā pieaugušajiem, kuriem lietotas salīdzināmas devas.

Pediatriskie pacienti ar kĀMAI
Tika veikts 4. fāzes pētījums (DAP-PEDS-07-03), lai vērtētu daptomicīna drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku pediatriskajiem pacientiem (1 līdz 17 g.v., ieskaitot) ar grampozitīvu patogēnu izraisītu kĀMAI. Apkopojums par daptomicīna farmakokinētiku pacientiem šajā pētījumā ir 2. tabulā. Pēc vairāku devu ievadīšanas daptomicīna kopējā iedarbība dažādās vecuma grupās, koriģējot devu pēc ķermeņa masas un vecuma, bija līdzīga. Ar šādām devām sasniegtā kopējā iedarbība plazmā bija atbilstoša tai, kāda tika sasniegta kĀMAI pētījumā ar pieaugušajiem (pēc devas 4 mg/kg lietošanas reizi dienā pieaugušajiem).

2. tabula. Daptomicīna farmakokinētisko raksturlielumu vidējās vērtības (standartnovirze) pediatriskajiem pacientiem (1 līdz 17 g.v.) ar kĀMAI pētījumā DAP-PEDS-07-03

Vecuma diapazons	12–17 gadi (N=6)	7–11 gadi (N=2)[a]	2–6 gadi (N=7)	1 līdz <2 gadi (N=30)[b]
Deva Infūzijas laiks	5 mg/kg 30 minūtes	7 mg/kg 30 minūtes	9 mg/kg 60 minūtes	10 mg/kg 60 minūtes
AUC0-24 h (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Šķietamais $t_{1/2}$ (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokinētisko raksturlielumu vērtības noteiktas beznodalījumu analīzē.

[a]Norādītas invididuālās vērtības, jo šajā vecuma grupā farmakokinētiskajai analīzei atbilstoši paraugi tika saņemti tikai no diviem pacientiem; AUC, šķietamo $t_{1/2}$ un CL/wt varēja noteikt tikai vienam no diviem pacientiem.

[b]Farmakokinētiskā analīze veikta, izmantojot apkopotus farmakokinētiskos rādītājus; norādītas vidējās koncentrācijas pētāmajām personām katrā laika punktā.

Pediatriskie pacienti ar SAB

Tika veikts 4. fāzes pētījums (DAP-PEDBAC-11-02), lai vērtētu daptomicīna drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku pediatriskajiem pacientiem (1 līdz 17 g.v., ieskaitot) ar SAB. Daptomicīna farmakokinētikas rādītāji pacientiem, kuri piedalījās šajā pētījumā, apkopoti 3. tabulā. Pēc vairāku daptomicīna devu lietošanas tā kopējā iedarbība dažādās vecuma grupās, koriģējot devas atbilstoši ķermeņa masai un vecumam, bija līdzīga. Ar šādām devām panāktā kopējā iedarbība plazmā bija atbilstoša tai, kāda tika panākta SAB pētījumā, kurā piedalījās pieaugušie (pēc 6 mg/kg devas lietošanas reizi dienā pieaugušajiem).

3. tabula. Daptomicīna farmakokinētisko raksturlielumu vidējās vērtības (standartnovirze) pediatriskajiem pacientiem (1 līdz 17 g.v.) ar SAB pētījumā DAP-PEDBAC-11-02

Vecuma diapazons	12-17 gadi (N=13)	7-11 gadi (N=19)	1 līdz 6 gadi (N=19)*
Deva Infūzijas laiks	7 mg/kg 30 minūtes	9 mg/kg 30 minūtes	12 mg/kg 60 minūtes
AUC0-24 h (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Šķietamais $t_{1/2}$ (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokinētisko raksturlielumu vērtības noteiktas, izmantojot modelī balstītu pieeju ar izlases kārtā ņemtiem farmakokinētiskajiem paraugiem no individuāliem pacientiem pētījumā.

*Vidējā vērtība (standartnovirze) aprēķināta pacientiem vecumā no 2 līdz 6 gadiem, tādēļ ka pacienti vecumā no 1 līdz <2 gadiem netika iekļauti šajā pētījumā. Simulācija, izmantojot populācijas farmakokinētikas modeļi, uzrādīja, ka daptomicīna AUCss (laukums zem koncentrācijas-laika līknes līdzsvara stāvoklī) pediatriskajiem pacientiem vecumā no 1 līdz <2 gadi, kuri saņēma 12 mg/kg vienu reizi dienā, varētu būt salīdzinams ar pieagušo pacientu AUCss, kuri saņēma 6 mg/kg vienu reizi dienā.

Aptaukošanās

Relatīvi salīdzinot ar cilvēkiem bez aptaukošanās, daptomicīna sistēmiskā iedarbība, nosakot pēc AUC, cilvēkiem ar mērenu aptaukošanos (ķermeņa masas indekss 25-40 kg/m^2) ir palielināta par aptuveni 28 % un par 42 % cilvēkiem ar izteiktu aptaukošanos (ķermeņa masas indekss > 40 kg/m^2). Tomēr tikai aptaukošanās dēļ deva nav jāpielāgo.

Dzimums

Klīniski nozīmīgas ar dzimumu saistītas daptomicīna farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

Rase
Klīniski nozīmīgas daptomicīna farmakokinētikas atšķirības netika novērotas melnās rases vai japāņu rases pārstāvjiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem.

Nieru darbības traucējumi
Pēc vienas 4 mg/kg vai 6 mg/kg daptomicīna devas intravenozas ievadīšanas 30 minūšu laika periodā pieaugušiem cilvēkiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, nieru funkcijai (kreatinīna klīrensam) samazinoties, daptomicīna kopējais klīrenss (CL) samazinājās un sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās.

Pamatojoties uz farmakokinētisko pētījumu un modeļu rezultātiem, daptomicīna AUC pirmajā dienā pēc 6 mg/kg devas ievadīšanas pieaugušiem pacientiem ar HD vai IAPD bija 2 reizes lielāks nekā AUC, kas novērots pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru funkciju un kuriem ievadīja tādu pašu zāļu devu. Otrajā dienā pēc 6 mg/kg devas ievadīšanas pieaugušiem pacientiem ar HD vai IAPD daptomicīna AUC bija aptuveni 1,3 reizes lielāks nekā AUC, kas novērots pēc otrās 6 mg/kg devas ievadīšanas pieaugušiem pacientiem ar normālu nieru funkciju. Pamatojoties uz šiem datiem, pieaugušiem pacientiem ar HD vai IAPD noteikta tipa infekcijas ārstēšanai paredzēto daptomicīna devu ieteicams ievadīt reizi 48 stundās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Cubicin lietošanas shēma pediatriskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav noteikta.

