

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Każda fiolka zawiera 350 mg daptomycyny.

Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) zawiera 50 mg daptomycyny.

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Każda fiolka zawiera 500 mg daptomycyny.

Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) zawiera 50 mg daptomycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Liofilizat w postaci krążka lub proszku, barwa żółtawa do jasnobrązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cubicin jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- U dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft-tissue infections - cSSTI).
- U dorosłych pacjentów z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza (ang. right sided infective endocarditis – RIE) wywołanym przez *Staphylococcus aureus*. Zaleca się, aby decyzję dotyczącą stosowania daptomycyny podejmować uwzględniając wrażliwość bakterii na antybiotyki i na podstawie opinii eksperta. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z bakteriecią wywołaną przez *Staphylococcus aureus* (ang. *Staphylococcus aureus* bacteraemia - SAB). U dorosłych, należy stosować w przypadku bakteremii z równoczesnym RIE lub cSSTI, natomiast u dzieci i młodzieży w przypadku bakteremii z równoczesnym cSSTI.

Daptomycyna działa jedynie na bakterie Gram-dodatnie (patrz punkt 5.1). W zakażeniach mieszanych, gdy podejrzewa się zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi i (lub) pewnymi rodzajami bakterii beztlenowych, Cubicin powinien być podawany w skojarzeniu z odpowiednimi produktami przeciwbakteryjnymi.

Należy stosować się do oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W badaniach klinicznych pacjentom podawano daptomycynę w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 30 min. Brak doświadczenia klinicznego w podawaniu pacjentom daptomycyny w 2-minutowym wstrzyknięciu. Ten sposób podania był badany tylko u zdrowych osób. Nie wykazano jednak klinicznie

istotnych różnic w farmakokinetyce ani profilu bezpieczeństwa stosowania daptomycyny w porównaniu z tymi samymi dawkami podawanymi w 30-minutowej infuzji dożylniej (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Dawkowanie

Dorośli

- cSSTI bez równocześnie występującej SAB: produkt leczniczy Cubicin w dawce 4 mg/kg mc. jest podawany raz na dobę przez 7-14 dni lub do ustąpienia zakażenia (patrz punkt 5.1).
- cSSTI z równocześnie występującą SAB: produkt leczniczy Cubicin w dawce 6 mg/kg mc. jest podawany raz na dobę. Odnośnie dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz poniżej. Czas trwania leczenia może być dłuższy niż 14 dni, w zależności od szacowanego ryzyka wystąpienia powikłań u określonego pacjenta.
- Rozpoznane lub podejrzane RIE wywołane przez *Staphylococcus aureus*: produkt leczniczy Cubicin w dawce 6 mg/kg mc. jest podawany raz na dobę. Odnośnie dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz poniżej. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z dostępnymi, oficjalnymi zaleceniami.

Produkt leczniczy Cubicin jest podawany dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6). Produktu leczniczego Cubicin nie należy podawać częściej niż raz na dobę.

Stężenie fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy należy mierzyć na początku leczenia oraz regularnie (co najmniej raz w tygodniu) w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Daptomycyna jest usuwana przede wszystkim przez nerki.

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne (patrz tabela i przypisy zamieszczone poniżej), produkt leczniczy Cubicin powinien być stosowany u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia (klirens kreatyniny < 80 ml/min) wyłącznie, jeśli uważa się, że spodziewana korzyść kliniczna przeważa potencjalne ryzyko. Należy uważnie monitorować odpowiedź na leczenie, czynność nerek oraz aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) u wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie określono schematu dawkowania produktu leczniczego Cubicin u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w zależności od wskazania i klirensu kreatyniny

Wskazanie do stosowania	Klirens kreatyniny	Zalecana dawka	Komentarze
cSSTI bez SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg mc. raz na dobę	Patrz punkt 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg mc. co 48 godzin	(1, 2)

Wskazanie do stosowania	Klirens kreatyniny	Zalecana dawka	Komentarze
RIE lub cSSTI związane z SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg mc. raz na dobę	Patrz punkt 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg mc. co 48 godzin	(1, 2)
cSSTI = powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich; SAB = bakteriemia wywołana przez <i>S. aureus</i> (1) Bezpieczeństwo i skuteczność zmodyfikowanych odstępów czasu pomiędzy dawkami nie były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia oparte są na danych farmakokinetycznych (ang. pharmacokinetic - PK), w tym wynikach z badań i modeli farmakokinetycznych (patrz punkty 4.4 i 5.2). (2) Dorosłym pacjentom, u których stosuje się hemodializę (ang. haemodialysis – HD) lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis – CAPD) zaleca się takie samo dostosowanie dawki, oparte na danych farmakokinetycznych uzyskanych od ochotników, w tym wynikach z modeli farmakokinetycznych. Gdy tylko jest to możliwe, produkt leczniczy Cubicin należy podawać po zakończeniu dializy w tym samym dniu, w którym wykonano dializę (patrz punkt 5.2).			

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki produktu leczniczego Cubicin u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh), dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów produktem leczniczym Cubicin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecane dawki należy stosować również u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz powyżej oraz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania u dzieci i młodzieży w zależności od wieku oraz wskazania do stosowania.

Grupa Wiekowa	Wskazanie do stosowania			
	cSSTI bez SAB		cSSTI z równocześnie występującym SAB	
	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
12 do 17 lat	5 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut	(1)
7 do 11 lat	7 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut		9 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 30 minut	
2 do 6 lat	9 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut	
1 do < 2 lat	10 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut		12 mg/kg mc. raz na dobę w infuzji trwającej 60 minut	

Grupa Wiekowa	Wskazanie do stosowania			
	cSSTI bez SAB		cSSTI z równocześnie występującym SAB	
	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
cSSTI = powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich; SAB = bakteriami wywołana przez <i>S. aureus</i> ; (1) Minimalny czas trwania leczenia produktem leczniczym Cubicin u dzieci i młodzieży z SAB powinien być zgodny z zauważalnym ryzykiem powikłań u danego pacjenta. Czas trwania leczenia produktem leczniczym Cubicin może być dłuższy niż 14 dni, jeśli uzasadnia to ocena ryzyka powikłań u danego pacjenta. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z SAB średni czas trwania leczenia produktem leczniczym Cubicin podawanym dożylnie wynosił 12 dni, w zakresie od 1 do 44 dni. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z dostępnymi oficjalnymi zaleceniami.				

