VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 350 mg daptomycin.
1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 500 mg daptomycin.
1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
En blekgul til lysebrun frysetørret kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cubicin er indisert til behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Voksne og pediatriske (1 til 17 år) pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI).
- Voksne pasienter med høyresidig infeksiøs endokarditt (RIE) forårsaket av *Staphylococcus aureus.* Ved avgjørelsen om å bruke daptomycin er det anbefalt at man tar hensyn til organismens antibakterielle følsomhet, og avgjørelsen skal baseres på råd fra spesialister. Se pkt. 4.4 og 5.1.
- Voksne og pediatriske (1 til 17 år) pasienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (SAB). Hos voksne skal bruk ved bakteriemi være assosiert med RIE eller cSSTI. Hos pediatriske pasienter skal bruk ved bakteriemi være assosiert med cSSTI.

Daptomycin har kun effekt mot grampositive bakterier (se pkt. 5.1). Ved blandede infeksjoner hvor en mistenker gramnegative og/eller visse typer anaerobe bakterier, skal Cubicin administreres sammen med hensiktsmessige antibakterielle midler.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

I kliniske studier på pasienter ble infusjonen av daptomycin gitt med minst 30 minutters varighet. Det foreligger ikke klinisk erfaring med administrering av daptomycin som en 2-minutters injeksjon til pasienter. Denne administrasjonsmåten ble kun undersøkt hos friske individer. Når man sammenligner med samme doser gitt som en 30-minutters infusjon, var der imidlertid ingen klinisk viktige forskjeller i farmakokinetikk og sikkerhetsprofil for daptomycin (se pkt. 4.8 og 5.2).

Dosering

Voksne
- cSSTI uten samtidig SAB: Cubicin 4 mg/kg administreres én gang hver 24. time i 7–14 dager eller til infeksjonen er helbredet (se pkt. 5.1).
- cSSTI med samtidig SAB: Cubicin 6 mg/kg administreres én gang hver 24. time. For dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se nedenfor. Det kan være nødvendig med en behandlingsvarighet på mer enn 14 dager, avhengig av den antatte risiko for komplikasjoner hos hver enkelt pasient.
- Kjent eller mistenkt RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg administreres én gang hver 24. time. For dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se nedenfor. Behandlingsvarigheten bør være i samsvar med gjeldende offisielle retningslinjer.

Cubicin administreres intravenøst i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6). Cubicin bør ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Nivåer av kreatinfosfokinase (CK) må måles ved baseline og med jevne mellomrom (minst ukentlig) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon
Daptomycin elimineres hovedsakelig via nyrene.

På grunn av begrenset klinisk erfaring (se tabell og fotnoter nedenfor) bør Cubicin bare brukes hos voksne pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 80 ml/min) dersom det vurderes at forventet klinisk nytte oppveier den potensielle risikoen. Behandlingsrespons, nyrefunksjon og nivåer av kreatinfosfokinase (CK) bør overvåkes nøye hos alle pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Doseringsregimet for Cubicin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Dosejusteringer hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon, sortert etter indikasjon og kreatininclearance

Indikasjon for bruk	Kreatininclearance	Doseanbefaling	Kommentarer
cSSTI uten SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg én gang daglig	Se pkt. 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
RIE eller cSSTI assosiert med SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg én gang daglig	Se pkt. 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg hver 48. time	(1, 2)

cSSI = kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner. SAB = *S. aureus*-bakteriemi
(1) Sikkerhet og effekt av det justerte doseringsintervallet er ikke evaluert i kontrollerte kliniske studier, og anbefalingen er basert på data fra farmakokinetiske studier og modelleringsresultater (se pkt. 4.4 og 5.2).
(2) Samme dosejustering, som er basert på farmakokinetiske data hos frivillige inkludert PK-modelleringsresultater, anbefales for pasienter i hemodialyse (HD) eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). Så langt det er mulig skal Cubicin administreres etter fullført dialyse på dialysedager (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering av Cubicin til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B) (se pkt. 5.2). Data er ikke tilgjengelig hos pasienter med

alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C). Det bør derfor utvises forsiktighet hvis Cubicin gis til slike pasienter.

Eldre pasienter
Anbefalte doser bør brukes hos eldre pasienter, med unntak av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se over og pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (1 til 17 år)
Anbefalte doseringsregimer for pediatriske pasienter basert på alder og indikasjon er vist under.

Aldersgruppe	**Indikasjon**			
	cSSTI uten SAB		**cSSTI assosiert med SAB**	
	Doseringsregime	**Behandlingsvarighet**	**Doseringsregime**	**Behandlingsvarighet**
12 til 17 år	5 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	Opptil 14 dager	7 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	(1)
7 til 11 år	7 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter		9 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 30 minutter	
2 til 6 år	9 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter		12 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter	
1 til < 2 år	10 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter		12 mg/kg én gang hver 24. time med infusjonsvarighet 60 minutter	
cSSTI = kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner. SAB = *S. aureus*-bakteriemi (1) Minimum behandlingsvarighet med Cubicin hos pediatriske SAB-pasienter bør være i henhold til den antatte risiko for komplikasjoner hos den enkelte. I henhold til dette, kan det være nødvendig med en lengre varighet på behandling med Cubicin enn 14 dager. I studien på pediatrisk SAB var gjennomsnittlig varighet av Cubicin gitt intravenøst 12 dager, med en variasjon på 1 til 44 dager. Behandlingsvarigheten bør være i samsvar med tilgjengelige offisielle retningslinjer.				

Cubicin administreres intravenøst i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6). Cubicin bør ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Nivåer av kreatinfosfokinase (CK) må måles ved baseline og med jevne mellomrom (minst ukentlig) under behandling (se pkt. 4.4).

Pediatriske pasienter under ett års alder bør ikke behandles med Cubicin pga. risikoen for potensielle effekter på muskulære eller nevromuskulære systemer og/eller nervesystemet (enten det perifere og/eller det sentrale) som ble observert hos neonatale hunder (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte
Hos voksne gis Cubicin ved intravenøs infusjon (se pkt. 6.6) og administreres i løpet av en 30-minutters periode eller ved intravenøs injeksjon (se pkt. 6.6) og administreres i løpet av en 2-minutters periode.

Hos pediatriske pasienter i alderen 7 til 17 år gis Cubicin ved intravenøs infusjon over en 30-minutters periode (se pkt. 6.6). Hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 6 år gis Cubicin ved intravenøs infusjon over en 60-minutters periode (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt
Dersom et annet infeksjonsfokus enn cSSTI eller RIE blir identifisert etter initiering av behandlingen med Cubicin, bør igangsetting av alternativ antibakteriell behandling som har dokumentert effekt ved den (de) spesifikke infeksjonen(e) overveies.

Anafylakse/hypersensitivitetsreaksjoner
Anafylakse/hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert med Cubicin. Dersom en allergisk reaksjon oppstår ved bruk av Cubicin, skal behandlingen avbrytes og hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Pneumoni
Kliniske studier har vist at Cubicin ikke er effektiv i behandling av pneumoni. Cubicin er derfor ikke indisert for behandling av pneumoni.

RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus*
Kliniske data på bruk av Cubicin til behandling av RIE forårsaket av *Staphylococcus aureus* er begrenset til 19 voksne pasienter (se «Klinisk effekt hos voksne» under pkt. 5.1). Sikkerhet og effekt av Cubicin hos barn og ungdom under 18 år med høyresidig infeksiøs endokarditt (RIE) pga. *Staphylococcus aureus* har ikke blitt fastslått.
Effekt av Cubicin hos pasienter med infeksjoner i kunstig hjerteklaff eller med venstresidig infeksiøs endokarditt forårsaket av *Staphylococcus aureus* har ikke blitt påvist.

Dyptliggende infeksjoner
Pasienter med dyptliggende infeksjoner bør få nødvendig kirurgisk behandling uten opphold (f.eks. debridement, fjerning av proteser, utbytting av klaffer).

Enterokokkinfeksjoner
Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende den mulige kliniske effekten av Cubicin mot enterokokkinfeksjoner, inkludert *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. I tillegg har man ikke påvist hvilke doseringsregimer for daptomycin som kunne være hensiktsmessige for behandling av enterokokkinfeksjoner, med eller uten bakteriemi. Behandlingssvikt ved bruk av daptomycin ved enterokokkinfeksjoner, i de fleste tilfeller assosiert med bakteriemi, har blitt rapportert. I noen tilfeller er behandlingssvikt sett i sammenheng med seleksjonen av organismer med redusert følsomhet eller direkte resistens overfor daptomycin (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer
Bruk av antibakterielle midler kan fremme overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis en superinfeksjon oppstår i løpet av behandlingen bør hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Clostridioides difficile-assosiert diaré
Clostridioides difficile-assosiert diaré (CDAD) er rapportert med Cubicin (se pkt. 4.8). Dersom CDAD mistenkes eller bekreftes, kan det være nødvendig å seponere Cubicin, og hensiktsmessig behandling bør igangsettes etter klinisk vurdering.

Legemiddel-/laboratorietestinteraksjoner
Falsk forlenget protrombintid (PT) og stigning i internasjonalt normalisert ratio (INR) har blitt observert når visse rekombinante tromboplastinreagenser er benyttet i analysen (se pkt. 4.5).

Kreatinfosfokinase og myopati
Det er rapportert økte nivåer av kreatinfosfokinase (CK; MM-isoenzym) i plasma, assosiert med muskelsmerter og/eller -svakhet og tilfeller av myositt, myoglobinemi og rabdomyolyse under behandling med Cubicin (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.3). I kliniske studier oppstod markerte økninger av CK i plasma til > 5x øvre normale grense (ULN) uten muskelsymptomer oftere hos pasienter som fikk behandling med Cubicin (1,9 %), enn hos pasienter som fikk komparatorer (0,5 %). Det anbefales derfor at:

- CK i plasma bør måles ved baseline og ved regelmessige intervaller (minst én gang i uken) under behandling hos alle pasienter.
- CK skal måles oftere (f.eks. hver 2.–3. dag i det minste de første to behandlingsukene) hos pasienter som har høyere risiko for å utvikle myopati. For eksempel pasienter med enhver grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min, se pkt. 4.2), inkludert de på hemodialyse eller CAPD, og pasienter som tar andre legemidler som man vet kan assosieres med myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere, fibrater og ciklosporin).
- Det kan ikke utelukkes at pasienter med CK høyere enn 5 ganger den øvre normale grense ved baseline, kan risikere videre økninger ved behandling med daptomycin. Dette bør tas i betraktning ved oppstart av daptomycinbehandling, og dersom daptomycin blir gitt skal disse pasientene monitoreres oftere enn én gang i uken.
- Cubicin bør ikke administreres til pasienter som tar andre legemidler forbundet med myopati, med mindre det anses at den kliniske nytten for pasienten oppveier risikoen.
- Pasienter som får behandling skal regelmessig undersøkes for eventuelle tegn og symptomer som kan tyde på myopati.
- Enhver pasient som utvikler uforklarlige muskelsmerter, ømhet, svakhet eller kramper, skal få målt CK-nivået annenhver dag. Cubicin bør seponeres ved uforklarlige muskelsymptomer hvis CK-nivået blir høyere enn 5 ganger den øvre normale grense.