Aknu darbības traucējumi
Cilvēkiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* aknu darbības traucējumu klasifikācijas), salīdzinot ar veseliem atbilstoša dzimuma, vecuma un ķermeņa masas brīvprātīgajiem, pēc vienreizējas 4 mg/kg devas lietošanas daptomicīna farmakokinētika nemainās. Lietojot daptomicīnu pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, devas pielāgošana nav nepieciešama. Daptomicīna farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav novērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Daptomicīna lietošana bija saistīta ar minimālām vai vieglām deģeneratīvām/reģeneratīvām skeleta muskuļu pārmaiņām žurkām un suņiem. Mikroskopiskās izmaiņas skeleta muskulatūrā bija nelielas (skāra aptuveni 0,05 % miofibrillu) un, lietojot lielākas devas, tās pavadīja KFK līmeņa palielināšanās. Fibrozi vai rabdomiolīzi nenovēroja. Atkarībā no pētījuma ilguma visas muskuļu pārmaiņas, tostarp mikroskopiskas, bija atgriezeniskas 1-3 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Gludās vai sirds muskulatūras funkcionālas vai patoloģiskas pārmaiņas nenovēroja.

Mazākā novērojamā efekta līmenis (*lowest observable effect level, LOEL*) miopātijām žurkām un suņiem tika sasniegts pie iedarbības līmeņa, kas 0,8 līdz 2,3 reizes pārsniedza terapeitisko līmeni cilvēkiem, lietojot 6 mg/kg devu (30 minūšu intravenozas infūzijas veidā) pacientiem ar normālu nieru funkciju. Tā kā farmakokinētiskās īpašības bija ļoti līdzīgas (skatīt 5.2. apakšpunktu), abu metožu lietošanas drošuma robežas arī ir līdzīgas.

Pētījumā ar suņiem tika pierādīts, ka skeleta miopātijas biežums samazinājās, lietojot kopējo dienas devu vienu reizi dienā, salīdzinot ar tās pašas kopējās dienas devas dalītu lietošanu, kas norāda, ka miopātisko bojājumu attīstība dzīvniekiem ir tieši saistīta ar laika periodu starp devu lietošanas reizēm.

Ietekmi uz perifēriem nerviem novēroja, lietojot lielākas devas nekā tās, kas izraisa skeleta muskuļu pārmaiņas pieaugušām žurkām un suņiem, un tā bija primāri saistīta ar C_{max} plazmā. Perifēro nervu pārmaiņām bija raksturīga minimāla vai neliela aksonu deģenerācija un tās bieži pavadīja funkcionālas pārmaiņas. Gan mikroskopiskās, gan funkcionālās pārmaiņas pilnībā izzuda 6 mēnešu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Drošības robežas perifēro nervu pārmaiņām žurkām un suņiem tika sasniegtas pie iedarbības līmeņa, kas attiecīgi 8 un 6 reizes pārsniedza terapeitisko līmeni cilvēkiem, salīdzinot nenovērojamās iedarbības līmeņa (*no observable effect level, NOEL*) C_{max} vērtības ar C_{max}

vērtībām, ko sasniedz, lietojot 6 mg/kg devu 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā vienu reizi 24 stundās pacientiem ar normālām nieru funkcijām.

Atrades no *in vitro* un dažiem *in vivo* pētījumiem, kuru mērķis bija sīkāk noskaidrot daptomicīna miotoksicitātes mehānismu, liecina, ka toksicitāte primāri skar diferencētu skeleta muskuļu šūnu ar spontānu kontraktilitāti plazmatiskās membrānas. Specifiskā šūnu virsmas sastāvdaļa, kas tieši saistās ar aktīvo vielu, nav noskaidrota. Novērots arī mitohondriju zudums/bojājumi; tomēr šīs atrades loma un nozīme kopējā patoloģijas procesā nav zināma. Šī atrade nav saistīta ar ietekmi uz muskuļu kontraktilitāti.

Atšķirībā no pieaugušiem suņiem, jauni suņi bija jutīgāki pret perifēro nervu pārmaiņām nekā skeleta miopātiju. Jauniem suņiem perifēro un spinālo nervu bojājumi attīstījās, lietojot mazākas devas nekā tās, kas saistītas ar toksisku ietekmi uz skeleta muskuļiem.

Jaundzimušiem suņiem, lietojot ≥50 mg/kg/dienā devu, daptomicīns izraisīja klīniski izteiktu raustīšanos, muskuļu rigiditāti ekstremitātēs un ekstremitāšu ierobežotu izmantošanu, kas sekojoši izraisīja ķermeņa masas samazināšanos un ķermeņa vispārējā stāvokļa pasliktināšanos, un bija nepieciešama agrīna ārstēšanas pārtraukšana šīs devas grupai. Tika novērotas vieglas un atgriezeniskas raustīšanās pazīmes un viens muskuļu rigiditātes gadījums bez ietekmes uz ķermeņa masu, lietojot mazaku devu (25 mg/kg/dienā). Nevienai devai nebija histopatoloģiskas korelācijas perifērās un centrālās nervu sistēmas audos vai skeleta-muskuļu sistēmā, tādējādi nevēlamo klīnisko pazīmju mehānisms un klīniskais nozīmīgums nav zināmi.

Reproduktīvās toksicitātes pārbaudēs neguva pierādījumus par ietekmi uz auglību, embrija, augļa vai postnatālo attīstību. Tomēr daptomicīns var šķērsot placentu grūsnām žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Daptomicīna izdalīšanās pienā dzīvniekiem zīdīšanas periodā nav pētīta.

Ilgstoši kanceroģenēzes pētījumi grauzējiem nav veikti. Daptomicīns nebija mutagēnisks vai klastogēnisks vairākos *in vivo* un *in vitro* genotoksicitātes testos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Cubicin nav fizikāli un ķīmiski saderīgs ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pagatavotam šķīdumam flakonā ir pierādīta 12 stundas 25 °C temperatūrā un līdz 48 stundām, uzglabājot 2°C – 8 °C temperatūrā. Ir noteikts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijas maisos ir ķīmiski un fizikāli stabils 12 stundas 25 °C temperatūrā vai 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

30 minūšu intravenozas infūzijas gadījumā kombinētais uzglabāšanas laika posms (šķīdumam flakonā un atšķaidītam šķīdumam infūzijas maisā: skatīt 6.6. apakšpunktu) 25 °C temperatūrā nedrīkst pārsniegt 12 stundas (vai 24 stundas 2 C° - 8 °C temperatūrā).

2 minūšu intravenozas injekcijas gadījumā uzglabāšanas laika posms atšķaidītam šķīdumam flakonā (skatīt 6.6. apakšpunktu) 25 °C temperatūrā nedrīkst pārsniegt 12 stundas (vai 48 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā).

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, preparāts jālieto nekavējoties. Šīs zāles nesatur konservantus vai bakterostatiskus līdzekļus. Ja tas netiek lietots uzreiz, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Vienreizējas lietošanas 10 ml 1. hidrolītiskās klases stikla flakoni ar 1. tipa gumijas aizbāžņiem un alumīnija aizdari ar dzelteniem plastmasas noņemamiem vāciņiem.

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Vienreizējas lietošanas 10 ml 1. hidrolītiskās klases stikla flakoni ar 1. tipa gumijas aizbāžņiem un alumīnija aizdari ar ziliem plastmasas noņemamiem vāciņiem.