Produkt leczniczy Cubicin jest podawany dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6). Produktu leczniczego Cubicin nie należy podawać częściej niż raz na dobę.

Stężenie kinazy kreatynowej (CPK) w surowicy należy mierzyć na początku leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (co najmniej raz w tygodniu) w czasie leczenia (patrz punkt 4.4).

Nie należy podawać produktu leczniczego Cubicin dzieciom w wieku poniżej 1 roku ze względu na ryzyko możliwego wpływu na układ mięśniowy, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) układ nerwowy (zarówno obwodowy, jak i ośrodkowy), co było obserwowane u psich noworodków (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

U dorosłych produkt leczniczy Cubicin podaje się w infuzji dożylnej (patrz punkt 6.6) w ciągu 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym (patrz punkt 6.6) w ciągu 2 minut.

Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat produkt leczniczy Cubicin podaje się w infuzji dożylnej w ciągu 30 minut (patrz punkt 6.6). Dzieciom w wieku od 1 roku do 6 lat produkt leczniczy Cubicin podaje się w infuzji dożylnej w ciągu 60 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed zastosowaniem produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W przypadku zidentyfikowania ogniska zakażenia innego niż cSSTI lub RIE po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Cubicin, należy rozważyć wprowadzenie alternatywnego leczenia przeciwbakteryjnego o wykazanej skuteczności w odniesieniu do określonego rodzaju występującego zakażenia (występujących zakażeń).

Anafilaksja/reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania produktu leczniczego Cubicin donoszono o anafilaksji/reakcjach nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na produkt leczniczy Cubicin należy przerwać jego stosowanie i zastosować odpowiednie leczenie.

Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Cubicin w leczeniu zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Cubicin nie jest więc wskazane w leczeniu zapalenia

pluc.

Leczenie RIE wywołanego przez *Staphylococcus aureus*

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Cubicin w leczeniu RIE wywołanego przez *Staphylococcus aureus* są ograniczone - pochodzą od 19 dorosłych pacjentów (patrz „Skuteczność kliniczna u dorosłych” w punkcie 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cubicin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza (RIE) wywołanym przez *Staphylococcus aureus*.

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Cubicin u pacjentów z zakażeniami sztucznej zastawki lub u pacjentów z lewostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza wywołanym przez *Staphylococcus aureus*.

Zakażenia głębokie

U pacjentów, u których występują zakażenia głębokie jest konieczna bezzwłoczna interwencja chirurgiczna (np.: oczyszczenie rany, usunięcie elementów prostetycznych, operacja wymiany zastawki).

Zakażenia enterokokowe

Brak wystarczających dowodów, by wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski na temat możliwej skuteczności klinicznej produktu leczniczego Cubicin w zakażeniach wywołanych przez enterokoki, w tym *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Oprócz tego nie została określona dawka produktu leczniczego Cubicin, która mogłaby być właściwa do leczenia zakażeń enterokokowych z bakterią lub bez. Zgłaszano przypadki niepowodzenia w leczeniu daptomycyną enterokokowych zakażeń w powiązaniu z bakterią. W niektórych przypadkach niepowodzenia w leczeniu były związane z doбором organizmów ze zmniejszoną wrażliwością lub prawdziwą opornością na daptomycynę (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje odporne

Stosowanie leków przeciwbakteryjnych może sprzyjać nadmiernemu rozwojowi drobnoustrojów opornych. W razie wystąpienia nadkażenia podczas przyjmowania produktu leczniczego, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Biegunka związana z *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania produktu leczniczego Cubicin zgłaszano występowanie biegunki związanej z *Clostridioides difficile* (CDAD) (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono występowanie CDAD, może być konieczne przerwanie stosowania produktu leczniczego Cubicin i zastosowanie odpowiedniego leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Interakcje z odczynnikami wykorzystywanymi podczas testów laboratoryjnych

Zaobserwowano pozorne wydłużenie czasu protrombinowego (PT) oraz zwiększoną wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w przypadku, kiedy w testach stosowano pewne odczynniki zawierające rekombinowaną tromboplastynę (patrz punkt 4.5).

Fosfokinaza kreatynowa i miopatia

W przebiegu leczenia produktem leczniczym Cubicin odnotowano przypadki zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK; izoenzym mięśniowy MM) w osoczu, w powiązaniu z bólami i (lub) osłabieniem mięśni oraz przypadkami zapalenia mięśni, mioglobinemii i rhabdomiolizy (patrz punkty 4.5, 4.8 i 5.3). W badaniach klinicznych znaczne zwiększenie aktywności CPK w osoczu (ponad 5 razy przekraczające górną granicę normy) bez objawów mięśniowych, występowało częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cubicin (1,9 %) niż u pacjentów, którym podawano leki porównawcze (0,5 %). Zaleca się zatem co następuje:

- Aktywność CPK w osoczu należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia i w regularnych odstępach (przynajmniej raz w tygodniu) u wszystkich pacjentów w trakcie leczenia.
- Aktywność CPK należy oznaczać częściej (np. co 2-3 dni podczas co najmniej pierwszych dwóch tygodni leczenia) u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia miopatii. Na przykład pacjenci z zaburzeniami czynności nerek jakiegokolwiek stopnia (klirens kreatyniny < 80 ml/min,

patrz punkt 4.2), w tym pacjenci, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową oraz pacjenci leczeni innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wystąpienie miopatii (np. inhibitorami reduktazy HMG-CoA, fibratami i cyklosporyną).