Perifer nevropati
Pasienter som utvikler tegn eller symptomer som kan tyde på perifer nevropati ved behandling med Cubicin skal undersøkes, og seponering av daptomycin bør overveies (se pkt. 4.8 og pkt. 5.3).

Pediatrisk populasjon
Cubicin skal ikke gis til pediatriske pasienter under ett års alder på grunn av potensiell risiko for effekter på muskulære eller nevromuskulære systemer og/eller nervesystemet (enten det perifere og/eller det sentrale) som ble observert hos neonatale hunder (se pkt. 5.3).

Eosinofil pneumoni
Eosinofil pneumoni er rapportert hos pasienter som får Cubicin (se pkt. 4.8). I de fleste rapporterte tilfeller forbundet med Cubicin utviklet pasienter feber, dyspné med hypoksisk respirasjonssvikt og diffuse pulmonære infiltrater eller organiserende pneumoni. De fleste tilfellene oppstod etter mer enn 2 ukers behandling med Cubicin, og ble bedre da Cubicin ble seponert og steroidbehandling ble initiert. Tilbakefall av eosinofil pneumoni ved re-eksponering er rapportert. Pasienter som utvikler disse tegnene og symptomene under behandling med Cubicin, bør øyeblikkelig gjennomgå medisinsk undersøkelse, om nødvendig også bronkoalveolær utskylling dersom dette er nødvendig, for å utelukke andre årsaker (f.eks. bakterieinfeksjon, soppinfeksjon, parasitter, andre legemidler). Cubicin skal seponeres umiddelbart, og om nødvendig bør behandling med systemiske steroider initieres.

Alvorlige kutane bivirkninger
Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og væskefylt utslett med eller uten slimhinneinvolvering (Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert med daptomycin (se pkt. 4.8). Ved forskrivning av dette legemidlet bør pasienten informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og overvåkes nøye. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør Cubicin seponeres umiddelbart og en

alternativ behandling bør vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig kutan bivirkning ved bruk av daptomycin, skal ikke behandling med daptomycin noen gang startes på nytt hos denne pasienten.

Tubulointerstitiell nefritt
Tubulointerstitiell nefritt (TIN) har blitt rapportert etter markedsføring med daptomycin. Pasienter som utvikler feber, utslett, eosinofili og/eller ny eller forverret nedsatt nyrefunksjon mens de får Cubicin, bør få en medisinsk evaluering. Hvis man mistenker TIN, bør Cubicin seponeres umiddelbart og egnet behandling og/eller tiltak bør iverksettes.

Nedsatt nyrefunksjon
Nedsatt nyrefunksjon er rapportert under behandling med Cubicin. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan i seg selv predisponere for forhøyet nivå av daptomycin, som kan øke risikoen for utvikling av myopati (se over).

En justering av doseringsintervallet for Cubicin er nødvendig hos voksne pasienter der kreatininclearance er < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhet og effekt av det justerte doseringsintervallet har ikke blitt evaluert i kontrollerte kliniske studier, og anbefalingen er hovedsakelig basert på farmakokinetiske modelleringsdata. Cubicin bør kun brukes til slike pasienter hvis det anses at forventet klinisk nytte oppveier potensiell risiko.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av Cubicin til pasienter som allerede har en grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min) før de starter behandling med Cubicin. Regelmessig monitorering av nyrefunksjonen tilrådes (se pkt. 5.2).

I tillegg tilrådes regelmessig monitorering av nyrefunksjonen ved samtidig administrering av potensielt nefrotoksiske midler, uavhengig av pasientens pre-eksisterende nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Doseringsregimet for Cubicin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Fedme
Hos overvektige pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) > 40 kg/m^2 men med kreatininclearance > 70 ml/min, var $AUC_{0-\infty}$ for daptomycin betydelig høyere (gjennomsnittlig 42 % høyere) sammenlignet med jevnbyrdige kontrollpersoner som ikke var overvektige. Det finnes kun begrenset informasjon om sikkerhet og effekt av daptomycin hos svært overvektige personer, og det anbefales derfor forsiktighet. Det foreligger imidlertid på nåværende tidspunkt ingen bevis for at dosereduksjon er nødvendig (se pkt. 5.2).

Natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Daptomycin gjennomgår liten eller ingen nedbrytning via cytokrom P-450 (CYP450). Det er lite sannsynlig at daptomycin vil hemme eller indusere metabolismen av legemidler metabolisert via P450-systemet.

Interaksjonsstudier for Cubicin har blitt utført med aztreonam, tobramycin, warfarin og probenecid. Daptomycin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til warfarin eller probenecid, og disse legemidlene endret heller ikke farmakokinetikken til daptomycin. Farmakokinetikken til daptomycin ble ikke signifikant endret av aztreonam.

Selv om små endringer i farmakokinetikken til daptomycin og tobramycin ble observert ved samtidig administrering av en Cubicindose på 2 mg/kg som en 30-minutters intravenøs infusjon, var ikke endringene statistisk signifikante. Interaksjon mellom daptomycin og tobramycin med en godkjent dose Cubicin er ikke kjent. Forsiktighet bør utvises når Cubicin gis samtidig med tobramycin.

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av Cubicin og warfarin. Studier på Cubicin med andre antikoagulantia enn warfarin har ikke blitt utført. I flere av de første dagene etter behandlingsstart med Cubicin, bør antikoagulerende aktivitet hos pasienter som får Cubicin og warfarin monitoreres.

Det er begrenset erfaring med samtidig administrering av daptomycin og andre legemidler som kan forårsake myopati (f.eks. HMG-CoA-reduktasehemmere). Enkelte tilfeller av markert økning av CK-nivåer og tilfeller av rabdomyolyse oppstod imidlertid hos voksne pasienter som tok ett av disse legemidlene samtidig med Cubicin. Hvis det er mulig, anbefales det at andre legemidler forbundet med myopati midlertidig seponeres under behandling med Cubicin med mindre nytten ved samtidig behandling oppveier risikoen. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, bør CK-nivåer måles oftere enn én gang i uken og pasientene overvåkes nøye for eventuelle tegn eller symptomer som kan tyde på myopati. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3.

Daptomycin utskilles primært gjennom nyrefiltrasjon. Plasmanivåer kan derfor øke ved samtidig administrering av legemidler som reduserer nyrefiltrasjonen (f. eks. NSAID og COX-2-hemmere). I tillegg er det et potensial for at en farmakodynamisk interaksjon kan forekomme ved samtidig administrering på grunn av additiv innvirkning på nyrene. Forsiktighet må derfor utvises når daptomycin administreres sammen med ethvert annet legemiddel som er kjent for å redusere nyrefiltrasjonen.

I overvåkning etter markedsføring er det rapportert tilfeller av interferens mellom daptomycin og bestemte reagenser som brukes i enkelte analyser av protrombintid/internasjonalt normalisert ratio (PT/INR). Slik interferens førte til en falsk forlengelse av protrombintid og forhøyet INR. Dersom det observeres uforklarlige abnormaliteter i PT/INR hos pasienter som tar daptomycin, bør en mulig *in vitro*-interaksjon med laboratorietesten vurderes. Muligheten for feilaktige resultater kan minimeres ved å ta prøver for testing av PT eller INR nær tidspunktet hvor plasmakonsentrasjonene av daptomycin er på det laveste nivå (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ingen kliniske data på bruk av daptomycin under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Cubicin skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, dvs. kun hvis den forventede nytten oppveier mulig risiko.

Amming
I en «case-studie» på én enkelt person, ble Cubicin administrert intravenøst daglig i 28 dager til en ammende mor i doser på 500 mg/dag. Prøver av pasientens brystmelk ble samlet inn over en 24-timers periode på dag 27. Den høyeste konsentrasjonen av daptomycin målt i brystmelken var 0,045 mikrog/ml, som er en lav konsentrasjon. Inntil mer erfaring er tilgjengelig, skal amming opphøre når Cubicin gis til ammende kvinner.

Fertilitet
Det foreligger ingen kliniske data vedrørende daptomycin og fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Basert på rapporterte bivirkninger antas det for usannsynlig at Cubicin vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
I kliniske studier fikk 2011 voksne forsøkspersoner Cubicin. I disse studiene fikk 1221 personer en daglig dose på 4 mg/kg, hvorav 1108 var pasienter og 113 var friske frivillige. 460 personer fikk en daglig dose på 6 mg/kg, hvorav 304 var pasienter og 156 var friske frivillige. I pediatriske studier fikk 372 pasienter Cubicin. Av disse fikk 61 en enkeltdose, og 311 fikk et behandlingsregime for cSSTI eller SAB (daglige doser varierte fra 4 mg/kg til 12 mg/kg). Bivirkninger (dvs. vurdert av utprøver som mulig, sannsynligvis eller helt sikkert forbundet med legemidlet) ble rapportert med lik frekvens for Cubicin som for sammenlignende regimer.

De mest vanlig, rapporterte bivirkningene (frekvens vanlig (≥ 1/100 til < 1/10)) er: Soppinfeksjoner, urinveisinfeksjon, candidainfeksjon, anemi, angst, søvnløshet, svimmelhet, hodepine, hypertensjon, hypotensjon, gastrointestinal- og abdominalsmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré, flatulens, oppblåsthet og distensjon, unormale leverfunksjonstester (økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP)), utslett, kløe, smerter i ekstremitetene, økt serumkreatinfosfokinase (CK), reaksjoner på infusjonsstedet, pyreksi, asteni.

Mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlige bivirkninger inkluderer hypersensitivitetsreaksjoner, eosinofil pneumoni (som av og til fremstår som organiserende pneumoni), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem og rabdomyolyse.