Pieejams iepakojumos ar 1 flakonu vai 5 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pieaugušajiem daptomicīnu var ievadīt 30 minūšu intravenozas infūzijas vai 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem daptomicīnu nedrīkst ievadīt 2 minūšu injekcijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 7 līdz 17 gadiem jāizmanto 30 minūšu ilga daptomicīna infūzija. Pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 7 gadiem, kuriem tiek lietota 9-12 mg/kg deva, daptomicīna ievadīšanas ilgumam jābūt 60 minūtes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Lai pagatavotu šķīdumu lietošanai intravenozas infūzijas veidā, nepieciešams veikt šķīduma atšķaidīšanu kā norādīts zemāk.

Ievadot Cubicin 30 vai 60 minūšu intravenozas infūzijas veidā
Cubicin 350 mg pulvera infūziju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Cubicin 500 mg pulvera infūziju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais produkts izšķīst aptuveni 15 minūšu laikā. Pilnībā izšķīdis produkts ir dzidrs šķīdums un tajā gar flakona malām var būt nelieli gaisa burbulīši vai putas.

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai infūzijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot vai atšķaidot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.
Izšķīdināšanai:

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķidrumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.

2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Pagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu (parasti ar 50 ml).

Atšķaidīšanai:

1. Lēnām izvelciet atbilstošu pagatavotā šķīduma daudzumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra jaunu sterilu adatu un apgriežot flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu nepieciešamo šķīduma daudzumu no otrādi apgrieztā flakona.
2. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
3. Pārvietojiet nepieciešamo izšķīdinot iegūtā šķīduma daudzumu 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma.
4. Izšķīdinātais un atšķaidītais šķīdums lēnām jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai

Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai infūzijai, jāievēro šādi norādījumi:
Šķīdinot vai atšķaidot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.

Izšķīdināšanai:

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķidrumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Pagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu (parasti ar 50 ml).

Atšķaidīšanai:

1. Lēnām izvelciet atbilstošu pagatavotā šķīduma daudzumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra jaunu sterilu adatu un apgriežot flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu nepieciešamo šķīduma daudzumu no otrādi apgrieztā flakona.
2. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
3. Pārvietojiet nepieciešamo izšķīdinot iegūtā šķīduma daudzumu 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma.
4. Izšķīdinātais un atšķaidītais šķīdums lēnām jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Pierādīta saderība ar šādiem līdzekļiem, ja tos pievieno Cubicin saturošiem infūzijas šķīdumiem: aztreonāms, ceftazidīms, ceftriaksons, gentamicīns, flukonazols, levofloksacīns, dopamīns, heparīns un lidokaīns.

Ievadot Cubicin 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā (tikai pieaugušiem pacientiem)
Cubicin šķīduma intravenozai injekcijai pagatavošanai nedrīkst izmantot ūdeni injekcijām. Cubicin šķīdināšanai drīkst izmantot vienīgi 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.

Cubicin 350 mg pulvera injekciju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Cubicin 500 mg pulvera injekciju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais produkts izšķīst aptuveni 15 minūšu laikā. Pilnībā izšķīdis produkts ir dzidrs šķīdums un tajā gar flakona malām var būt nelieli gaisa burbulīši vai putas.

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai injekcijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķidrumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Lēnām izvelciet pagatavoto šķīdumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra sterilu adatu.
6. Apgrieziet flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot jaunu šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu visu šķīdumu no otrādi apgrieztā flakona.
7. Nomainiet adatu ar jaunu adatu intravenozai injekcijai.
8. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
9. Izšķīdinātais šķīdums lēnām jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 minūšu laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai injekcijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķidrumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.

5. Lēnām izvelciet pagatavoto šķīdumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra sterilu adatu.
6. Apgrieziet flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot jaunu šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu visu šķīdumu no otrādi apgrieztā flakona.
7. Nomainiet adatu ar jaunu adatu intravenozai injekcijai.
8. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
9. Izšķīdinātais šķīdums lēnām jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 minūšu laikā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Cubicin flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

No mikrobioloģiskā viedokļa, pēc izšķīdināšanas preparāts jālieto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 19. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 29. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjauninātais RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA 1 FLAKONAM
KARTONA KĀRBA 5 FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
daptomycinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 350 mg daptomicīna.
Vienā ml pēc šķīdināšanas ar 7 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma ir 50 mg daptomicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet norādījumus par šķīdināšanu lietošanas instrukcijā.
Lietojot injekciju veidā, šķīdināšanai atļauts izmantot vienīgi 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Par pagatavota šķīduma uzglabāšanas laiku izlasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/328/001	1 flakons
EU/1/05/328/003	5 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
daptomycinum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Lietojot injekciju veidā, šķīdināšanai atļauts izmantot vienīgi 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

350 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA 1 FLAKONAM
KARTONA KĀRBA 5 FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
daptomycinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 500 mg daptomicīna.
Vienā ml pēc šķīdināšanas ar 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma ir 50 mg daptomicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet norādījumus par šķīdināšanu lietošanas instrukcijā.
Lietojot injekciju veidā, šķīdināšanai atļauts izmantot vienīgi 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Par pagatavota šķīduma uzglabāšanas laiku izlasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/328/002	1 flakons
EU/1/05/328/004	5 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
daptomycinum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Lietojot injekciju veidā, šķīdināšanai atļauts izmantot vienīgi 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cubicin 350 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
daptomycin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Cubicin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms tiek ievadītas Cubicin
3. Kā tiek ievadītas Cubicin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cubicin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cubicin un kādam nolūkam tās lieto

Cubicin pulvera injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai aktīvā viela ir daptomicīns. Daptomicīns ir pretmikrobu līdzeklis, kas var apturēt noteiktu baktēriju augšanu. Cubicin lieto ādas un zemādas audu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem). To lieto arī asins infekciju ārstēšanai, ja tās saistītas ar ādas infekciju.

Cubicin lieto arī sirds iekšējo audu (tai skaitā sirds vārstuļu) infekciju ārstēšanai pieaugušajiem, ko izraisa baktēriju veids *Staphylococcus aureus*. To izmanto arī, lai ārstētu tā paša veida baktēriju izraisītas asins infekcijas, ja tās saistītas ar sirds infekciju.

Atkarībā no Jūsu infekcijas(u) veida, Cubicin lietošanas laikā ārsts Jums var arī parakstīt vēl citus pretmikrobu līdzekļus.

2. Kas jāzina pirms tiek ievadītas Cubicin

Jums nedrīkst ievadīt Cubicin
Ja Jums ir alerģija pret daptomicīnu vai nātrija hidroksīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
Ja iepriekš minētais attiecas uz Jums, pastāstiet to savam ārstam vai medicīnas māsai. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiet padomu savam ārstam vai medicīnas māsai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Jums tiek ievadītas Cubicin, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:
- Ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Cubicin devu (skatīt šīs instrukcijas 3. punktu).
- Dažkārt pacientiem, kas saņem Cubicin, var kļūt jutīgi vai sāpīgi muskuļi vai rasties muskuļu vājums (vairāk informācijas skatīt šīs instrukcijas 4. punktā). Ja tā notiks, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts parūpēsies, lai Jums tiktu veiktas asins analīzes un norādīs, vai turpināt Cubicin lietošanu vai nē. Simptomi parasti izzūd dažu dienu laikā pēc Cubicin lietošanas pārtraukšanas.
- Ja pēc daptomicīna lietošanas Jums jebkad ir radušies smagi izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļi uz ādas un/vai čūlas mutes dobumā vai nopietni nieru darbības traucējumi.