- U pacjentów, u których aktywność CPK przed rozpoczęciem leczenia ponad 5 razy przekracza wartość górnej granicy normy, nie można wykluczyć ryzyka dalszego zwiększenia aktywności CPK w trakcie leczenia daptomycyną. Należy to wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia daptomycyną i podczas podawania daptomycyny oraz monitorować tych pacjentów częściej niż raz na tydzień.
- Nie należy podawać produktu leczniczego Cubicin pacjentom leczonym innymi produktami leczniczymi mogącymi spowodować wystąpienie miopatii, chyba że spodziewana korzyść z terapii przewyższa ryzyko.
- Podczas leczenia pacjenci powinni być regularnie badani, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe, mogące świadczyć o wystąpieniu miopatii.
- U każdego pacjenta, u którego wystąpiły niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość, osłabienie lub skurcze, należy oznaczać aktywność CPK w osoczu co drugi dzień. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Cubicin w razie wystąpienia niewyjaśnionych objawów mięśniowych, jeżeli aktywność CPK ponad 5 razy przekroczy wartość górnej granicy normy.

Neuropatia obwodowa

Należy przebadать pacjentów, u których występują objawy (przedmiotowe lub podmiotowe) mogące wskazywać na obwodową neuropatię w trakcie leczenia produktem leczniczym Cubicin, i rozważyć możliwość przerwania leczenia daptomycyną (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej jednego roku życia nie należy stosować produktu leczniczego Cubicin, ze względu na ryzyko możliwego wpływu na układ mięśniowy, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i (lub) układ nerwowy (zarówno obwodowy jak i ośrodkowy), obserwowanego u noworodków psów (patrz punkt 5.3).

Eozynofilowe zapalenie płuc

W trakcie leczenia produktem leczniczym Cubicin odnotowano przypadki wystąpienia eozynofilowego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). W większości odnotowanych przypadków eozynofilowego zapalenia płuc związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Cubicin, u pacjentów wystąpiła gorączka, duszności z hipoksyjną niewydolnością oddechową i rozproszone nacieki w płucach lub rozwijające się zapalenie płuc. W większości przypadków eozynofilowe zapalenie płuc wystąpiło po ponad 2 tygodniach stosowania produktu leczniczego Cubicin i ustąpiło po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Cubicin oraz wdrożeniu leczenia steroidami. Zanotowano nawrót eozynofilowego zapalenia płuc po ponownym zastosowaniu produktu. Pacjentów, u których podczas stosowania produktu leczniczego Cubicin wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy eozynofilowego zapalenia płuc, należy poddać szybkiej ocenie medycznej, w tym o ile jest to wskazane, w celu wyeliminowania innych przyczyn tej choroby (np. zakażenia bakteryjnego, zakażenia grzybicznego, pasożytów, innych produktów leczniczych) badaniu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Cubicin i, jeśli to właściwe, wprowadzić leczenie steroidami o działaniu ogólnym.

Ciężkie skórne działania niepożądane

Podczas stosowania daptomycyny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. Severe cutaneous adverse reactions – SCARs), w tym reakcję na produkt leczniczy z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) i wysypkę pęcherzykowo-pęcherzową z zajęciem lub bez zajęcia błony śluzowej (zespół Stevensa-Johnsona (SJS)) lub toksyczną nekrolizę naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis – TEN), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). W momencie przypisywania produktu leczniczego, pacjenci powinni być poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz powinni być ściśle monitorowani. W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Cubicin i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Jeżeli

w związku ze stosowaniem daptomycyny u pacjenta wystąpiły ciężkie skórne działania niepożądane, u pacjenta nie należy rozpoczynać ponownie leczenia daptomycyną.

Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Po wprowadzeniu do obrotu daptomycyny zgłaszano cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (ang. tubulointerstitial nephritis – TIN). Pacjentów, u których podczas przyjmowania produktu leczniczego Cubicin wystąpi gorączka, wysypka skórna, eozynofilia obwodowa i (lub) nowe lub nasilające się zaburzenia czynności nerek, należy poddać ocenie medycznej. W przypadku podejrzenia wystąpienia cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek (TIN), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Cubicin i (lub) zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

W trakcie leczenia produktem leczniczym Cubicin zgłaszano zaburzenia czynności nerek. Ciężkie zaburzenia czynności nerek mogą predysponować do zwiększenia stężenia daptomycyny, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii (patrz powyżej).

Dostosowanie przerw między dawkami produktu leczniczego Cubicin jest konieczne u dorosłych pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Bezpieczeństwo i skuteczność zalecanych zmodyfikowanych odstępów czasu pomiędzy podaniem dawek leku nie było oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia oparte są głównie na danych z modeli farmakokinetycznych. U tych pacjentów produkt leczniczy Cubicin należy stosować tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaleca się ostrożność w podawaniu produktu leczniczego Cubicin pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cubicin występują już pewnego stopnia zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). Zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaleca się również regularne kontrolowanie czynności nerek w przypadku jednoczesnego stosowania potencjalnie nefrotoksycznych produktów leczniczych, niezależnie od wyjściowego stanu czynności nerek pacjenta (patrz punkt 4.5).

Nie określono schematu dawkowania produktu leczniczego Cubicin u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Otyłość

U osób otyłych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 40 kg/m², ale z klirensem kreatyniny > 70 ml/min, wartość AUC_{0-∞} daptomycyny była znacząco zwiększona (średnio o 42%) w porównaniu z nieotyłymi osobami z grupy kontrolnej. Brak jest wystarczających danych o bezpieczeństwie i skuteczności daptomycyny u osób bardzo otyłych, zaleca się zatem ostrożność podczas jej stosowania u tych pacjentów. Nie ma jednak danych świadczących o konieczności zmniejszenia dawki (patrz punkt 5.2).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Daptomycyna nie podlega przemianom zależnym od cytochromu P450 (CYP450) lub podlega im w niewielkim stopniu. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby daptomycyna hamowała lub indukowała metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez układ cytochromu P450.