Bivirkningstabell
Følgende bivirkninger ble rapportert mens behandlingen pågikk og i løpet av en oppfølgingsperiode, med frekvenser tilsvarende: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	*Vanlige:*	Soppinfeksjoner, urinveisinfeksjon, candidainfeksjon
	Mindre vanlige:	Fungemi
	Ikke kjent:*	*Clostridioides difficile*-assosiert diaré**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	*Vanlige:*	Anemi
	Mindre vanlige:	Trombocytemi, eosinofili, økt internasjonalt normalisert ratio (INR), leukocytose
	Sjeldne:	Forlenget protrombintid (PT)
	*Ikke kjent**	Trombocytopeni

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	*Ikke kjent*:*	Overfølsomhet**, manifestert ved isolerte spontanrapporter inkludert, men ikke begrenset til, angioødem, pulmonal eosinofili, følelse av orofaryngeal hevelse, anafylakse**, infusjonsreaksjoner inkludert følgende symptomer: takykardi, hvesing, pyreksi, frysninger, systemisk rødhet og varme (flushing), vertigo, synkope og metallsmak
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	*Mindre vanlige:*	Redusert appetitt, hyperglykemi, elektrolyttforstyrrelser
Psykiatriske lidelser	*Vanlige:*	Angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	*Vanlige:* *Mindre vanlige:* *Ikke kjent*:*	Svimmelhet, hodepine Parestesi, smaksforstyrrelser, tremor, irritasjon på øynene Perifer nevropati**
Sykdommer i øre og labyrint	*Mindre vanlige:*	Svimmelhet
Hjertesykdommer	*Mindre vanlige:*	Supraventrikulær takykardi, ekstrasystole
Karsykdommer	*Vanlige:* *Mindre vanlige:*	Hypertensjon, hypotensjon Rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	*Ikke kjent*:*	Eosinofil pneumoni[1]**, hoste
Gastrointestinale sykdommer	*Vanlige:* *Mindre vanlige:*	Gastrointestinal- og abdominalsmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré, flatulens, oppblåsthet og distensjon Dyspepsi, glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	*Vanlige:* *Sjeldne:*	Unormale leverfunksjonstester[2] (økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP)) Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	*Vanlige:* *Mindre vanlige:* *Ikke kjent*:*	Utslett, kløe Urtikaria Akutt generalisert pustuløst eksantem (AGEP), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, væskefylt utslett med eller uten slimmehinneinvolvering (SJS eller TEN)**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	*Vanlige:* *Mindre vanlige:* *Ikke kjent*:*	Smerter i ekstremitetene, økt serumkreatinfosfokinase (CK)[2] Myositt, økt myoglobin, muskelsvakhet, muskelsmerter, artralgi, økt serumlaktatdehydrogenase (LDH), muskelkramper Rabdomyolyse[3] **
Sykdommer i nyre og urinveier	*Mindre vanlige:* *Ikke kjent*:*	Nyresykdom, inkludert nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, økt serumkreatinin Tubulointerstitiell nefritt (TIN)**
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	*Mindre vanlige:*	Vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	*Vanlige:* *Mindre vanlige:*	Reaksjoner på infusjonsstedet, pyreksi, asteni Fatigue, smerter

* Basert på rapporter etter markedsføring. Da disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av uviss størrelse, er det ikke mulig å estimere sikker frekvens og derfor blir frekvensen kategorisert som ikke kjent.

** Se pkt. 4.4.

[1] Selv om den nøyaktige forekomsten av eosinofil pneumoni assosiert med daptomycin er ukjent, er rapporteringsraten for spontanrapporter per i dag svært lav (< 1/10 000).

[2] I enkelte tilfeller av myopati med forhøyet CK og muskelsymptomer, viste pasientene samtidig en økning i transaminaser. Disse økningene i transaminaser var sannsynligvis forbundet med effekter på skjelettmuskulaturen. Majoriteten av transaminaseøkningene hadde toksisitetsgrad 1–3, og gikk over ved seponering av behandlingen.

[3] I tilfeller der kliniske opplysninger om pasientene var tilgjengelig og muliggjorde en vurdering, forekom ca. 50 % av tilfellene hos pasienter som hadde pre-eksisterende nyresykdom eller hos pasienter som samtidig fikk legemidler kjent for å forårsake rabdomyolyse.

Sikkerhetsdata for administrering av daptomycin via en 2-minutters intravenøs injeksjon er utledet fra to farmakokinetiske studier hos friske frivillige voksne. Basert på resultatene fra disse studiene hadde begge administrasjonsmåtene for daptomycin, både den 2-minutters intravenøse injeksjonen og den 30-minutters intravenøse infusjonen, lik sikkerhets- og toleranseprofil. Det var ingen relevant forskjell i lokal toleranse eller i bivirkningers natur og frekvens.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdosering tilrådes støttende pleie. Daptomycin skilles sakte ut fra kroppen ved hemodialyse (ca. 15 % av administrert dose fjernes i løpet av 4 timer) eller ved peritonealdialyse (ca. 11 % av administrert dose fjernes i løpet av 48 timer).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler for systemisk bruk, Andre antibakterielle midler, ATC-kode: J01XX09

Virkningsmekanisme
Daptomycin er et syklisk lipopeptid og en naturlig forekommende substans som kun virker mot grampositive bakterier.

Virkningsmekanismen innebærer binding (i nærvær av kalsiumioner) til bakteriemembraner hos celler i både den voksende og stasjonære fasen, som fører til depolarisering og rask hemming av protein-, DNA- og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriell celledød med ubetydelig cellelyse.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold
Daptomycin utøver rask, konsentrasjonsavhengig, baktericid aktivitet mot grampositive organismer *in vitro* og i *in vivo*-dyremodeller. I dyremodeller korrelerer AUC/MIC og C_{max}/MIC med effekt og antatt bakteriedød *in vivo* ved enkeltdoser tilsvarende humane doser til voksne på 4 mg/kg og 6 mg/kg én gang daglig.

Resistensmekanismer
Stammer med redusert følsomhet overfor daptomycin har vært rapportert, særlig under behandling av pasienter med infeksjoner som er vanskelige å behandle, og/eller etter behandling i lengre perioder.

Det har spesielt vært rapporter om behandlingssvikt hos pasienter infisert med *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium,* inkludert pasienter med bakteriemi, som har vært assosiert med denne seleksjonen av organismer med redusert følsomhet eller direkte resistens overfor daptomycin under behandling.

Resistensmekanismen(e) overfor daptomycin er ikke fullt ut forstått.

Brytningspunkter
Brytningspunkt for minste hemmende konsentrasjon (MIC) fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for stafylokokker og streptokokker (unntatt *S. pneumoniae*) er følsom ≤ 1 mg/l og resistent > 1 mg/l.

Følsomhet
Forekomsten av resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig skal ekspertråd søkes når lokal forekomst av resistens er slik at nytten av midlet er diskutabel for i hvert fall enkelte infeksjonstyper.

Vanligvis følsomme arter
Staphylococcus aureus *
Staphylococcus haemolyticus
Koagulasenegative stafylokokker
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae subsp *equisimilis**
*Streptococcus pyogenes**
Gruppe G-streptokokker
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp
Organismer med iboende resistens
Gramnegative organismer

***** indikerer arter hvor aktiviteten mot disse anses tilfredsstillende dokumentert i kliniske studier.

Klinisk effekt hos voksne
I to kliniske studier på kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner hos voksne, oppfylte 36 % av pasientene behandlet med Cubicin kriteriene for systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS). Den vanligste infeksjonen som ble behandlet var sårinfeksjon (38 % av pasientene), mens 21 % hadde alvorlige absesser. Disse begrensningene i den behandlede pasientpopulasjonen bør tas i betraktning når bruk av Cubicin vurderes.

I en randomisert, kontrollert, åpen studie med 235 voksne pasienter med *Staphylococcus aureus*-bakteriemi (dvs. minst én positiv blodkultur med *Staphylococcus aureus* før første dose) oppfylte 19 av de 120 pasientene som fikk Cubicin, kriteriene for RIE. Av disse 19 pasientene var 11 infisert med meticillinfølsomme og 8 med meticillinresistente *Staphylococcus aureus.* Suksessraten hos RIE-pasienter er vist i tabellen under.

Populasjon	**Daptomycin**	**Komparator**	**Forskjell i suksessrate**
	n/N (%)	**n/N (%)**	**(95 % KI)**
ITT («intent to treat»)-populasjon			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP (per protokoll)-populasjon			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Det ble observert behandlingssvikt på grunn av vedvarende eller residiverende *Staphylococcus aureus*-infeksjoner hos 19/120 (15,8 %) pasienter som ble behandlet med Cubicin, 9/53 (16,7 %) pasienter som ble behandlet med vankomycin, og 2/62 (3,2 %) pasienter som ble behandlet med semisyntetisk

penicillin mot stafylokokker. Blant pasientene med behandlingssvikt ble seks pasienter behandlet med Cubicin og én pasient behandlet med vankomycin infisert med *Staphylococcus aureus* som utviklet økende MIC-verdier for daptomycin under eller etter behandlingen (se «Resistensmekanismer» over). De fleste pasientene med behandlingssvikt på grunn av vedvarende eller residiverende *Staphylococcus aureus*-infeksjoner hadde dyptliggende infeksjoner og fikk ikke nødvendig kirurgisk behandling.

Klinisk effekt hos pediatriske pasienter

Sikkerhet og effekt av daptomycin ble evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år (studie DAP-PEDS-07-03) med cSSTI forårsaket av grampositive patogener. Pasientene ble inndelt trinnvis i veldefinerte aldersgrupper og gitt aldersavhengige doser én gang daglig i inntil 14 dager, som følger:

- Aldergruppe 1 (n=113): 12 til 17 år behandlet med daptomycindoser på 5 mg/kg eller standard komparatorbehandling (SOC);
- Aldersgruppe 2 (n=113): 7 til 11 år behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC;
- Aldersgruppe 3 (n=125): 2 til 6 år behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC;
- Aldersgruppe 4 (n=45): 1 til < 2 år behandlet med daptomycindoser på 10 mg/kg eller SOC.

Det primære målet for DAP-PEDS-07-03-studien var å vurdere sikkerheten av behandlingen. Sekundære mål inkluderte en vurdering av effekten av aldersavhengige daptomycindoser gitt intravenøst sammenlignet med standardbehandling. Det primære effektendepunktet var det sponsordefinerte kliniske utfallet ved «test-of-cure» (TOC), som var definert av en medisinsk utprøvingsleder uten forkunnskap om testen. Totalt 389 personer ble behandlet i studien, inkludert 256 personer som fikk daptomycin, og 133 personer som fikk standardbehandling. I alle populasjoner var de kliniske suksessratene sammenlignbare mellom daptomycin- og standardbehandlingsarmene, noe som støtter den primære effektanalysen i ITT-populasjonen.