- Ja Jums ir liels liekais svars. Jums iespējama augstāka Cubicin koncentrācija asinīs kā citiem cilvēkiem ar vidēju ķermeņa masu, un blakusparādību gadījumā Jums var būt nepieciešama rūpīga uzraudzība.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Cubicin lietošanas pastāstiet to savam ārstam vai medicīnas māsai.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja novērojat kādu no sekojošiem simptomiem:
- Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar gandrīz visiem antibakteriāliem līdzekļiem, tai skaitā Cubicin, novērotas smagas, akūtas alerģiskas reakcijas. To simptomi var būt sēkšana, apgrūtināta elpošana, sejas, kakla un rīkles tūska, izsitumi un nātrene vai drudzis.
- Cubicin lietošanas laikā ziņots par nopietniem ādas bojājumiem. Šādu ādas bojājumu simptomi var būt:
  - drudža sākšanās vai pastiprināšanās,
  - sarkanas paceltas vai ar šķidrumu pildītas ādas zonas, kas sākotnēji rodas Jūsu padusēs vai uz Jūsu krūtīm vai cirkšņiem, un kas var plaši izplatīties pa Jūsu ķermeņa virsmu,
  - pūslīši vai čūlas Jūsu mutes dobumā vai uz Jūsu dzimumorgāniem.
- Cubicin lietošanas laikā ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem. To simptomi var būt drudzis un izsitumi.
- Jebkāda veida neparasta plaukstu vai pēdu kņudēšana vai tirpšana, jutīguma zudums vai apgrūtināta kustības spēja. Ja novērojat sev šādus simptomus, pastāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai turpināt ārstēšanu.
- Caureja, īpaši, ja pamanāt fēcēs asinis vai gļotas, vai, ja caureja ir smaga vai ilgstoša.
- Drudža parādīšanās vai esoša drudža pastiprināšanās, klepus vai apgrūtināta elpošana. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu plaušu slimību, ko sauc par eozinofīlo pneimoniju. Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu plaušu veselību un pieņems lēmumu, vai Jums jāturpina ārstēšana ar Cubicin vai nē.

Cubicin var izmainīt laboratorisko pārbaužu, kurās nosaka asins recēšanas spēju, rezultātus. Rezultāti var norādīt uz vāju asins recēšanu, lai gan patiesībā ar to nav problēmu. Tādēļ ir svarīgi, lai ārsts ņemtu vērā, ka Jūs saņemat Cubicin. Lūdzu, pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat Cubicin.

Jūsu ārsts pirms Cubicin lietošanas un vairākas reizes ārstēšanas laikā veiks asins analīzes, lai pārliecinātos par muskuļu veselības stāvokli.

Bērni un pusaudži
Cubicin nevajadzētu lietot bērniem, kuri jaunāki par vienu gadu, jo pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka šajā vecuma grupā var būt smagas blakusparādības.

Lietošana gados vecākiem pacientiem
Pacientiem vecākiem par 65 gadiem var lietot tādas pašas devas kā pieaugušajiem ar noteikumu, ka viņu nieru funkcijas ir normālas.

Citas zāles un Cubicin
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
Ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu par sekojošām zālēm:
- Zālēm, ko dēvē par statīniem vai fibrātiem (holesterīna līmeņa pazemināšanai) vai ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta, ārstēšanā). Ja Cubicin terapijas laikā lieto kādas no minētajām zālēm, iespējams palielināts muskuļus skarošo blakusparādību (un dažu citu blakusparādību, kuras var ietekmēt muskuļus) risks. Jūsu ārsts var izlemt neārstēt Jūs ar Cubicin vai uz laiku pārtraukt citu zāļu lietošanu.
- Pretsāpju līdzekļiem, ko dēvē par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), vai COX-2 inhibitoriem (piem., celekoksibu). Šo zāļu mijiedarbība ar Cubicin var notikt nierēs.

- Perorāliem antikoagulantiem (piemēram, varfarīnu), kas pieder zāļu grupai, ko lieto, lai kavētu asins recēšanu. Jūsu ārstam var būt nepieciešams kontrolēt Jūsu asins recēšanas laiku.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Cubicin grūtniecēm parasti neordinē. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs lietojat Cubicin, jo tas var izdalīties Jūsu pienā un ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Cubicin nav zināmas ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cubicin satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā tiek ievadītas Cubicin

Parasti Cubicin Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.

Pieaugušiem (18 gadu veciem un vecākiem)
Lietotā deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un ārstētās infekcijas veida. Parastā deva pieaugušajiem ir 4 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu (kg) vienu reizi dienā, ārstējot ādas infekcijas, vai 6 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu (kg) vienu reizi dienā, ārstējot sirds infekciju vai asins infekciju, kas saistīta ar ādas vai sirds infekciju. Šo devu pieaugušiem pacientiem ievada tieši asinīs (vēnā) vai nu 30 minūšu infūzijas veidā, vai 2 minūšu injekcijas veidā. Šādas devas ieteicamas arī pacientiem pēc 65 gadu vecuma, ja vien viņu nieres darbojas labi.
Ja Jūsu nieres nedarbojas labi, Jums var būt nepieciešams lietot Cubicin retāk nekā paredzēts, piemēram, katru otro dienu. Ja Jums tiek veikta dialīze un Jūsu nākamās Cubicin devas lietošanas laiks ir dialīzes dienā, Jums to parasti ievadīs pēc dialīzes procedūras.

Bērniem un pusaudžiem (no 1 līdz 17 gadus veciem)
Deva bērniem un pusaudžiem (no 1 līdz 17 gadus veciem) būs atkarīga no pacienta vecuma un ārstētās infekcijas veida. Šo devu ievada tieši asinīs (vēnā) 30 -60 minūšu infūzijas veidā.

Ārstēšanas kursa ilgums parasti ir no 1 līdz 2 nedēļām ādas infekciju gadījumā. Asins vai sirds infekciju un ādas infekciju gadījumā Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums nepieciešama ārstēšana.

Detalizēti norādījumi par lietošanu un šķīduma pagatavošanu tiek doti šīs instrukcijas beigās.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības ir aprakstītas zemāk:

Nopietnas blakusparādības ar nezināmu rašanās biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- Dažos gadījumos Cubicin lietošanas laikā saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām (smagām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaksi un angioneirotisko tūsku). Šādu smagu alerģisku reakciju gadījumā nepieciešams sniegt tūlītēju medicīnisku palīdzību. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medicīnas māsai, ja novērojat sev kādu no sekojošajiem simptomiem:
  - sāpes vai saspringuma sajūta krūtīs,

    - izsitumi vai nātrene,
    - tūska rīkles rajonā,
    - straujš vai vājš pulss,
    - sēkšana,
    - drudzis,
    - trīsas vai drebuļi,
    - karstuma viļņi,
    - reibonis,
    - ģībonis,
    - metāliska garša mutē.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat neparastas muskuļu sāpes, jutīgumu vai vājumu. Muskuļu problēmas var būt nopietnas, tostarp var rasties muskuļu sairšana (rabdomiolīze), kas var izraisīt nieru bojājumu.