Badania interakcji produktu leczniczego Cubicin przeprowadzono z aztreonamem, tobramycyną, warfaryną i probenecydem. Daptomycyna nie miała wpływu na farmakokinetykę warfaryny lub probenecydu i leki te nie zmieniały farmakokinetyki daptomycyny. Aztreonam nie zmieniał w sposób znaczący farmakokinetyki daptomycyny.

Pomimo, że stwierdzano niewielkie zmiany farmakokinytyki daptomycyny i tobramycyny podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cubicin w dawce 2 mg/kg podawanego w 30-minutowej infuzji dożylniej, zmiany te nie były istotne statystycznie. Nie są znane interakcje między daptomycyną i tobramycyną, jeśli stosuje się zatwierdzone dawki produktu leczniczego Cubicin. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cubicin z tobramycyną.

Doświadczenie związane z jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego Cubicin z warfaryną jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Cubicin z lekami przeciwzakrzepowymi innymi niż warfaryna. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cubicin i warfarynę należy kontrolować aktywność przeciwzakrzepową przez kilka pierwszych dni od rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Cubicin.

Dane dotyczące jednoczesnego podawania daptomycyny i innych produktów leczniczych, które mogą wywołać miopatię (np. inhibitory reduktazy HMG-CoA) są ograniczone. Zdarzały się jednak przypadki znacznego zwiększenia aktywności CPK i rhabdomyolizy u dorosłych pacjentów leczonych jednym z takich produktów leczniczych i jednocześnie produktem leczniczym Cubicin. Zaleca się zatem, aby podczas leczenia produktem leczniczym Cubicin w miarę możliwości, czasowo przerwać stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać miopatię, chyba że korzyści z jednoczesnego leczenia tymi lekami przewyższają ryzyko. Jeżeli nie da się uniknąć równoczesnego leczenia tymi produktami, należy oznaczać aktywność CPK częściej niż raz w tygodniu, a pacjenci powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych, które mogą świadczyć o wystąpieniu miopatii (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.3).

Daptomycyna jest usuwana z ustroju głównie przez nerki, dlatego podczas skojarzonego leczenia z produktami leczniczymi zmniejszającymi filtrację nerkową (np. NLPZ i inhibitory COX-2) stężenia daptomycyny w osoczu mogą być zwiększone. Ponadto, w skojarzonym leczeniu możliwe jest wzajemne nasilenie oddziaływania leków na nerki. Zaleca się zatem ostrożność w podawaniu daptomycyny w skojarzeniu z produktami leczniczymi zmniejszającymi filtrację nerkową.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pojawiały się doniesienia o wpływie daptomycyny na niektóre oznaczenia czasu protrombinowego (PT) lub wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany – ang. international normalised ratio). Objawiało się to pozornym wydłużeniem PT i wzrostem INR. Jeżeli u pacjentów otrzymujących daptomycynę wystąpiły nieprawidłowości PT/INR, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji leku z laboratoryjnym testem *in vitro*. Prawdopodobieństwo błędnego wyniku można zminimalizować pobierając krew do oznaczenia PT lub INR wówczas, gdy stężenie daptomycyny w osoczu jest najmniejsze (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania daptomycyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Cubicin nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, tzn. gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

W opisie pojedynczego przypadku u człowieka, produkt leczniczy Cubicin podawano dożylnie raz na dobę w dawce 500 mg/dobę matce karmiącej piersią przez 28 dni; w 27. dniu pobrano w ciągu 24 godzin próbki mleka. Największe zmierzone stężenie daptomycyny w mleku matki wynosiło 0,045 µg/ml, co oznacza, że stężenie to jest małe. W związku z tym, do czasu zgromadzenia większej ilości danych, należy przerwać karmienie piersią u kobiet karmiących piersią, które przyjmują produkt leczniczy Cubicin.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu daptomycyny na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Na podstawie odnotowanych działań niepożądanych można wnosić, że Cubicin nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły 2011 osób dorosłych otrzymujących produkt leczniczy Cubicin. W badaniach tych dawkę dobową wynoszącą 4 mg/kg mc. otrzymywało 1221 osób, z czego 1108 stanowili pacjenci a 113 zdrowi ochotnicy; dawkę dobową wynoszącą 6 mg/kg mc. otrzymywało 460 osób, z czego 304 stanowili pacjenci a 156 zdrowi ochotnicy. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży, spośród 372 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Cubicin, 61 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę, a 311 pacjentów otrzymało dawki zgodnie z schematem dawkowania dla cSSTI lub SAB (dawki dobowe w zakresie od 4 mg/kg mc. do 12 mg/kg mc.). Częstość zgłaszania działań niepożądanych (które zdaniem prowadzących badania mogły być związane, prawdopodobnie były związane lub na pewno były związane z zastosowanym produktem leczniczym) w przypadku stosowania produktu leczniczego Cubicin i produktów porównawczych była podobna.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych [występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)] należą: zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, kandydozy, niedokrwistość, niepokój, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie, niedociśnienie, ból żołądkowo-jelitowy i ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wiatry, wzdęcia i rozdęcie, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub fosfatazy zasadowej (ALP)), wysypka, świąd, ból kończyn, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) w surowicy, odczyn w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie.