Oppsummering av sponsordefinert klinisk utfall ved TOC:

	Klinisk suksess for pediatrisk cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	**Komparator n/N (%)**	**% differanse**
«Intent-to-treat»	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modifisert «intent-to-treat»	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Klinisk evaluerbar	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Mikrobiologisk evaluerbar (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Den samlede terapeutiske responsraten for infeksjoner forårsaket av MRSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (se tabell nedenfor, ME-populasjon), var lik for daptomycin- og standardbehandlingsarmene. Responsratene var > 94 % for begge behandlingsarmene på tvers av disse vanlige patogenene.

Sammendrag av samlet terapeutisk respons etter patogentype (ME-populasjon) ved baseline:

Patogen	**Samlet suksessrate [a] for pediatrisk cSSTI n/N (%)**	
	Daptomycin	**Komparator**
Meticillinfølsomme *Staphylococcus aureus* (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
Streptococcus pyogenes	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

[a] Personer som oppnådde klinisk suksess (klinisk respons enten «kurert» eller «forbedret») og mikrobiologisk suksess (patogennivåresponser enten «eradikert» eller «antatt eradikert»), klassifiseres som samlet terapeutisk suksess.

Sikkerhet og effekt av daptomycin ble evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år (Studie DAP-PEDBAC-11-02) med bakteriemi forårsaket av *Staphylococcus aureus.*Pasientene ble randomisert i et 2:1 forhold til følgende aldersgrupper og gitt aldersavhengige doser én gang daglig i opptil 42 dager som følger:

- Aldersgruppe 1 (n=21): 12 til 17 år, behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC komparator,
- Aldersgruppe 2 (n=28): 7 til 11 år, behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC,
- Aldersgruppe 3 (n=32): 1 til 6 år, behandlet med daptomycindoser på 12 mg/kg eller SOC.

Hovedmålet for Studie DAP-PEDBAC-11-02 var å utrede sikkerheten for intravenøs daptomycin versus SOC antibiotika. Sekundære mål omfattet: Klinisk utfall basert på den blindede utrederens vurdering av klinisk respons (suksess [kurert, forbedring], svikt eller ikke evaluerbar) ved TOC-besøket, og mikrobiologisk respons (suksess, svikt eller ikke evaluerbar) basert på utredning av baseline infiserende patogen ved TOC.

Totalt 81 personer ble behandlet i studien, inkludert 55 personer som fikk daptomycin og 26 personer som fikk standardbehandling. Ingen pasienter i alderen 1 til < 2 år ble inkludert i studien. I alle populasjoner var de kliniske suksessratene sammenlignbare mellom daptomycin- og SOC-behandlingsarmene.

Sammendrag av klinisk utfall ved TOC definert av den blindede utreder:

	Klinisk suksess for pediatrisk SAB		
	Daptomycin n/N (%)	**Komparator n/N (%)**	**% differanse**
Modifisert «intent-to-treat» (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologisk modifisert «intent-to-treat» (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinisk evaluerbar (KE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiologisk resultat ved TOC for daptomycin- og SOC-behandlingsarmene for infeksjoner forårsaket av MRSA og MSSA presenteres i tabellen under (mMITT-populasjon).

Patogen	**Mikrobiologisk suksessrate for pediatrisk SAB n/N (%)**	
	Daptomycin	**Komparator**
Meticillinfølsomme *Staphylococcus aureus* (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til daptomycin er vanligvis lineær og tidsuavhengig ved doser på 4 til 12 mg/kg administrert som én enkelt daglig dose ved bruk av 30-minutters intravenøs infusjon i inntil 14 dager hos friske frivillige voksne. Konsentrasjoner ved steady state oppnås ved den tredje daglige dosen.

Daptomycin administrert som en 2-minutters intravenøs injeksjon viste også doseproporsjonal farmakokinetikk i det godkjente terapeutiske doseringsintervallet fra 4 til 6 mg/kg. Sammenlignbar eksponering (AUC og C_{max}) ble vist hos friske frivillige voksne etter administrering av daptomycin som en 30-minutters intravenøs infusjon eller som en 2-minutters intravenøs injeksjon.

Dyrestudier har vist at daptomycin ikke absorberes i vesentlig grad etter oral administrering.

Distribusjon
Distribusjonsvolumet ved steady state for daptomycin hos friske voksne var ca. 0,1 l/kg og var uavhengig av dose. Studier på distribusjon i vev hos rotter viste at daptomycin kun i minimal grad passerer gjennom blod-hjerne-barrieren og placentabarrieren etter enkle og multiple doser.

Daptomycin bindes reversibelt til humane plasmaproteiner, uavhengig av konsentrasjon. Hos friske frivillige voksne og voksne pasienter behandlet med daptomycin var proteinbindingen i gjennomsnitt ca. 90 %, inkludert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Biotransformasjon
Daptomycin ble ikke metabolisert av humane levermikrosomer i *in vitro*-studier. *In vitro*-studier med humane hepatocytter har vist at daptomycin ikke hemmer eller induserer aktiviteten av følgende humane cytokrom P450-isoformer: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det er ikke sannsynlig at daptomycin vil hemme eller indusere metabolismen av legemidler metabolisert via P450-systemet.

Etter infusjon av 14C-daptomycin hos friske voksne, var radioaktiviteten i plasma lik konsentrasjonen fastslått ved mikrobiologisk analyse. Inaktive metabolitter ble påvist i urinen, fastslått ved forskjellen i totale radioaktive konsentrasjoner og mikrobiologisk aktive konsentrasjoner. I en annen studie ble ingen metabolitter observert i plasma, og mindre mengder av tre oksidative metabolitter og en uidentifisert forbindelse ble påvist i urinen. Det er ikke identifisert hvor legemidlet metaboliseres.

Eliminasjon
Daptomycin utskilles hovedsakelig via nyrene. Samtidig administrering av probenecid og daptomycin har ingen effekt på farmakokinetikken til daptomycin hos mennesker, noe som antyder minimal til ingen aktiv tubulær sekresjon av daptomycin.

Etter intravenøs administrering er clearance for daptomycin i plasma ca. 7 til 9 ml/time/kg, og nyre-clearance er 4 til 7 ml/time/kg.

I en studie på massebalanse med radioaktivt merket materiale, ble 78 % av administrert dose gjenfunnet i urin, basert på total radioaktivitet. Ca. 50 % av dosen ble gjenfunnet i urin som uforandret daptomycin. Ca. 5 % av administrert radiomerket stoff ble utskilt i feces.

Spesielle populasjoner

Eldre
Etter administrering av én enkelt 30-minutters intravenøs dose med 4 mg/kg Cubicin, var gjennomsnittlig total clearance av daptomycin ca. 35 % lavere og gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ ca. 58 % høyere hos eldre personer (≥ 75 år) sammenlignet med friske yngre (18 til 30 år). Det var ingen forskjell i C_{max}. Forskjellene som er sett skyldes sannsynligvis den normale reduksjonen i nyrefunksjon observert i den geriatriske populasjonen.

Ingen dosejustering er nødvendig utelukkende basert på alder. Nyrefunksjonen bør imidlertid vurderes og dosen reduseres hvis det er tegn på alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Barn og ungdom (1 til 17 år)
Farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske personer ble utredet i 3 farmakokinetiske studier med enkeltdoser. Etter en enkeltdose Cubicin på 4 mg/kg, var total clearance, normalisert etter vekt, og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos ungdom (12-17 år) med grampositiv infeksjon, lik de hos voksne. Etter en enkeltdose Cubicin på 4 mg/kg, var total clearance av daptomycin hos barn i alderen 7 til 11 år med grampositiv infeksjon, høyere enn hos ungdom, mens eliminasjonshalveringstiden var kortere. Etter en enkelt dose Cubicin på 4, 8 eller 10 mg/kg, var total clearance og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos barn i alderen 2 til 6 år like ved forskjellige doser. Total clearance var høyere og eliminasjonshalveringstiden var kortere enn hos ungdom. Etter en enkeltdose Cubicin på 6 mg/kg, var clearance og eliminasjonshalveringstid for daptomycin hos barn i alderen 13-24 måneder lik de hos barn i alderen 2-6 år som fikk en enkeltdose på 4-10 mg/kg. Resultatene av disse studiene viser at eksponeringen (AUC) hos pediatriske pasienter på tvers av alle doser er generelt lavere enn hos voksne ved sammenlignbare doser.

Pediatriske pasienter med cSSTI
En fase 4-studie (DAP-PEDS-07-03) ble utført for å utrede sikkerhet, effekt og farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske pasienter (1 til 17 år) med cSSTI forårsaket av grampositive patogener.

Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter i denne studien er summert opp i tabell 2. Etter administrering av flere doser, var eksponeringen for daptomycin lik på tvers av forskjellige aldersgrupper etter dosejustering basert på kroppsvekt og alder. Plasmaeksponeringene som ble oppnådd med disse dosene var sammenfallende med dem som ble oppnådd i cSSTI-studien hos voksne (etter 4 mg/kg én gang daglig hos voksne).

Tabell 2 Gjennomsnitt (standardavvik) i farmakokinetikken til daptomycin for pediatrisk cSSTI pasienter (1 til 17 års alder) i Studie DAP-PEDS-07-03

Aldersvariasjon	12-17 år (N=6)	7-11 år (N=2)[a]	2-6 år (N=7)	1 til < 2 år (N=30)[b]
Dose Infusjonstid	5 mg/kg 30 minutter	7 mg/kg 30 minutter	9 mg/kg 60 minutter	10 mg/kg 60 minutter
AUC0-24timer (µg×timer/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
Tilsynelatende $t_{1/2}$ (timer)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/vekt (ml/time /kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokinetiske parameterverdier beregnet ved ikke-kompartmentale analyser
[a]Individuelle verdier rapportert fordi bare to pasienter i denne aldersgruppen leverte farmakokinetiske prøveresultater som muliggjorde farmakokinetiske analyser. AUC, tilsynelatende t1/2 og CL/vekt kunne bare bestemmes for én av de to pasientene
[b]Farmakokinetiske analyser utført på den samlede farmakokinetiske profilen med gjennomsnittskonsentrasjoner på tvers av forsøkspersoner ved hvert tidspunkt

Pediatriske pasienter med SAB

En fase 4-studie (DAP-PEDBAC-11-02) ble utført for å utrede sikkerhet, effekt og farmakokinetikken til daptomycin hos pediatriske pasienter (1 til 17 år) med SAB. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter i denne studien er summert opp i tabell 3. Etter administrering av flere doser, var eksponeringen for daptomycin lik på tvers av forskjellige aldersgrupper etter dosejustering basert på kroppsvekt og alder. Plasmaeksponeringene som ble oppnådd med disse dosene var sammenfallende med dem som ble oppnådd i SAB-studien hos voksne (etter 6 mg/kg én gang daglig hos voksne).