Citas nopietnas blakusparādības, par kurām ziņots Cubicin lietošanas gadījumā, ir šādas:
- Reti, bet nopietni plaušu bojājumi, ko sauc par eozinofilo pneimoniju un kas vairumā gadījumu radušies pēc vairāk nekā 2 nedēļas ilgas terapijas. Tās simptomi var būt apgrūtināta elpošana, klepus rašanās vai pastiprināšanās un drudža rašanās vai pastiprināšanās.
- Nopietnas ādas saslimšanas. To simptomi var būt:
    - drudža rašanās vai pastiprināšanās,
    - sarkanas paceltas vai ar šķidrumu pildītas ādas zonas, kas sākotnēji rodas Jūsu padusēs, vai uz Jūsu krūtīm vai cirkšņiem, un kas var plaši izplatīties pa Jūsu ķermeņa virsmu,
    - pūšļi vai čūlas Jūsu mutes dobumā vai uz Jūsu dzimumorgāniem.
- Nopietni nieru darbības traucējumi. To simptomi var būt drudzis un izsitumi.

Ja Jums rodas šādi simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam vai medmāsai. Ārsts veiks papildu izmeklējumus, lai noskaidrotu diagnozi.

Visbiežāk tika ziņots par blakusparādībām, kuras ir aprakstītas zemāk:

Bieži vērojamās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)
- Sēnīšu infekcijas, piemēram, kandidoze,
- urīnceļu infekcija,
- samazināts sarkano asins šūnu daudzums asinīs (anēmija),
- reibonis, trauksme, miega traucējumi,
- galvassāpes,
- drudzis, nespēks (astēnija)
- augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens,
- aizcietējums, sāpes vēderā,
- caureja, slikta dūša vai vemšana,
- meteorisms,
- vēdera pietūkums vai uzpūšanās,
- izsitumi uz ādas vai nieze,
- sāpes, nieze vai apsārtums infūzijas vietā,
- sāpes rokās vai kājās,
- asins analīzēs var būt konstatējams palielināts aknu enzīmu vai kreatīnosfokināzes (KFK) līmenis.

Citas blakusparādības, kuras var rasties pēc ārstēšanas ar Cubicin, ir aprakstītas zemāk:

Retāk vērojamās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)
- Izmaiņas asinsainā (piemēram, mazu asins daļiņu, ko sauc par asins plātnītēm, skaita palielināšanās, kas var pastiprināt asins recēšanas tendenci, vai dažu veidu balto asins šūnu skaita palielināšanās),
- samazināta ēstgriba,
- plaukstu vai pēdu kņudēšana vai tirpšana, garšas sajūtas traucējumi,
- trīce,
- sirds ritma pārmaiņas, pietvīkums,
- gremošanas traucējumi (dispepsija), mēles iekaisums,

- niezoši izsitumi uz ādas,
- muskuļu sāpes, krampji vai vājums, muskuļu iekaisums (miozīts), sāpes locītavās,
- nieru darbības traucējumi,
- maksts audu iekaisums un kairinājums,
- vispārējas sāpes vai vājums, nogurums (nespēks),
- asins analīzēs var būt konstatējams palielināts cukura, seruma kreatinīna, mioglobīna vai laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis, pagarināts asins recēšanas laiks vai elektrolītu līdzsvara traucējumi,
- acu nieze.

Reti vērojamās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem)
- Dzeltena āda un acis,
- pagarināts protrombīna laiks.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Ar pretmikrobu līdzekļu lietošanu saistīts kolīts, tai skaitā pseidomembranozs kolīts (smaga vai ilgstoša caureja ar asinīm un/vai gļotām fēcēs, ko pavada sāpes vēderā vai drudzis), viegla zilumu rašanās, smaganu asiņošana vai deguna asiņošana.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cubicin

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc ‘’EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cubicin satur
- Aktīvā viela ir daptomicīns. Vienā pulvera flakonā ir 350 mg daptomicīna.
- Cita sastāvdaļa ir nātrija hidroksīds.

Cubicin ārējais izskats un iepakojums
Cubicin pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltena vai gaiši brūna liofilizēta masa vai pulveris, kas iepakots stikla flakonos. Pirms ievadīšanas pulveris tiek sajaukts ar šķīdinātaju, lai iegūtu šķīdumu.

Cubicin ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam vai 5 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nīderlande

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <GGGG. gada mēnesis}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Svarīgi: pirms zāļu parakstīšanas, lūdzu, skatīt zāļu aprakstu.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

350 mg zāļu forma:

Pieaugušajiem daptomicīnu var ievadīt 30 minūšu intravenozas infūzijas vai 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem, atšķirībā no pieaugušajiem, daptomicīnu nedrīkst ievadīt 2 minūšu injekcijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 7 līdz 17 gadiem daptomicīns jāsaņem 30 minūšu ilgas infūzijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 7 gadiem, kuriem jāsaņem deva 9–12 mg/kg, daptomicīns jāievada 60 minūšu laikā. Lai pagatavotu šķīdumu lietošanai infūzijas veidā, nepieciešams veikt šķīduma atšķaidīšanu kā norādīts zemāk.

Ievadot Cubicin intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā

Cubicin infūziju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais produkts izšķīst aptuveni 15 minūšu laikā. Pilnībā izšķīdis produkts ir dzidrs šķīdums un tajā gar flakona malām var būt nelieli gaisa burbulīši vai putas.

Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai infūzijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot vai atšķaidot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.
Šķīdināšanai:

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķīdumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Pagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu (parasti ar 50 ml).

Atšķaidīšanai:

1. Lēnām izvelciet atbilstošu pagatavotā šķīduma daudzumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra jaunu sterilu adatu un apgriežot flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu nepieciešamo šķīdumu no otrādi apgrieztā flakona.
2. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
3. Pārvietojiet nepieciešamo izšķīdinot iegūtā šķīduma daudzumu 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma.
4. Izšķīdinātais un atšķaidītais šķīdums lēnām jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā.

Cubicin nav fizikāli un ķīmiski saderīgs ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Pierādīta saderība ar šādiem līdzekļiem, ja tos pievieno Cubicin saturošiem infūzijas šķīdumiem: aztreonāms, ceftazidīms, ceftriaksons, gentamicīns, flukonazols, levofloksacīns, dopamīns, heparīns un lidokaīns.

Kombinētais uzglabāšanas laika posms (šķīdumam flakonā un atšķaidītam šķīdumam infūzijas maisā) 25 °C temperatūrā nedrīkst pārsniegt 12 stundas (vai 24 stundas, uzglabājot ledusskapī).