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe, działania niepożądane to nadwrażliwość, eozynofilowe zapalenie płuc (sporadycznie objawiające się jako rozwijające się zapalenie płuc), reakcja na produkt leczniczy z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), obrzęk naczynioruchowy i rhabdmioliza.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych:

Wymienione poniżej działania niepożądane zgłaszano w okresie obejmującym leczenie i po zakończeniu leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i> <i>Częstość nieznana*:</i>	Zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, kandydozy Fungemia Biegunka związana z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> **
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i> <i>Rzadko:</i> <i>Częstość nieznana*:</i>	Niedokrwistość Trombocytoza, eozynofilia, zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), leukocytoza Wydłużony czas protrombinowy (PT) Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Częstość nieznana*:</i>	Nadwrażliwość**, na podstawie sporadycznych doniesień spontanicznych, w tym między innymi obrzęk naczynioruchowy, eozynofilia płucna, uczucie obrzęku jamy ustnej i gardła, anafilaksja**, reakcje na infuzje, w tym następujące objawy: tachykardia, świszczący oddech, gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca, zawroty głowy, omdlenia i metaliczny smak w ustach
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Niezbyt często:</i>	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej
Zaburzenia psychiczne	<i>Często:</i>	Niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i> <i>Częstość nieznana*:</i>	Zawroty głowy, ból głowy Parestezje, zaburzenia smaku, drżenie, podrażnienie oka Neuropatia obwodowa**
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy o podłożu błędnikowym
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i>	Nadkomorowa tachykardia, skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, niedociśnienie Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Częstość nieznana*:</i>	Eozynofilowe zapalenie płuc ^{1**} , kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i>	Ból żołądkowo-jelitowy i ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wiatry, wzdęcia i rozdęcie Niestrawność, zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Często:</i> <i>Rzadko:</i>	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ² [zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub fosfatazy zasadowej (AlP)] Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki	<i>Często:</i>	Wysypka, świąd

podskórnej	<i>Niezbyt często: Częstość nieznana*:</i>	Pokrzywka Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja na produkt leczniczy z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)**, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa z zajęciem lub bez zajęcia błony śluzowej (SJ polekowa reakcja S lub TEN)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często: Niezbyt często: Częstość nieznana*:</i>	Ból kończyn, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) ² w surowicy Zapalenie mięśni, zwiększone stężenie mioglobiny, osłabienie mięśniowe, bóle mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, skurcze mięśni Rabdomioliza ³ **
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często: Częstość nieznana*:</i>	Zaburzenia czynności nerek, w tym częściowa i całkowita niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN)**
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często: Niezbyt często:</i>	Odczyn w miejscu infuzji, gorączka, osłabienie Zmęczenie, ból

* Na podstawie doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieznanej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne określenie ich częstości występowania, a zatem określona jest jako częstość nieznana.

** Patrz punkt 4.4.

¹ Dokładna częstość występowania eozynofilowego zapalenia płuc związanego ze stosowaniem daptomycyny jest nieznana, jak dotąd wskaźnik spontanicznego zgłaszania jest bardzo mały (< 1/10 000).

² W niektórych przypadkach miopatii obejmującej zwiększoną aktywność CPK i objawy ze strony mięśni, u pacjentów występowała także zwiększona aktywność aminotransferaz, prawdopodobnie związana z wpływem na mięśnie szkieletowe. Większość przypadków zwiększonej aktywności aminotransferaz miała toksyczność stopnia 1-3 i ustępowała po odstawieniu leku.

³ Jeśli dane kliniczne pacjentów były dostępne i można było dokonać oceny, około 50% przypadków występowało u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące powodować rabdomiolizę.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania daptomycyny podawanej w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym pochodzą z dwóch badań farmakokinetycznych z udziałem zdrowych dorosłych ochotników. Z powyższych badań wynika, że obydwa sposoby podania daptomycyny, 2-minutowe wstrzyknięcie dożylne i 30-minutowa infuzja dożylna, miały podobny profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Nie stwierdzono istotnych różnic w miejscowej tolerancji lub w rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące. Daptomycyna jest powoli eliminowana z ustroju na drodze hemodializy (w ciągu 4 godzin jest usuwane ok. 15% podanej dawki) lub dializy otrzewnowej (ok. 11% podanej dawki jest usuwane w ciągu 48 godzin).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, Inne środki antybakteryjne, kod ATC: J01XX09

Mechanizm działania

Daptomycyna jest pierścieniowym lipopeptydem, naturalnym produktem działającym wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie.

Mechanizm działania daptomycyny polega na wiązaniu się (w obecności jonów wapnia) z błonami bakteryjnymi zarówno w fazie wzrostu komórek, jak i stacjonarnej, co wywołuje depolaryzację i prowadzi do zahamowania syntezy białek, DNA i RNA. Prowadzi to do śmierci komórki bakteryjnej z nieznacznym udziałem cytolizy.

Zależność PK/PD

Daptomycyna wykazuje *in vitro* szybkie, zależne od dawki działanie bakteriobójcze na organizmy Gram-dodatnie oraz *in vivo* w modelach zwierzęcych. W badaniach na zwierzętach, AUC/MIC i C_{max}/MIC korelują ze skutecznością i przewidywanym działaniem bakteriobójczym *in vivo* w pojedynczych dawkach, u dorosłych ludzi odpowiadających dawce 4 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. podawanej raz na dobę.

Mechanizmy oporności

Odnotowano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości na daptomycynę zwłaszcza w czasie leczenia pacjentów z opornymi na leczenie zakażeniami i (lub) po długotrwałym stosowaniu leku. W szczególności zgłaszano przypadki niepowodzeń w leczeniu pacjentów zakażonych *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, w tym pacjentów z bakteremią, związane z doбором organizmów ze zmniejszoną wrażliwością lub prawdziwą opornością na daptomycynę.

Mechanizm oporności na daptomycynę nie został całkowicie poznany.

Stężenie graniczne (ang. breakpoints)

Minimalne stężenie hamujące (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) dla gronkowców i paciorkowców (z wyjątkiem *S. pneumoniae*) wynosi dla szczepów wrażliwych ≤ 1 mg/l, dla szczepów opornych > 1 mg/l.

Wrażliwość

Występowanie oporności może być zmienne u różnych gatunków, w zależności od czasu i położenia geograficznego; pożądana jest lokalna informacja o oporności, zwłaszcza gdy leczy się ciężkie zakażenia. W razie potrzeby, gdy lokalne występowanie oporności jest takie, że przydatność leku jest wątpliwa co najmniej w odniesieniu do niektórych rodzajów zakażeń, należy zasięgać porady specjalistów.