Tabell 3 Gjennomsnitt (standardavvik) i farmakokinetikken til daptomycin for pediatrisk SAB pasienter (1 til 17 års alder) i Studie DAP-PEDBAC-11-02

Aldersvariasjon	12-17 år (N=13)	7-11 år (N=19)	1 til 6 år (N=19)*
Dose Infusjonstid	7 mg/kg 30 minutter	9 mg/kg 30 minutter	12 mg/kg 60 minutter
AUC0-24timer (µg×timer/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Tilsynelatende $t_{1/2}$ (timer)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vekt (ml/time/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokinetiske parameterverdier beregnet ved hjelp av en modellbasert tilnærming med liten mengde innsamlede farmakokinetiske prøver fra enkeltpasienter i studien.
*Gjennomsnitt (standardavvik) beregnet for pasienter i alderen 2 til 6 år, da ingen pasienter i alderen 1 til < 2 år ble inkludert i studien. Simulering ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell viste at AUCene (området under konsentrasjons-tidskurven ved steady state) for daptomycin hos pediatriske pasienter i alderen 1 til < 2 år som får 12 mg/kg én gang daglig ville være sammenlignbare med de hos voksne pasienter som får 6 mg/kg én gang daglig.

Fedme

I forhold til ikke overvektige pasienter var systemisk eksponering av daptomycin, målt ved AUC, ca. 28 % høyere hos moderat overvektige pasienter (kroppsmasseindeks på 25–40 kg/m^2) og 42 % høyere hos svært overvektige pasienter (kroppsmasseindeks på > 40 kg/m^2). Det anses imidlertid ikke nødvendig å justere dosen utelukkende basert på overvekt.

Kjønn
Det er ikke observert noen klinisk, viktige kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til daptomycin.

Etnisitet
Ingen klinisk signifikante forskjeller i daptomycins farmakokinetikk har blitt observert hos svarte eller japanske personer i forhold til kaukasiske individer.

Nedsatt nyrefunksjon
Etter administrering av én enkelt 4 mg/kg eller 6 mg/kg 30-minutters intravenøs dose med daptomycin til voksne personer med forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon, sank total clearance av daptomycin (CL) og systemisk eksponering (AUC) økte ettersom nyrefunksjonen (kreatininclearance) ble redusert.

Basert på farmakokinetiske data og modellering, var AUC for daptomycin første dag etter administrering av en dose på 6 mg/kg til voksne pasienter på HD eller CAPD, 2 ganger høyere enn den observert hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon som fikk samme dose. På dag 2 etter administrering av en dose på 6 mg/kg hos voksne pasienter på HD og CAPD, var AUC for daptomycin ca. 1,3 ganger høyere enn den som ble sett etter andre dose på 6 mg/kg hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon. Basert på dette anbefales det at voksne pasienter på HD eller CAPD får daptomycin én gang hver 48. time ved doser som er anbefalt for den type infeksjon som blir behandlet (se pkt. 4.2).

Doseringsregimet for Cubicin hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon
Farmakokinetikken til daptomycin endres ikke hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B klassifisering av nedsatt leverfunksjon) sammenlignet med friske frivillige tilpasset for kjønn, alder og vekt etter én enkelt dose på 4 mg/kg. Dosejustering er ikke nødvendig ved administrering av daptomycin til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til daptomycin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C klassifisering) er ikke evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av daptomycin ble forbundet med minimale til milde degenerative/regenerative forandringer i skjelettmuskler hos rotter og hunder. Mikroskopiske endringer i skjelettmuskler var minimale (ca. 0,05 % av muskelfibrene var affisert), og ble ved høyere doser fulgt av økning i CK. Det ble ikke observert fibrose eller rabdomyolyse. Avhengig av studiens varighet var alle muskeleffekter, inkl. mikroskopiske endringer, fullstendig reversible i løpet av 1–3 måneder etter at doseringen ble avsluttet. Det ble ikke observert noen funksjonelle eller patologiske endringer i glatt muskulatur eller hjertemuskulatur.

Laveste observerbare effektnivå (LOEL) for myopati hos rotter og hunder inntraff ved eksponeringsnivåer på 0,8 til 2,3 ganger humane terapeutiske nivåer på 6 mg/kg (30-minutters intravenøs infusjon) hos pasienter med normal nyrefunksjon. Siden farmakokinetikken (se pkt. 5.2) er sammenlignbar, er sikkerhetsmarginene for begge administrasjonsmåtene veldig like.

En studie på hunder viste at skjelettmyopati ble redusert ved dosering én gang daglig sammenlignet med en oppdelt dosering av den samme totale daglige dose. Dette tyder på at myopatiske effekter hos dyr hovedsakelig var relatert til tid mellom doser.

Det ble observert effekter på perifere nerver ved høyere doser enn doser forbundet med effekt på skjelettmuskler hos voksne rotter og hunder, og disse var primært relatert til C_{max} i plasma. Forandringer i perifere nerver ble karakterisert ved minimal til lett aksonal degenerasjon, og var ofte fulgt av forandringer i funksjon. Reversering av både mikroskopiske og funksjonelle effekter var

fullstendig innen 6 måneder etter siste dose. Sikkerhetsmarginene for perifere nerveeffekter hos rotter og hunder er henholdsvis 8- og 6-ganger høyere, basert på sammenligning av C_{max}-verdier ved NOEL («No Observed Effect Level») med C_{max} oppnådd ved 30-minutters intravenøs infusjon av en dose på 6 mg/kg én gang daglig hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Funnene i *in vitro*- og noen *in vivo*-studier som ble utført for å undersøke mekanismene for daptomycinmyotoksisitet, indikerer at plasmamembranen hos differensierte, spontant kontraherende skjelettmuskelceller er målet for toksisitet. Den spesifikke celleoverflatekomponent som er det direkte målet, har ikke blitt identifisert. Mitokondrietap/-skade ble også observert, men rollen og betydningen av dette funnet i den samlede patologien er imidlertid ukjent. Dette funnet var ikke assosiert med en effekt på muskelkontraksjon.

I motsetning til voksne hunder, lot unge hunder til å være mer følsomme overfor perifere nervelesjoner sammenlignet med skjelettmyopati. Unge hunder utviklet skader på perifere og spinale nerver ved lavere doser enn de som er forbundet med muskeltoksisitet i skjelettet.

Hos neonatale hunder førte daptomycin til klare kliniske symptomer som rykninger, muskelstivhet i lemmer og redusert bruk av lemmer. Dette førte til redusert kroppsvekt og dårligere total helsetilstand ved doser ≥ 50 mg/kg/dag, og gjorde det nødvendig å avslutte behandlingen tidlig i disse dosegruppene. Ved lavere dosenivåer (25 mg/kg/dag), ble det observert milde og reversible kliniske tegn på rykninger og ett tilfelle av muskelstivhet uten effekter på kroppsvekt. Det var ingen histopatologisk korrelasjon i det perifere og sentrale nervesystemet, eller i skjelettmuskel ved noen dosenivåer, og mekanismen og den kliniske relevansen av bivirkningssignalene er derfor ukjent.

Reproduksjonstoksiske tester beviste ingen effekter på fertilitet, embryoføtal eller postnatal utvikling. Daptomycin kan imidlertid passere over i placenta hos gravide rotter (se pkt. 5.2). Utskillelse av daptomycin i melk hos ammende dyr er ikke studert.

Det er ikke utført langtids karsinogenitetsstudier på gnagere. Daptomycin var ikke mutagen eller klastogen i en serie med *in vivo*- og *in vitro*-gentoksisitetstester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Cubicin er ikke fysisk eller kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert oppløsning i hetteglasset er påvist i 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer ved 2 °C – 8 °C. Kjemisk og fysisk stabilitet for fortynnet oppløsning i infusjonsposer er fastsatt til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

For 30-minutters intravenøs infusjon, må ikke den kombinerte oppbevaringstiden (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortynnet oppløsning i infusjonspose, se pkt. 6.6) overskride 12 timer ved 25 °C (eller 24 timer ved 2 °C – 8 °C).

For 2-minutters intravenøs injeksjon må ikke oppbevaringstiden for den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset (se pkt. 6.6) overskride 12 timer ved 25 °C (eller 48 timer ved 2 °C – 8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør imidlertid produktet brukes umiddelbart. Ingen konserveringsmidler eller bakteriostatiske midler er tilsatt dette legemidlet. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstiden brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
10 ml type 1 hetteglass av klart glass til engangsbruk med type 1 gummipropp og aluminiumforsegling med gul avrivbar plasthette.

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
10 ml type 1 hetteglass av klart glass til engangsbruk med type 1 gummipropp og aluminiumforsegling med blå avrivbar plasthette.

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon eller som en 2-minutters injeksjon. Daptomycin skal ikke administeres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter fra 7 til 17 år bør få daptomycin som en 30-minutters infusjon. Hos pediatriske pasienter under 7 år som får en dose på 9-12 mg/kg, bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter (se pkt. 4.2 og 5.2). Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra fortynningssteg som beskrevet under.

Cubicin gitt som 30- eller 60-minutters intravenøs infusjon
En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin 350 mg pulver til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin 500 mg pulver til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs infusjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Cubicin.
Rekonstituering:

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i

diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.

2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Den rekonstituerte væsken skal så fortynnes med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (typisk volum 50 ml).

Fortynning:

1. Trekk langsomt opp beregnet mengde av den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en ny steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med ønsket mengde av oppløsningen fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
2. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
3. Tilsett dosen av rekonstituert oppløsning i 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning

Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs infusjon:

Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Cubicin.

Rekonstituering:

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Den rekonstituerte væsken skal så fortynnes med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (typisk volum 50 ml).