Atšķaidītā šķīduma stabilitāte infūzijas maisos ir noteikta 12 stundas 25 °C temperatūrā vai 24 stundas, uzglabājot ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Ievadot Cubicin 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā (tikai pieaugušiem pacientiem)

Cubicin šķīduma intravenozai injekcijai pagatavošanai nedrīkst izmantot ūdeni injekcijām. Cubicin šķīdināšanai drīkst izmantot vienīgi 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.

Cubicin injekciju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais produkts izšķīst aptuveni 15 minūšu laikā. Pilnībā izšķīdis produkts ir dzidrs šķīdums un tajā gar flakona malām var būt nelieli gaisa burbulīši vai putas.

Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai injekcijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķīdumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 7 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Lēnām izvelciet pagatavoto šķīdumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra sterilu adatu.
6. Apgrieziet flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot jaunu šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu visu šķīdumu no otrādi apgrieztā flakona.
7. Nomainiet adatu ar jaunu adatu intravenozai injekcijai.
8. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
9. Izšķīdinātais šķīdums lēnām jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte flakonā lietošanas laikā ir pierādīta 12 stundas 25 °C temperatūrā un līdz 48 stundām, uzglabājot ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja to nelieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku lietošanas laikā atbildīgs ir lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana / atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot iepriekš minētās.

Cubicin flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā atlikušais neizlietotais preparāts ir jāiznīcina.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cubicin 500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai
daptomycin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Cubicin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms tiek ievadītas Cubicin
3. Kā tiek ievadītas Cubicin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cubicin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cubicin un kādam nolūkam tās lieto

Cubicin pulvera injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai aktīvā viela ir daptomicīns. Daptomicīns ir pretmikrobu līdzeklis, kas var apturēt noteiktu baktēriju augšanu. Cubicin lieto ādas vai zemādas audu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem). To lieto arī asins infekciju ārstēšanai, ja tās saistītas ar ādas infekciju.

Cubicin lieto arī sirds iekšējo audu (tai skaitā sirds vārstuļu) infekciju ārstēšanai pieaugušajiem, ko izraisa baktēriju veids *Staphylococcus aureus.* To izmanto arī, lai ārstētu tā paša veida baktēriju izraisītas asins infekcijas, ja tās saistītas ar sirds infekciju.

Atkarībā no Jūsu infekcijas(u) veida, Cubicin lietošanas laikā ārsts Jums var arī parakstīt vēl citus pretmikrobu līdzekļus.

2. Kas jāzina pirms tiek ievadītas Cubicin

Jums nedrīkst ievadīt Cubicin
Ja Jums ir alerģija pret daptomicīnu vai nātrija hidroksīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
Ja iepriekš minētais attiecas uz Jums, pastāstiet to savam ārstam vai medicīnas māsai. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiet padomu savam ārstam vai medicīnas māsai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Jums tiek ievadītas Cubicin, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:
- Ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši nieru darbības traucējumi. Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Cubicin devu (skatīt šīs instrukcijas 3. punktu).
- Dažkārt pacientiem, kas saņem Cubicin, var kļūt jutīgi vai sāpīgi muskuļi vai rasties muskuļu vājums (vairāk informācijas skatīt šīs instrukcijas 4. punktā). Ja tā notiks, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts parūpēsies, lai Jums tiktu veiktas asins analīzes un norādīs, vai turpināt Cubicin lietošanu vai nē. Simptomi parasti izzūd dažu dienu laikā pēc Cubicin lietošanas pārtraukšanas.
- Ja pēc daptomicīna lietošanas Jums jebkad ir radušies smagi izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļi uz ādas un/vai čūlas mutes dobumā vai nopietni nieru darbības traucējumi.

- Ja Jums ir liels liekais svars. Jums iespējama augstāka Cubicin koncentrācija asinīs kā citiem cilvēkiem ar vidēju ķermeņa masu, un blakusparādību gadījumā Jums var būt nepieciešama rūpīga uzraudzība.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Cubicin lietošanas pastāstiet to savam ārstam vai medicīnas māsai.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja novērojat kādu no sekojošiem simptomiem:
- Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar gandrīz visiem antibakteriāliem līdzekļiem, tai skaitā Cubicin, novērotas smagas, akūtas alerģiskas reakcijas. To simptomi var būt sēkšana, apgrūtināta elpošana, sejas, kakla un rīkles tūska, izsitumi un nātrene vai drudzis.
- Cubicin lietošanas laikā ziņots par nopietniem ādas bojājumiem. Šādu ādas bojājumu simptomi var būt:
  - drudža sākšanās vai pastiprināšanās,
  - sarkanas paceltas vai ar šķidrumu pildītas ādas zonas, kas sākotnēji rodas Jūsu padusēs vai uz Jūsu krūtīm vai cirkšņiem, un kas var plaši izplatīties pa Jūsu ķermeņa virsmu,
  - pūslīši vai čūlas Jūsu mutes dobumā vai uz Jūsu dzimumorgāniem.
- Cubicin lietošanas laikā ziņots par nopietniem nieru darbības traucējumiem. To simptomi var būt drudzis un izsitumi.
- Jebkāda veida neparasta plaukstu vai pēdu kņudēšana vai tirpšana, jutīguma zudums vai apgrūtināta kustības spēja. Ja novērojat sev šādus simptomus, pastāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai turpināt ārstēšanu.
- Caureja, īpaši, ja pamanāt fēcēs asinis vai gļotas, vai, ja caureja ir smaga vai ilgstoša.
- Drudža parādīšanās vai esoša drudža pastiprināšanās, klepus vai apgrūtināta elpošana. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu plaušu slimību, ko sauc par eozinofīlo pneimoniju. Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu plaušu veselību un pieņems lēmumu, vai Jums jāturpina ārstēšana ar Cubicin vai nē.

Cubicin var izmainīt laboratorisko pārbaužu, kurās nosaka asins recēšanas spēju, rezultātus. Rezultāti var norādīt uz vāju asins recēšanu, lai gan patiesībā ar to nav problēmu. Tādēļ ir svarīgi, lai ārsts ņemtu vērā, ka Jūs saņemat Cubicin. Lūdzu, pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat Cubicin.

Jūsu ārsts pirms Cubicin lietošanas un vairākas reizes ārstēšanas laikā veiks asins analīzes, lai pārliecinātos par muskuļu veselības stāvokli.

Bērni un pusaudži
Cubicin nevajadzētu lietot bērniem, kuri jaunāki par vienu gadu, jo pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka šajā vecuma grupā var būt smagas blakusparādības.

Lietošana gados vecākiem pacientiem
Pacientiem vecākiem par 65 gadiem var lietot tādas pašas devas kā pieaugušajiem ar noteikumu, ka viņu nieru funkcijas ir normālas.