Gatunki ogólnie wrażliwe
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Gronkowce koagulazoujemne
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Paciorkowce Grupa G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp
Gatunki naturalnie odporne
Gram-ujemne bakterie

* gatunek, którego wrażliwość na lek została dostatecznie potwierdzona w badaniu klinicznym

Skuteczność kliniczna u dorosłych

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, dotyczących powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, 36% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cubicin spełniało kryteria zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS). Najczęstszym typem leczonych zakażeń były zakażenia ran (38% pacjentów), a 21% miało ropnie znaczących rozmiarów. Ograniczenia dotyczące populacji leczonych pacjentów należy brać pod uwagę podejmując decyzję o leczeniu produktem leczniczym Cubicin.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu otwartym, w którym uczestniczyło 235 dorosłych pacjentów z bakteriami wywołaną przez *Staphylococcus aureus* (czyli co najmniej jeden pozytywny wynik posiewu krwi w kierunku *Staphylococcus aureus* przed otrzymaniem pierwszej dawki) 19 spośród 120 pacjentów leczonych produktem leczniczym Cubicin spełniło kryteria rozpoznania RIE. Spośród tych 19 pacjentów 11 było zakażonych wrażliwymi na metycylinę, a 8 opornymi na metycylinę szczepami *Staphylococcus aureus*. Wskaźniki skuteczności terapeutycznej u pacjentów z RIE zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Populacja	Daptomycyna	Lek porównawczy	Różnice we wskaźnikach skuteczności terapeutycznej
	n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)
Populacja ITT (pacjenci zaplanowani do leczenia – ang. intention to treat)			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Populacja PP (pacjenci leczeni zgodnie z protokołem – ang. per protocol)			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

Niepowodzenie terapii spowodowane utrzymującym się lub nawracającym zakażeniem *Staphylococcus aureus* obserwowano u 19/120 (15,8%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Cubicin, 9/53 (16,7%) pacjentów leczonych wankomycyną oraz u 2/62 (3,2%) pacjentów leczonych półsyntetyczną penicyliną przeciwegronkowcową. Spośród pacjentów, u których leczenie się nie powiodło, sześciu leczono produktem leczniczym Cubicin, a jednego pacjenta leczono wankomycyną. Pacjenci ci byli zakażeni szczepami *Staphylococcus aureus*, dla których wartości MIC daptomycyny zwiększyły się w trakcie leczenia lub po leczeniu (patrz „Mechanizmy oporności” powyżej). U większości pacjentów, u których z powodu utrzymującego się lub nawracającego zakażenia *Staphylococcus aureus*, leczenie nie powiodło się, występowały zakażenia głębokie a interwencja chirurgiczna nie została przeprowadzona.

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność daptomycyny oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat (badanie DAP-PEDS-07-03) z cSSTI wywołanym przez Gram-dodatnie drobnoustroje chorobotwórcze. Pacjenci byli stopniowo włączani do ściśle zdefiniowanych grup wiekowych i przez okres do 14 dni, raz na dobę otrzymywali zależne od wieku dawki leku, według następującego schematu:

- Grupa wiekowa 1 (n=113): od 12 do 17 lat była leczona daptomycyną w dawce 5 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie (ang. *standard-of-care*, SOC), jako lek porównawczy;
- Grupa wiekowa 2 (n=113): od 7 do 11 lat była leczona daptomycyną w dawce 7 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie;
- Grupa wiekowa 3 (n=125): od 2 do 6 lat była leczona daptomycyną w dawce 9 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie;
- Grupa wiekowa 4 (n=45): od 1 do < 2 lat była leczona daptomycyną w dawce 10 mg/kg mc. lub otrzymywała standardowe leczenie.

Pierwszorzędowym celem badania DAP-PEDS-07-03 była ocena bezpieczeństwa leczenia. Do drugorzędnych celów badania należała ocena skuteczności zależnych od wieku dawek daptomycyny podawanej dożylnie w porównaniu z leczeniem standardowym. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności klinicznej był określony przez sponsora wynik testu potwierdzającego wyleczenie (ang. *test of cure*, TOC), zdefiniowany przez dyrektora medycznego poddanego ślepej próbie. W badaniu leczeniem objęto łącznie 389 pacjentów, z których 256 otrzymywało daptomycynę, a 133 otrzymywało standardowe leczenie. We wszystkich grupach wskaźniki powodzenia klinicznego były porównywalne pomiędzy grupami otrzymującymi daptomycynę a standardowe leczenie, potwierdzając wyniki głównej analizy skuteczności w populacji ITT.

Zestawienie wyników klinicznych TOC definiowanych przez sponsora:

	Powodzenie kliniczne u dzieci i młodzieży z cSSTI		
	Daptomycyna n/N (%)	Lek porównawczy n/N (%)	% różnica
Populacja ITT	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Zmodyfikowana populacja ITT	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Populacja z oceną kliniczną	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Populacja z oceną mikrobiologiczną (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej był również podobny w grupach otrzymujących daptomycynę i w grupach standardowego leczenia, w przypadku zakażeń wywołanych przez MRSA, MSSA i *Staphylococcus pyogenes* (patrz tabela niżej; populacja ME); wskaźniki odpowiedzi wyniosły > 94% w obu grupach leczenia z zakażeniami tymi częstymi drobnoustrojami chorobotwórczymi.