Fortynning:

1. Trekk langsomt opp beregnet mengde av den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en ny steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med ønsket mengde av oppløsningen fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
2. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
3. Tilsett dosen av rekonstituert oppløsning i 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt i infusjonsvæsker som inneholdt Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Cubicin gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (bare til voksne pasienter)
Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Cubicin til intravenøs injeksjon. Cubicin skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin 350 mg pulver til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin 500 mg pulver til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs injeksjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Cubicin.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs injeksjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Cubicin.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.

2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Hetteglass med Cubicin er kun til engangsbruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter rekonstituering (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. januar 2006
Dato for siste fornyelse: 29. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED 1 HETTEGLASS
ESKE MED 5 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 350 mg daptomycin.
1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk for veiledning om rekonstituering.
Skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid når administrert som injeksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhetstiden for det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid når gitt som injeksjon.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

350 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED 1 HETTEGLASS
ESKE MED 5 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg daptomycin.
1 ml gir 50 mg daptomycin etter rekonstituering med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: Natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk for veiledning om rekonstituering.
Skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid når administrert som injeksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhetstiden for det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid når gitt som injeksjon.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cubicin 350 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om
1. Hva Cubicin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cubicin
3. Hvordan Cubicin blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Cubicin oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cubicin er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Cubicin pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel som kan stanse veksten av visse bakterier. Cubicin brukes til voksne og til barn og ungdom (i alderen 1 til 17 år) for å behandle infeksjoner i huden og underhudsvevet. Det brukes også for å behandle infeksjoner i blodet når disse er forbundet med hudinfeksjon.

Cubicin brukes også til voksne for å behandle infeksjoner i vevet som dekker innsiden av hjertet (inkl. hjerteklaffer) som er forårsaket av en bakterie som kalles *Staphylococcus aureus*. Det brukes også for å behandle infeksjoner i blodet forårsaket av den samme bakterien når disse er forbundet med hjerteinfeksjon.

Avhengig av hvilken type infeksjon(er) du har, kan legen din også forskrive andre antibakterielle midler mens du får behandling med Cubicin.

2. Hva du må vite før du får Cubicin

Du skal ikke få Cubicin
Dersom du er allergisk overfor daptomycin eller overfor natriumhydroksid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
Informer legen din eller sykepleier dersom dette gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller sykepleier dersom du tror du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med legen din eller sykepleier før du blir gitt Cubicin:
- Dersom du har, eller tidligere har hatt problemer med nyrene. Det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av Cubicin (se avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget).
- Pasienter som får Cubicin, kan av og til utvikle ømme eller verkende muskler eller muskelsvakhet (se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget for ytterligere informasjon). Informer legen din hvis dette skulle skje. Legen din vil sørge for at du får tatt en blodprøve, og vil gi deg råd om du skal fortsette å få Cubicin eller ikke. Symptomene går vanligvis over noen få dager etter at du har sluttet med Cubicin.

- Dersom du noen gang har fått alvorlige hudutslett eller hudflassing, blemmer og/eller munnsår, eller alvorlige nyreproblemer etter å ha fått daptomycin.
- Dersom du er svært overvektig. Det er mulig at nivået av Cubicin i blodet kan være høyere enn det som måles hos personer med gjennomsnittsvekt, og det kan være nødvendig med nøye overvåkning i tilfelle du får bivirkninger.

Informer legen din eller sykepleier før du får Cubicin dersom noe av dette gjelder deg.

Informer legen eller sykepleieren din øyeblikkelig dersom du får noen av følgende symptomer:
- Alvorlige, akutte, allergiske reaksjoner har blitt observert hos pasienter behandlet med nesten alle antibakterielle midler, inkludert Cubicin. Symptomene kan inkludere pipende pust, pustevansker, hevelse i ansikt, nakke og hals, utslett og elveblest eller feber
- Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert ved bruk av Cubicin. Symptomene som oppstår ved disse hudsykdommene kan inkludere:
    - ny eller forverret feber,
    - røde hevede- eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller i lyskeområdene og som kan spre seg over et stort område av kroppen din,
    - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem har blitt rapportert ved bruk av Cubicin. Symptomene kan inkludere feber og utslett.
- Uvanlig prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelsesløshet eller problemer med å bevege deg. Dersom dette skjer må du informere legen din, som vil bestemme hvorvidt du skal fortsette med behandlingen.
- Diaré, spesielt dersom du oppdager blod eller slim, eller dersom diaréen blir alvorlig eller vedvarende.
- Feber eller forverret feber, hoste eller pustevansker. Dette kan være tegn på en sjelden men alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni. Legen din vil undersøke lungene dine og vurdere om du skal fortsette behandling med Cubicin eller ikke.

Cubicin kan forstyrre laboratorieprøver som måler hvordan blodet levrer seg. Resultatene kan tyde på dårlig blodlevring (koagulasjon), selv om dette faktisk ikke er tilfelle. Det er derfor viktig at legen din tar i betraktning at du får Cubicin. Informer legen din om at du får behandling med Cubicin.

Legen din vil ta en blodprøve for å følge med på tilstanden til musklene dine både før du starter behandlingen, og regelmessig mens du blir behandlet med Cubicin.

Barn og ungdom
Cubicin skal ikke gis til barn under ett år da dyrestudier har vist at denne aldersgruppen kan få alvorlige bivirkninger.

Bruk hos eldre
Personer over 65 år kan få samme dose som andre voksne dersom nyrene fungerer bra.

Andre legemidler og Cubicin
Snakk med legen din eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Det er spesielt viktig at du sier fra om følgende:
- Legemidler som kalles statiner eller fibrater (som reduserer kolesterol) eller ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre avstøting av organer eller for andre tilstander f. eks. leddgikt eller atopisk dermatitt). Det er mulig at risikoen for bivirkninger som påvirker musklene kan være større når noen av disse legemidlene (og enkelte andre som kan påvirke musklene) tas mens du får behandling med Cubicin. Legen din kan bestemme seg for ikke å gi deg Cubicin eller å stanse behandlingen med de andre legemidlene en stund.
- Smertestillende legemidler som kalles ikke-steroide antiinflammatoriske (betennelsesdempende) midler (NSAID-preparater) eller COX-2-hemmere (f. eks. celecoksib). Disse kan forstyrre effekten av Cubicin i nyrene.

- Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), som er legemidler som forhindrer blodet i å levre seg (koagulere). Det kan være nødvendig for legen din å kontrollere koaguleringstiden i blodet ditt.

Graviditet og amming
Cubicin gis vanligvis ikke til gravide kvinner. Snakk med legen din eller apoteket før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke amme hvis du får Cubicin ettersom den kan gå over i brystmelken din og påvirke babyen.

Kjøring og bruk av maskiner
Cubicin har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Cubicin inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Cubicin blir gitt

Cubicin vil vanligvis gis til deg av en lege eller en sykepleier.

Voksne (18 år og oppover)
Dosen avhenger av hvor mye du veier og typen infeksjon som skal behandles. Normal dose for voksne er 4 mg for hvert kilogram (kg) kroppsvekt én gang daglig ved hudinfeksjoner, eller 6 mg for hver kg kroppsvekt én gang daglig ved en infeksjon i hjertet eller en infeksjon i blodet som forbindes med en hudinfeksjon eller infeksjon i hjertet. Hos voksne pasienter gis dosen direkte inn i blodet (inn i en vene) enten som en infusjon som tar ca. 30 minutter, eller som en injeksjon som tar ca. 2 minutter. Samme dose anbefales til personer over 65 år dersom nyrene fungerer bra.
Hvis nyrene dine ikke fungerer bra kan du få Cubicin sjeldnere, f.eks. én gang annenhver dag. Hvis du er dialysepasient og den neste dosen med Cubicin skal gis på en dialysedag, vil du vanligvis få Cubicin etter at dialysen er ferdig.

Barn og ungdom (1 til 17 år)
For barn og ungdom (1 til 17 år) vil dosen avhenge av pasientens alder og hvilken type infeksjon som blir behandlet. Denne dosen gis direkte inn i blodet (inn i en vene) som en infusjon som tar ca. 30-60 minutter.

En behandlingskur varer normalt i 1 til 2 uker ved hudinfeksjoner. Ved infeksjoner i blodet eller hjerteinfeksjoner og hudinfeksjoner, vil legen din bestemme hvor lenge du skal behandles.

Detaljerte instruksjoner for bruk og håndtering er gitt på slutten av pakningsvedlegget.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De mest alvorlige bivirkningene er beskrevet under:

Alvorlige bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
En overfølsomhetsreaksjon (alvorlig, allergisk reaksjon, inkludert anafylakse og angioødem) har blitt rapportert i enkelte tilfeller under administrering av Cubicin. Disse alvorlige, allergiske reaksjonene trenger umiddelbar medisinsk oppfølging. Informer lege eller sykepleier straks dersom du opplever noen av følgende symptomer:
- Brystsmerter eller tetthet i brystet,
- Utslett eller elveblest,
- Hevelser rundt halsen,

    - Hurtig eller svak puls,
    - Gispende (pipende) pust,
    - Feber,
    - Frysninger eller skjelvinger,
    - Hetetokter,
    - Svimmelhet,
    - Besvimelse,
    - Metallaktig smak.
- Si øyeblikkelig fra til legen din hvis du opplever smerter, ømhet eller svakhet i musklene som du ikke kan forklare. Muskelproblemer kan være alvorlige, inkludert nedbrytning av muskler (rabdomyolyse), som kan resultere i nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger som har blitt rapportert ved bruk av Cubicin er:
- En sjelden, men potensielt alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni, vanligvis etter mer enn 2 ukers behandling. Symptomene kan inkludere pustevansker, ny eller forverret hoste eller ny eller forverret feber.
- Alvorlige hudreaksjoner. Symptomene kan inkludere:
    - ny eller forverret feber,
    - røde hevede- eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller i lyskeområdene og som kan spre seg over et stort område av kroppen din,
    - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem. Symptomene kan inkludere feber og utslett.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, snakk med lege eller sykepleier umiddelbart. Legen vil utføre tester for å stille en diagnose.

De mest vanlig, rapporterte bivirkningene er beskrevet under:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- Soppinfeksjoner, for eksempel trøske,
- Urinveisinfeksjon,
- Redusert antall røde blodceller (anemi),
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Hodepine,
- Feber, svakhet (asteni),
- Høyt eller lavt blodtrykk,
- Forstoppelse, magesmerter,
- Diaré, kvalme eller brekninger (oppkast),
- Rikelig avgang av gass (flatulens),
- Hoven eller oppblåst mage,
- Hudutslett eller kløe,
- Smerter, kløe eller rødhet på infusjonsstedet,
- Smerter i armer eller ben,
- Blodprøver som viser høyere nivå av leverenzymer eller kreatinfosfokinase (CK).