Citas zāles un Cubicin
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
Ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu par sekojošām zālēm:
- Zālēm, ko dēvē par statīniem vai fibrātiem (holesterīna līmeņa pazeminašanai) vai ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantoloģijā, lai novērstu orgāna atgrūšanu, vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiska dermatīta ārstēšanā). Ja Cubicin terapijas laikā lieto kādas no minētajām zālēm, iespējams palielināts muskuļus skarošo blakusparādību (un dažu citu blakusparādību, kuras var ietekmēt muskuļus) risks. Jūsu ārsts var izlemt neārstēt Jūs ar Cubicin vai uz laiku pārtraukt citu zāļu lietošanu.
- Pretsāpju līdzekļiem, ko dēvē par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPIL), vai COX-2 inhibitoriem (piem., celekoksibu). Šo zāļu mijiedarbība ar Cubicin var notikt nierēs.

- Perorāliem antikoagulantiem (piemēram, varfarīnu), kas pieder zāļu grupai, ko lieto, lai kavētu asins recēšanu. Jūsu ārstam var būt nepieciešams kontrolēt Jūsu asins recēšanas laiku.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Cubicin grūtniecēm parasti neordinē. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs lietojat Cubicin, jo tas var izdalīties Jūsu pienā un ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Cubicin nav zināmas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cubicin satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā tiek ievadītas Cubicin

Parasti Cubicin Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.

Pieaugušiem (18 gadu veciem un vecākiem)
Lietotā deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un ārstētās infekcijas veida. Parastā deva pieaugušajiem ir 4 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu (kg) vienu reizi dienā, ārstējot ādas infekcijas, vai 6 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu (kg) vienu reizi dienā, ārstējot sirds infekciju vai asins infekciju, kas saistīta ar ādas vai sirds infekciju. Šo devu pieaugušiem pacientiem ievada tieši asinīs (vēnā) vai nu 30 minūšu infūzijas veidā, vai 2 minūšu injekcijas veidā. Šādas devas ieteicamas arī pacientiem pēc 65 gadu vecuma, ja vien viņu nieres darbojas labi.
Ja Jūsu nieres nedarbojas labi, Jums var būt nepieciešams lietot Cubicin retāk nekā paredzēts, piemēram, katru otro dienu. Ja Jums tiek veikta dialīze un Jūsu nākamās Cubicin devas lietošanas laiks ir dialīzes dienā, Jums to parasti ievadīs pēc dialīzes procedūras.

Bērniem un pusaudžiem (no 1 līdz 17 gadus veciem)
Deva bērniem un pusaudžiem (no 1 līdz 17 gadus veciem), būs atkarīga no pacienta vecuma un ārstētās infekcijas veida. Šo devu ievada tieši asinīs (vēnā) 30 -60 minūšu infūzijas veidā.

Ārstēšanas kursa ilgums parasti ir no 1 līdz 2 nedēļām ādas infekciju gadījumā. Asins vai sirds infekciju un ādas infekciju gadījumā Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums nepieciešama ārstēšana.

Detalizēti norādījumi par lietošanu un šķīduma pagatavošanu tiek doti šīs instrukcijas beigās.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības ir aprakstītas zemāk:

Nopietnas blakusparādības ar nezināmu rašanās biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- Dažos gadījumos Cubicin lietošanas laikā saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām (smagām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaksi un angioneirotisko tūsku). Šādu smagu alerģisku reakciju gadījumā nepieciešams sniegt tūlītēju medicīnisku palīdzību. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medicīnas māsai, ja novērojat sev kādu no sekojošajiem simptomiem:
  - sāpes vai saspringuma sajūta krūtīs,

    - izsitumi vai nātrene,
    - tūska rīkles rajonā,
    - straujš vai vājš pulss,
    - sēkšana,
    - drudzis,
    - trīsas vai drebuļi,
    - karstuma viļņi,
    - reibonis,
    - ģībonis,
    - metāliska garša mutē.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat neparastas muskuļu sāpes, jutīgumu vai vājumu. Muskuļu problēmas var būt nopietnas, tostarp var rasties muskuļu sairšana (rabdomiolīze), kas var izraisīt nieru bojājumu.

Citas nopietnas blakusparādības, par kurām ziņots Cubicin lietošanas gadījumā, ir šādas:
- Reti, bet nopietni plaušu bojājumi, ko sauc par eozinofilo pneimoniju un kas vairumā gadījumu radušies pēc vairāk nekā 2 nedēļas ilgas terapijas. Tās simptomi var būt apgrūtināta elpošana, klepus rašanās vai pastiprināšanās un drudža rašanās vai pastiprināšanās.
- Nopietnas ādas saslimšanas. To simptomi var būt:
    - drudža rašanās vai pastiprināšanās,
    - sarkanas paceltas vai ar šķidrumu pildītas ādas zonas, kas sākotnēji rodas Jūsu padusēs vai uz Jūsu krūtīm vai cirkšņiem, un kas var plaši izplatīties pa Jūsu ķermeņa virsmu,
    - pūšļi vai čūlas Jūsu mutes dobumā vai uz Jūsu dzimumorgāniem.
- Nopietni nieru darbības traucējumi. To simptomi var būt drudzis un izsitumi.

Ja Jums rodas šādi simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam vai medmāsai. Ārsts veiks papildu izmeklējumus, lai noskaidrotu diagnozi.

Visbiežāk tika ziņots par blakusparādībām, kuras ir aprakstītas zemāk:

Bieži vērojamās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem)
- Sēnīšu infekcijas, piemēram, kandidoze,
- urīnceļu infekcija,
- samazināts sarkano asins šūnu daudzums asinīs (anēmija),
- reibonis, trauksme, miega traucējumi,
- galvassāpes,
- drudzis, nespēks (astēnija)
- augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens,
- aizcietējums, sāpes vēderā,
- caureja, slikta dūša vai vemšana,
- meteorisms,
- vēdera pietūkums vai uzpūšanās,
- izsitumi uz ādas vai nieze,
- sāpes, nieze vai apsārtums infūzijas vietā,
- sāpes rokās vai kājās,
- asins analīzēs var būt konstatējams palielināts aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis.

Citas blakusparādības, kuras var rasties pēc ārstēšanas ar Cubicin, ir aprakstītas zemāk:

Retāk vērojamās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem)
- Izmaiņas asinsainā (piemēram, mazu asins daļiņu, ko sauc par asins plātnītēm, skaita palielināšanās, kas var pastiprināt asins recēšanas tendenci, vai dažu veidu balto asins šūnu skaita palielināšanās),
- samazināta ēstgriba,
- plaukstu vai pēdu kņudēšana vai tirpšana, garšas sajūtas traucējumi,
- trīce,
- sirds ritma pārmaiņas, pietvīkums,
- gremošanas traucējumi (dispepsija), mēles iekaisums,

- niezoši izsitumi uz ādas,
- muskuļu sāpes, krampji vai vājums, muskuļu iekaisums (miozīts), sāpes locītavās,
- nieru darbības traucējumi,
- maksts audu iekaisums un kairinājums,
- vispārējas sāpes vai vājums, nogurums (nespēks),
- asins analīzēs var būt konstatējams palielināts cukura, seruma kreatinīna, mioglobīna vai laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis, pagarināts asins recēšanas laiks vai elektrolītu līdzsvara traucējumi,
- acu nieze.