Podsumowanie ogólnych odpowiedzi terapeutycznych, w zależności od drobnoustroju chorobotwórczego (populacja ME):

Drobnoustrój chorobotwórczy	Całkowity wskaźnik powodzenia ^a u dzieci i młodzieży z cSSTI n/N (%)	
	Daptomycyna	Lek porównawczy
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Pacjenci z powodzeniem klinicznym (odpowiedź kliniczna: „wyleczenie” lub „poprawa”) i powodzeniem mikrobiologicznym (odpowiedź w zakresie stężenia drobnoustroju: „Eradykacja” lub „Prawdopodobna eradykacja”) zostali sklasyfikowani jako osoby z ogólnym powodzeniem terapeutycznym.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność daptomycyny oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat (badanie DAP-PEDBAC-11-02) z bakterią wywołaną przez *Staphylococcus aureus*. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do następujących grup wiekowych i przez okres do 42 dni, raz na dobę otrzymywali zależne od wieku dawki leku, według następującego schematu:

- Grupa wiekowa 1 (n=21): od 12 do 17 lat była leczona daptomycyną w dawce 7 mg/kg mc. lub otrzymywała SOC jako lek porównawczy;
- Grupa wiekowa 2 (n=28): od 7 do 11 lat była leczona daptomycyną w dawce 9 mg/kg mc. lub otrzymywała SOC;
- Grupa wiekowa 3 (n=32): od 1 do 6 lat była leczona daptomycyną w dawce 12 mg/kg mc. lub SOC;

Pierwszorzędowym celem badania DAP-PEDBAC-11-02 była ocena bezpieczeństwa podawanej dożylnie daptomycyny w porównaniu ze standardowym leczeniem antybiotykami. Drugorzędowe cele obejmowały odpowiedź kliniczną określaną przez osobę oceniającą poddaną ślepej próbie (powodzenie [wyleczenie, poprawa], niepowodzenie lub nie do oceny) w czasie wizyty TOC oraz odpowiedź mikrobiologiczną (powodzenie, niepowodzenie lub nie do oceny), określaną na podstawie oceny wyjściowego drobnoustroju chorobotwórczego podczas określania wyniku testu TOC.

W badaniu leczeniem objęto łącznie 81 pacjentów, z których 55 pacjentów otrzymywało daptomycynę, a 26 pacjentów otrzymywało standardowe leczenie. Do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku od 1 do < 2 lat. We wszystkich grupach wskaźniki powodzenia klinicznego były porównywalne pomiędzy grupami otrzymującymi daptomycynę, a grupami otrzymującymi standardowe leczenie.

Zestawienie wyników klinicznych TOC definiowanych przez zaślepiętego ewaluatora:

	Powodzenie kliniczne u dzieci i młodzieży z SAB		% różnica
	Daptomycyna n/N (%)	Lek porównawczy n/N (%)	
Zmodyfikowana populacja ITT (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Zmodyfikowana populacja ITT z oceną mikrobiologiczną (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Populacja z oceną kliniczną (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Odpowiedź mikrobiologiczną podczas testu potwierdzającego wyleczenie (TOC) w grupie otrzymującej daptomycynę oraz w grupie otrzymującej standardowe leczenie w przypadku zakażeń wywołanych przez MRSA oraz MSSA przedstawiono w tabeli poniżej (populacja mMITT).

Drobnoustrój chorobotwórczy	Mikrobiologiczny wskaźnik powodzenia u dzieci i młodzieży z SAB n/N (%)	
	Daptomycyna	Lek porównawczy
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka daptomycyny jest w zasadzie liniowa i niezależna od czasu w przypadku stosowania dawek od 4 do 12 mg/kg mc. podawanych zdrowym dorosłym ochotnikom w pojedynczej dawce w 30-minutowej infuzji dożylniej przez okres do 14 dni. Stan równowagi stężeń występuje po trzeciej dawce.

Daptomycyna podawana w 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym również wykazała proporcjonalną farmakokinetykę dawki w zatwierdzonym zakresie dawek od 4 do 6 mg/kg mc. U zdrowych, dorosłych osób badanych, którym podano daptomycynę w 30-minutowej infuzji dożylniej lub 2-minutowym wstrzyknięciu dożylnym, wykazano porównywalną ekspozycję (AUC i C_{max}).

Badania na zwierzętach wykazały, że wchłanianie daptomycyny z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest nieznaczne.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji daptomycyny w stanie równowagi wynosiła ok. 0,1 l/kg mc. u zdrowych, dorosłych pacjentów i była niezależna od wielkości dawki. Badania nad rozmieszczeniem daptomycyny w tkankach szczurów wykazały, że daptomycyna po podaniu pojedynczym lub wielokrotnym jedynie w minimalnym stopniu przenika przez barierę krew-mózg i łożyskową.

Daptomycyna wiąże się odwracalnie z białkami ludzkiego osocza w stopniu niezależnym od stężenia. U zdrowych dorosłych ochotników i u dorosłych pacjentów leczonych daptomycyną, w tym również u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, daptomycyna wiązała się z białkami średnio w 90%.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* daptomycyna nie była metabolizowana przez mikrosomy wątroby człowieka. Badania *in vitro* na hepatocytach ludzkich wskazują, że daptomycyna nie hamuje i nie indukuje aktywności następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Jest mało prawdopodobne, aby daptomycyna hamowała lub indukowała metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez układ cytochromu P450.

Po infuzji daptomycyny znakowanej ^{14}C u zdrowych osób dorosłych, radioaktywność osocza była podobna do stężenia wyznaczonego w badaniach mikrobiologicznych. W moczu wykryto nieaktywne metabolity na podstawie różnicy całkowitego stężenia substancji radioaktywnych i stężenia substancji czynnych mikrobiologicznie. W odrębnym badaniu nie stwierdzono metabolitów w osoczu, a w moczu wykryto niewielkie ilości trzech metabolitów powstałych w wyniku utleniania i jeden związek niezidentyfikowany. Nie określono miejsca, w którym przebiega metabolizm.

Eliminacja

Daptomycyna wydalana jest głównie przez nerki. Jednoczesne podawanie probenecydu i daptomycyny nie ma wpływu na farmakokinetykę daptomycyny u ludzi, co sugeruje znikomą kanalikową sekrecję daptomycyny lub jej brak.

Po podaniu dożylnym, klirens daptomycyny z osocza wynosi 7 do 9 ml/godz/kg mc., a klirens nerkowy 4 do 7 ml/godz/kg mc.