Andre bivirkninger som kan oppstå under behandling med Cubicin, er beskrevet under:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- Blodsykdommer (f.eks. økt antall små blodpartikler kalt blodplater, som kan øke tendensen til blodlevring eller høyere nivå av visse typer hvite blodceller),
- Nedsatt appetitt,
- Prikking eller nummenhet i hender og føtter, smaksforstyrrelser,
- Skjelving,
- Forandringer i hjerterytmen, rødming,
- Dårlig fordøyelse (dyspepsi), betennelse i tungen,
- Kløende hudutslett,
- Muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, betennelse i musklene (myositt), leddsmerter,
- Nyreproblemer,
- Betennelse og irritasjon i skjeden,

- Generelle smerter eller svakhet, tretthet (utmattelse),
- Blodprøver som viser økt nivå av blodsukker, serumkreatinin, myoglobin eller laktatdehydrogenase (LDH), forlenget blodkoagulasjonstid eller forstyrrelse i blodets saltbalanse,
- Kløende øyne.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- Gulfarging av hud og øyne,
- Forlenget protrombintid (tid før blodet levrer seg).

Frekvens ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Kolitt (betennelse i tykktarmen) forbundet med antibakterielle midler, inkludert pseudomembranøs kolitt (alvorlig eller vedvarende diaré som inneholder blod og/eller slim, forbundet med magesmerter eller feber), lett for å få blåmerker, blødninger fra tannkjøttet eller neseblødninger.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Cubicin oppbevares

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cubicin
- Virkestoff er daptomycin. Ett hetteglass med pulver inneholder 350 mg daptomycin.
- Andre innholdsstoffer er natriumhydroksid.

Hvordan Cubicin ser ut og innholdet i pakningen
Cubicin pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning, leveres som en blekgul til lysebrun kake eller pulver i et hetteglass. Det blandes med en oppløsningsvæske for å oppnå formen av en væske før administrering.

Cubicin er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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@merck.com

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

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

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

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

France
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 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
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)1 299 8700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til Felleskatalogen (https://www.felleskatalogen.no).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Viktig: Se preparatomtalen før forskrivning.

Instrukser vedrørende bruk og håndtering

Cubicin 350 mg:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30-minutters infusjon eller som en 2-minutters injeksjon. Til forskjell fra hos voksne skal ikke daptomycin administreres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter 7-17 år bør få daptomycin som infusjon over 30 minutter. Hos pediatriske pasienter under 7 års alder som får en daptomycindose på 9-12 mg/kg bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter. Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra fortynningssteg, som beskrevet under.

Cubicin gitt som en intravenøs infusjon over en 30 eller 60-minutters periode

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs infusjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Cubicin.
Rekonstituering:

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Den rekonstituerte væsken skal så fortynnes med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (typisk volum 50 ml).

Fortynning:

1. Trekk langsomt opp beregnet mengde av den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en ny steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med ønsket mengde avoppløsningen fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
2. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
3. Tilsett dosen av rekonstituert oppløsning i 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Cubicin er ikke fysisk eller kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose. Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt i infusjonsvæsker som inneholdt Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Total oppbevaringstid (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortynnet oppløsning i infusjonspose) ved 25 °C må ikke overskride 12 timer (24 timer i kjøleskap).

Stabiliteten av den fortynnede oppløsningen i infusjonspose er fastsatt til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer hvis oppbevart i kjøleskap ved 2 til 8 °C.

Cubicin gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (kun voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Cubicin til intravenøs injeksjon. Cubicin skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs injeksjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Cubicin.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 7 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i det hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er vist i 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer hvis oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet imidlertid brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med det samme er oppbevaringstiden brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Dette legemidlet må ikke blandes med noen andre legemidler enn dem som er nevnt ovenfor.

Hetteglass med Cubicin er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset skal destrueres.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cubicin 500 mg pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning
daptomycin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om
1. Hva Cubicin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Cubicin
3. Hvordan Cubicin blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Cubicin oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cubicin er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Cubicin pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel som kan stanse veksten av visse bakterier. Cubicin brukes til voksne og til barn og ungdom (i alderen 1 til 17 år) for å behandle infeksjoner i huden og underhudsvevet. Det brukes også for å behandle infeksjoner i blodet når disse er forbundet med hudinfeksjon.

Cubicin brukes også til voksne for å behandle infeksjoner i vevet som dekker innsiden av hjertet (inkl. hjerteklaffer) som er forårsaket av en bakterie som kalles *Staphylococcus aureus*. Det brukes også til å behandle infeksjoner i blodet forårsaket av den samme bakterien når disse er forbundet med hjerteinfeksjon.

Avhengig av hvilken type infeksjon(er) du har, kan legen din også forskrive andre antibakterielle midler mens du får behandling med Cubicin.

2. Hva du må vite før du får Cubicin

Du skal ikke få Cubicin
Dersom du er allergisk overfor daptomycin eller overfor natriumhydroksid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
Informer legen din eller sykepleier dersom dette gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller sykepleier dersom du tror du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med legen din eller sykepleier før du blir gitt Cubicin:
- Dersom du har, eller tidligere har hatt problemer med nyrene. Det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av Cubicin (se avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget).
- Pasienter som får Cubicin, kan av og til utvikle ømme eller verkende muskler eller muskelsvakhet (se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget for ytterligere informasjon). Informer legen din hvis dette skulle skje. Legen din vil sørge for at du får tatt en blodprøve, og vil gi deg råd om du skal fortsette å få Cubicin eller ikke. Symptomene går vanligvis over noen få dager etter at du har sluttet med Cubicin.

- Dersom du noen gang har fått alvorlige hudutslett eller hudflassing, blemmer og/eller munnsår, eller alvorlige nyreproblemer etter å ha fått daptomycin.
- Dersom du er svært overvektig. Det er mulig at nivået av Cubicin i blodet kan være høyere enn det som måles hos personer med gjennomsnittsvekt, og det kan være nødvendig med nøye overvåkning i tilfelle du får bivirkninger.

Informer legen din eller sykepleier før du får Cubicin dersom noe av dette gjelder deg.

Informer legen eller sykepleieren din øyeblikkelig dersom du får noen av følgende symptomer:
- Alvorlige, akutte, allergiske reaksjoner har blitt observert hos pasienter behandlet med nesten alle antibakterielle midler, inkludert Cubicin. Symptomene kan inkludere pipende pust, pustevansker, hevelse i ansikt, nakke og hals, utslett og elveblest eller feber.
- Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert ved bruk av Cubicin. Symptomene som oppstår ved disse hudsykdommene kan inkludere:
    - ny eller forverret feber,
    - røde hevede- eller væskefylte hudområder som kan starte i armhulene, på brystet eller i lyskeområdene og som kan spre seg over et stort område av kroppen din,
    - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem har blitt rapportert ved bruk av Cubicin. Symptomene kan inkludere feber og utslett.
- Uvanlig prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelsesløshet eller problemer med å bevege deg. Dersom dette skjer må du informere legen din, som vil bestemme hvorvidt du skal fortsette med behandlingen.
- Diaré, spesielt dersom du oppdager blod eller slim, eller dersom diaréen blir alvorlig eller vedvarende.
- Feber eller forverret feber, hoste eller pustevansker. Dette kan være tegn på en sjelden men alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni. Legen din vil undersøke lungene dine og vurdere om du skal fortsette behandling med Cubicin eller ikke.

Cubicin kan forstyrre laboratorieprøver som måler hvordan blodet levrer seg. Resultatene kan tyde på dårlig blodlevring (koagulasjon), selv om dette faktisk ikke er tilfelle. Det er derfor viktig at legen din tar i betraktning at du får Cubicin. Informer legen din om at du får behandling med Cubicin.

Legen din vil ta en blodprøve for å følge med på tilstanden til musklene dine både før du starter behandlingen, og regelmessig mens du blir behandlet med Cubicin.

Barn og ungdom
Cubicin skal ikke gis til barn under ett år da dyrestudier har vist at denne aldersgruppen kan få alvorlige bivirkninger.

Bruk hos eldre
Personer over 65 år kan få samme dose som andre voksne dersom nyrene fungerer bra.

Andre legemidler og Cubicin
Snakk med legen din eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Det er spesielt viktig at du sier fra om følgende:
- Legemidler som kalles statiner eller fibrater (som reduserer kolesterol) eller ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre avstøting av organer eller for andre tilstander f. eks. leddgikt eller atopisk dermatitt). Det er mulig at risikoen for bivirkninger som påvirker musklene kan være større når noen av disse legemidlene (og enkelte andre som kan påvirke musklene) tas mens du får behandling med Cubicin. Legen din kan bestemme seg for ikke å gi deg Cubicin eller å stanse behandlingen med de andre legemidlene en stund.
- Smertestillende legemidler som kalles ikke-steroide antiinflammatoriske (betennelsesdempende) midler (NSAID-preparater) eller COX-2-hemmere (f. eks. celecoksib). Disse kan forstyrre effekten av Cubicin i nyrene.

- Orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), som er legemidler som forhindrer blodet i å levre seg (koagulere). Det kan være nødvendig for legen din å kontrollere koaguleringstiden i blodet ditt.

Graviditet og amming
Cubicin gis vanligvis ikke til gravide kvinner. Snakk med legen din eller apoteket før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Du skal ikke amme hvis du får Cubicin ettersom den kan gå over i brystmelken din og påvirke babyen.

Kjøring og bruk av maskiner
Cubicin har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Cubicin inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Cubicin blir gitt

Cubicin vil vanligvis gis til deg av en lege eller en sykepleier.

Voksne (18 år og oppover)
Dosen avhenger av hvor mye du veier og typen infeksjon som skal behandles. Normal dose for voksne er 4 mg for hvert kilogram (kg) kroppsvekt én gang daglig ved hudinfeksjoner, eller 6 mg for hver kg kroppsvekt én gang daglig ved en infeksjon i hjertet eller en infeksjon i blodet som forbindes med en hudinfeksjon eller infeksjon i hjertet. Hos voksne pasienter gis dosen direkte inn i blodet (inn i en vene) enten som en infusjon som tar ca. 30 minutter, eller som en injeksjon som tar ca. 2 minutter.
Samme dose anbefales til personer over 65 år dersom nyrene fungerer bra.
Hvis nyrene dine ikke fungerer bra kan du få Cubicin sjeldnere, f.eks. én gang annenhver dag. Hvis du er dialysepasient og den neste dosen med Cubicin skal gis på en dialysedag, vil du vanligvis få Cubicin etter at dialysen er ferdig.