Reti vērojamās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem)
- Dzeltena āda un acis,
- pagarināts protrombīna laiks.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Ar pretmikrobu līdzekļu lietošanu saistīts kolīts, tai skaitā pseidomembranozs kolīts (smaga vai ilgstoša caureja ar asinīm un/vai gļotām fēcēs, ko pavada sāpes vēderā vai drudzis), viegla zilumu rašanās, smaganu asiņošana vai deguna asiņošana.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cubicin

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cubicin satur
- Aktīvā viela ir daptomicīns. Vienā pulvera flakonā ir 500 mg daptomicīna.
- Cita sastāvdaļa ir nātrija hidroksīds.

Cubicin ārējais izskats un iepakojums
Cubicin pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ir gaiši dzeltena vai gaiši brūna liofilizēta masa vai pulveris, kas iepakots stikla flakonos. Pirms ievadīšanas pulveris tiek sajaukts ar šķīdinātaju, lai iegūtu šķīdumu.

Cubicin ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam vai 5 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nīderlande

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <GGGG. gada mēnesis}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Svarīgi: pirms zāļu parakstīšanas, lūdzu, skatīt zāļu aprakstu.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

500 mg zāļu forma:

Pieaugušajiem daptomicīnu var ievadīt 30 minūšu intravenozas infūzijas vai 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem, atšķirībā no pieaugušajiem, daptomicīnu nedrīkst ievadīt 2 minūšu injekcijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem vecumā no 7 līdz 17 gadiem daptomicīns jāsaņem 30 minūšu ilgas infūzijas veidā. Pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 7 gadiem, kuriem jasaņem deva 9–12 mg/kg, daptomicīns jāievada 60 minūšu laikā. Lai pagatavotu šķīdumu lietošanai intravenozas infūzijas veidā, nepieciešams veikt šķīduma atšķaidīšanu, kā norādīts zemāk.

Ievadot Cubicin intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā

Cubicin infūziju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais produkts izšķīst aptuveni 15 minūšu laikā. Pilnībā izšķīdis produkts ir dzidrs šķīdums un tajā gar flakona malām var būt nelieli gaisa burbulīši vai putas.

Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai infūzijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot vai atšķaidot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.

Šķīdināšanai:
1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķidrumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Pagatavotais šķīdums jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu (parasti ar 50 ml).

Atšķaidīšanai:
1. Lēnām izvelciet atbilstošu pagatavotā šķīduma daudzumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra jaunu sterilu adatu un apgriežot flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu nepieciešamo šķīdumu no otrādi apgrieztā flakona.
2. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
3. Pārvietojiet nepieciešamo izšķīdinot iegūtā šķīduma daudzumu 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma.
4. Izšķīdinātais un atšķaidītais šķīdums lēnām jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā.

Cubicin nav fizikāli un ķīmiski saderīgs ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Pierādīta saderība ar šādiem līdzekļiem, ja tos pievieno Cubicin saturošiem infūzijas šķīdumiem: aztreonāms, ceftazidīms, ceftriaksons, gentamicīns, flukonazols, levofloksacīns, dopamīns, heparīns un lidokaīns.

Kombinētais uzglabāšanas laika posms (šķīdumam flakonā un atšķaidītam šķīdumam infūzijas maisā) 25 °C temperatūrā nedrīkst pārsniegt 12 stundas (vai 24 stundas, uzglabājot ledusskapī).

Atšķaidītā šķīduma stabilitāte infūzijas maisos ir noteikta 12 stundas 25 °C temperatūrā vai 24 stundas, uzglabājot ledusskapī 2 °C -8 °C temperatūrā.

Ievadot Cubicin 2 minūšu intravenozas injekcijas veidā (tikai pieaugušajiem pacientiem)

Cubicin šķīduma intravenozai injekcijai pagatavošanai nedrīkst izmantot ūdeni injekcijām. Cubicin šķīdināšanai drīkst izmantot vienīgi 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.

Cubicin injekciju šķīduma 50 mg/ml koncentrāciju iegūst, liofilizēto produktu izšķīdinot 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

Liofilizētais produkts izšķīst aptuveni 15 minūšu laikā. Pilnībā izšķīdis produkts ir dzidrs šķīdums un tajā gar flakona malām var būt nelieli gaisa burbulīši vai putas.

Lai sagatavotu Cubicin šķīdumu intravenozai injekcijai, jāievēro sekojoši norādījumi:
Šķīdinot liofilizēto Cubicin, vienmēr jāievēro aseptikas noteikumi.

1. Polipropilēna vāciņš jānoņem, lai atklātu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet gumijas aizbāžņa augšdaļu ar spirta salveti vai citu antiseptisku šķidrumu un ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāznim un neļaujiet tam saskarties ar citām virsmām. 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām jāievelk šļircē, izmantojot sterilu 21 G vai mazāka diametra pārliešanas adatu vai ierīci bez adatas, un tad lēnām caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu flakonā jāievada šķīdums, vēršot adatu pret flakona sienu.
2. Flakons viegli jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu produkta samitrināšanu un pēc tam jānostādina 10 minūtes.
3. Visbeidzot flakons viegli jāpagroza/jārotē dažas minūtes, cik nepieciešams, lai iegūtu dzidru šķīdumu. Jāizvairās no spēcīgas kratīšanas/maisīšanas, lai novērstu preparāta saputošanos.
4. Pagatavotais šķīdums uzmanīgi jāapskata, lai pārliecinātos, ka preparāts ir izšķīdis, un pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur sīkas daļiņas. Pagatavoto Cubicin šķīdumu krāsa var būt no gaiši dzeltenas līdz gaiši brūnai.
5. Lēnām izvelciet pagatavoto šķīdumu (50 mg daptomicīna/ml) no flakona, izmantojot 21 G vai mazāka diametra sterilu adatu.
6. Apgrieziet flakonu otrādi, lai ļautu šķīdumam pārvietoties virzienā uz aizbāzni. Izmantojot jaunu šļirci, ieduriet adatu otrādi apgrieztā flakonā. Turot flakonu apgrieztu otrādi, ievelkot šķīdumu šļircē, novietojiet adatas galu flakonā dziļi šķīdumā. Pirms adatas izņemšanas no flakona pilnībā atvelciet virzuli līdz šļirces korpusa galam, lai ievilktu visu šķīdumu no otrādi apgrieztā flakona.
7. Nomainiet adatu ar jaunu adatu intravenozai injekcijai.
8. Izvadiet gaisu, lielos burbuļus un lieko šķīdumu, lai iegūtu nepieciešamo devu.
9. Izšķīdinātais šķīdums lēnām jāievada intravenozas injekcijas veidā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte flakonā lietošanas laikā ir pierādīta 12 stundas 25 °C temperatūrā un līdz 48 stundām, uzglabājot ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja to nelieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku lietošanas laikā atbildīgs ir lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana / atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt(lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot iepriekš minētās.

Cubicin flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Flakonā atlikušais neizlietotais preparāts ir jāiznīcina.