Barn og ungdom (1 til 17 år)
For barn og ungdom (1 til 17 år) vil dosen avhenge av pasientens alder og hvilken type infeksjon som blir behandlet. Denne dosen gis direkte inn i blodet (inn i en vene) som en infusjon som tar ca. 30-60 minutter.
En behandlingskur varer normalt i 1 til 2 uker ved hudinfeksjoner. Ved infeksjoner i blodet eller hjerteinfeksjoner og hudinfeksjoner, vil legen din bestemme hvor lenge du skal behandles.

Detaljerte instruksjoner for bruk og håndtering er gitt på slutten av pakningsvedlegget.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De mest alvorlige bivirkningene er beskrevet under:

Alvorlige bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
- En overfølsomhetsreaksjon (alvorlig, allergisk reaksjon, inkludert anafylakse og angioødem) har blitt rapportert i enkelte tilfeller under administrering av Cubicin. Disse alvorlige, allergiske reaksjonene trenger umiddelbar medisinsk oppfølging. Informer lege eller sykepleier straks dersom du opplever noen av følgende symptomer:
    - Brystsmerter eller tetthet i brystet,
    - Utslett eller elveblest,
    - Hevelser rundt halsen,
    - Hurtig eller svak puls,
    - Gispende (pipende) pust,

    - Feber,
    - Frysninger eller skjelvinger,
    - Hetetokter,
    - Svimmelhet,
    - Besvimelse,
    - Metallaktig smak.
- Si øyeblikkelig fra til legen din hvis du opplever smerter, ømhet eller svakhet i musklene som du ikke kan forklare. Muskelproblemer kan være alvorlige, inkludert nedbrytning av muskler (rabdomyolyse), som kan resultere i nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger som har blitt rapportert med bruk av Cubicin er:
- En sjelden, men potensielt alvorlig lungesykdom som kalles eosinofil pneumoni, hovedsakelig etter mer enn 2 ukers behandling. Symptomene kan være pustevansker, ny eller forverret hoste eller ny eller forverret feber.
- Alvorlige hudreaksjoner. Symptomene kan inkludere:
    - ny eller forverret feber,
    - røde hevede eller væskefylte hudfområder som kan starte i armhulene eller på brystet eller lyskeområdene og kan spre seg over et stort område av kroppen din,
    - blemmer eller sår i munnen eller på kjønnsorganene.
- Et alvorlig nyreproblem. Symptomene kan inkludere feber og utslett.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, snakk med lege eller sykepleier umiddelbart. Legen vil utføre tester for å stille en diagnose.

De mest vanlig rapporterte bivirkningene er beskrevet under:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- Soppinfeksjoner, for eksempel trøske,
- Urinveisinfeksjon,
- Redusert antall røde blodceller (anemi),
- Svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- Hodepine,
- Feber, svakhet (asteni),
- Høyt eller lavt blodtrykk,
- Forstoppelse, magesmerter,
- Diaré, kvalme eller brekninger (oppkast),
- Rikelig avgang av gass (flatulens),
- Hoven eller oppblåst mage,
- Hudutslett eller kløe,
- Smerter, kløe eller rødhet på infusjonsstedet,
- Smerter i armer eller ben,
- Blodprøver som viser høyere nivå av leverenzymer eller kreatinfosfokinase (CK).

Andre bivirkninger som kan oppstå under behandling med Cubicin, er beskrevet under:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- Blodsykdommer (f.eks. økt antall små blodpartikler kalt blodplater, som kan øke tendensen til blodlevring eller høyere nivå av visse typer hvite blodceller),
- Nedsatt appetitt,
- Prikking eller nummenhet i hender og føtter, smaksforstyrrelser,
- Skjelving,
- Forandringer i hjerterytmen, rødming,
- Dårlig fordøyelse (dyspepsi), betennelse i tungen,
- Kløende hudutslett,
- Muskelsmerter, -kramper eller -svakhet, betennelse i musklene (myositt), leddsmerter,
- Nyreproblemer,
- Betennelse og irritasjon i skjeden,
- Generelle smerter eller svakhet, tretthet (utmattelse),

- Blodprøver som viser økt nivå av blodsukker, serumkreatinin, myoglobin eller laktatdehydrogenase (LDH), forlenget blodkoagulasjonstid eller forstyrrelse i blodets saltbalanse,
- Kløende øyne.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- Gulfarging av hud og øyne,
- Forlenget protrombintid (tid før blodet levrer seg).

Frekvens ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Kolitt (betennelse i tykktarmen) forbundet med antibakterielle midler, inkludert pseudomembranøs kolitt (alvorlig eller vedvarende diaré som inneholder blod og/eller slim, forbundet med magesmerter eller feber), lett for å få blåmerker, blødninger fra tannkjøttet eller neseblødninger.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Cubicin oppbevares

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cubicin
- Virkestoff er daptomycin. Ett hetteglass med pulver inneholder 500 mg daptomycin.
- Andre innholdsstoffer er natriumhydroksid.

Hvordan Cubicin ser ut og innholdet i pakningen
Cubicin pulver til injeksjons- eller infusjonsvæske, oppløsning, leveres som en blekgul til lysebrun kake eller pulver i et hetteglass. Det blandes med en oppløsningsvæske for å oppnå formen av en væske før administrering.

Cubicin er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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@merck.com

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

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

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

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

France
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 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
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)1 299 8700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til Felleskatalogen (https://www.felleskatalogen.no).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Viktig: Se preparatomtalen før forskrivning.

Instrukser vedrørende bruk og håndtering

Cucicin 500 mg:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som en 30- minutters infusjon eller som en 2-minutters injeksjon. Til forskjell fra hos voksne skal ikke daptomycin administreres som en 2-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter. Pediatriske pasienter 7-17 år bør få daptomycin som infusjon over 30 minutter. Hos pediatriske pasienter under 7 års alder som får en daptomycindose på 9-12 mg/kg bør daptomycin administreres over en periode på 60 minutter. Tilberedning av infusjonsvæsken krever et ekstra fortynningssteg, som beskrevet under.

Cubicin gitt som en intravenøs infusjon over en 30 eller 60-minutters periode

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin til infusjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs infusjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen eller fortynningen av lyofilisert Cubicin.
Rekonstituering:

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Den rekonstituerte væsken skal så fortynnes med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (typisk volum 50 ml).

Fortynning:

1. Trekk langsomt opp beregnet mengde av den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en ny steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en sprøyte og stikk nålen inn i hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med ønsket mengde avoppløsningen fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
2. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
3. Tilsett dosen av rekonstituert oppløsning i 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %).
4. Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen skal deretter administreres intravenøst over en 30- eller 60-minutters periode som beskrevet i pkt. 4.2.

Cubicin er ikke fysisk eller kjemisk kompatibel med oppløsninger som inneholder glukose.

Følgende substanser har vist seg å være kompatible når de ble tilsatt i infusjonsvæsker som inneholdt Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin og lidokain.

Total oppbevaringstid (rekonstituert oppløsning i hetteglass og fortynnet oppløsning i infusjonspose) ved 25 °C må ikke overskride 12 timer (24 timer i kjøleskap).

Stabiliteten av den fortynnede oppløsningen i infusjonspose er fastsatt til 12 timer ved 25 °C eller 24 timer hvis oppbevart i kjøleskap ved 2 til 8 °C.

Cubicin gitt som 2-minutters intravenøs injeksjon (kun voksne pasienter)

Vann skal ikke brukes til rekonstituering av Cubicin til intravenøs injeksjon. Cubicin skal kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

En konsentrasjon på 50 mg/ml av Cubicin til injeksjon oppnås ved rekonstituering av lyofilisatet med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det tar ca. 15 minutter å løse opp lyofilisatet. Den fullstendig rekonstituerte oppløsningen vil fremstå som klar og kan ha noen få små bobler eller skum rundt kanten av hetteglasset.

Følg instruksjonene under for å tilberede Cubicin til intravenøs injeksjon:
Det skal brukes aseptisk teknikk gjennom hele rekonstitueringen av lyofilisert Cubicin.

1. Den avrivbare hetten av polypropylen fjernes slik at de sentrale delene av gummiproppen kommer til syne. Rens toppen av gummiproppen med en spritserviett eller annen antiseptisk oppløsning og la det tørke. Ikke berør gummiproppen eller la den komme i berøring med andre overflater etter rengjøring. Trekk opp 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en sprøyte ved bruk av en steril opptrekkskanyle som er 21 gauge eller mindre i diameter, eller et nålefritt utstyr, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot hetteglassets vegg.
2. Rotér hetteglasset forsiktig slik at legemidlet er gjennomfuktet, og la det deretter stå i 10 minutter.
3. Til slutt roteres hetteglasset forsiktig i noen få minutter slik at det oppnås en klar, rekonstituert oppløsning. Unngå kraftig risting for å forhindre skumdannelse.
4. Før bruk skal den rekonstituerte oppløsningen kontrolleres nøye for å sikre at legemidlet er oppløst og sjekkes visuelt for fravær av partikler. Rekonstituerte oppløsninger av Cubicin varierer i farge fra svakt gul til lysebrun.
5. Trekk langsomt opp den rekonstituerte oppløsningen (50 mg daptomycin/ml) fra hetteglasset ved bruk av en steril nål som er 21 gauge eller mindre i diameter.
6. Snu hetteglasset opp ned slik at oppløsningen renner ned mot proppen. Bruk en ny sprøyte og stikk nålen inn i det hetteglasset mens det holdes opp ned. Nålespissen posisjoneres helt i bunnen av oppløsningen i hetteglasset når oppløsningen trekkes inn i sprøyten. For å få med all oppløsning fra det snudde hetteglasset skal stempelet trekkes helt tilbake til enden av sprøyten før nålen fjernes fra hetteglasset.
7. Erstatt nålen med en ny nål til den intravenøse injeksjonen.
8. Fjern luft, store bobler og overflødig oppløsning for å oppnå ønsket dose.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte intravenøst over en 2-minutters periode.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er vist i 12 timer ved 25 °C og opptil 48 timer hvis oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet imidlertid brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes med det samme er oppbevaringstiden brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Dette legemidlet må ikke blandes med noen andre legemidler enn dem som er nevnt ovenfor.

Hetteglass med Cubicin er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset skal destrueres.