W badaniach bilansowych z zastosowaniem daptomycyny znakowanej promieniotwórczo 78% podanej dawki (w odniesieniu do całkowitej radioaktywności) wykryto w moczu, podczas gdy wykryta w moczu niezmienniona daptomycyna stanowiła około 50% całkowitej dawki. Około 5% znacznika było wydalane

z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. produktu leczniczego Cubicin w ciągu 30 minut, średni całkowity klirens daptomycyny zmniejszył się o około 35%, a średni $AUC_{0-\infty}$ zwiększył się o około 58% u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do wyników uzyskanych u zdrowych młodych pacjentów (wiek 18 do 30 lat). Nie stwierdzono różnic C_{max} . Stwierdzone różnice wynikają najprawdopodobniej ze zmniejszenia czynności nerek typowej u osób w podeszłym wieku.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki wyłącznie na podstawie wieku pacjenta, należy natomiast ocenić czynność nerek i zmniejszyć dawkę w razie ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 do 17 lat)

Farmakokinetykę daptomycyny u dzieci i młodzieży oceniano w trzech badaniach farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego. Po podaniu pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. produktu leczniczego Cubicin, całkowity klirens znormalizowany względem masy ciała oraz okres półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi były podobne jak w grupie pacjentów dorosłych. Po podaniu pojedynczej dawki 4 mg/kg mc. produktu leczniczego Cubicin, całkowity klirens daptomycyny u dzieci w wieku od 7 do 11 lat z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi był większy niż w grupie młodzieży, natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji był krótszy. Po podaniu pojedynczej dawki 4, 8 lub 10 mg/kg mc. produktu leczniczego Cubicin, całkowity klirens oraz okres półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u dzieci w wieku od 2 do 6 lat były podobne po podaniu różnych dawek; klirens całkowity był większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji był mniejszy niż w grupie młodzieży. Po podaniu pojedynczej dawki 6 mg/kg mc. produktu leczniczego Cubicin, wartości klirensu oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji daptomycyny u dzieci w wieku od 13 do 24 miesięcy były podobne do wartości u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, które otrzymały pojedynczą dawkę 4-10 mg/kg mc. Wyniki tych badań wskazują, że ekspozycja na lek (AUC) u dzieci i młodzieży we wszystkich przedziałach dawkowania jest ogólnie mniejsza niż u dorosłych otrzymujących porównywalne dawki.

Dzieci i młodzież z cSSTI

Badanie 4. fazy (DAP-PEDS-07-03) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat włącznie) z cSSTI spowodowanymi przez drobnoustroje chorobotwórcze Gram-dodatnie. Farmakokinetykę daptomycyny u pacjentów w tym badaniu podsumowano w Tabeli 2. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja na daptomycynę była podobna w różnych grupach wiekowych po dostosowaniu dawki na podstawie masy ciała i wieku. Stężenia w osoczu po podaniu tych dawek były zgodne ze stężeniami uzyskanymi w badaniu u dorosłych z cSSTI (po podawaniu dawki 4 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom dorosłym).

Tabela 2 Średnie wartości (odchylenie standardowe) farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży z cSSTI (w wieku od 1 do 17 lat) w badaniu DAP-PEDS-07-03

Grupa wiekowa	12 do 17 lat (N=6)	7 do 11 lat (N=2) ^a	2 do 6 lat (N=7)	1 do < 2 lat (N=30) ^b
Dawka	5 mg/kg mc.	7 mg/kg mc.	9 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.
Czas trwania infuzji	30 minut	30 minut	60 minut	60 minut
AUC_{0-24h} ($\mu g \times godz/ml$)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} ($\mu g/ml$)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Pozorny okres półtrwania $t_{1/2}$ (godz)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/mc.	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

(ml/godz/kg)				
--------------	--	--	--	--

Wartości parametrów farmakokinetycznych oszacowano na podstawie analizy niekompartimentowej

^aDostępne pojedyncze wartości, ponieważ zaledwie od dwóch pacjentów w tej grupie wiekowej pobrano próbki do badań farmakokinetycznych umożliwiające analizę farmakokinetyczną; wartości AUC, pozornego okresu półtrwania $t_{1/2}$ oraz CL/mc. można było określić tylko u jednego z tych dwóch pacjentów

^bAnaliza właściwości farmakokinetycznych została przeprowadzona na podstawie zbiorczego profilu farmakokinetycznego ze średnimi stężeniami dla wszystkich pacjentów w danym punkcie czasowym

Dzieci i młodzież z SAB

Badanie 4. fazy (DAP-PEDBAC-11-02) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat włącznie) z SAB. Farmakokinetykę daptomycyny u pacjentów w tym badaniu podsumowano w Tabeli 3. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja na daptomycynę była podobna w różnych grupach wiekowych po dostosowaniu dawki na podstawie masy ciała i wieku. Stężenia w osoczu po podaniu tych dawek były zgodne ze stężeniami uzyskanymi w badaniu u dorosłych z SAB (po podawaniu dawki 6 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom dorosłym).

Tabela 3 Średnie wartości (odchylenie standardowe) farmakokinetyki daptomycyny u dzieci i młodzieży z SAB (w wieku od 1 do 17 lat) w badaniu DAP-PEDBAC-11-02

Grupa wiekowa	12 do 17 lat (N=13)	7 do 11 lat (N=19)	1 do 6 lat (N=19)*
Dawka	7 mg/kg mc.	9 mg/kg mc.	12 mg/kg mc.
Czas trwania infuzji	30 minut	30 minut	60 minut
AUC _{0-24h} (μg×godz/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Pozorny okres półtrwania $t_{1/2}$ (godz)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/mc. (ml/godz/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Wartości parametrów farmakokinetycznych oszacowano na podstawie podejścia modelowego z niewielkiej liczby próbek do badań farmakokinetycznych pobieranych od poszczególnych pacjentów podczas badania

*Średnią wartość (odchylenie standardowe) obliczono dla pacjentów w wieku od 2 do 6 lat, ponieważ do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku od 1 do < 2 lat. Symulacja z wykorzystaniem modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wartości AUC (pole pod krzywą zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym) dla daptomycyny u dzieci w wieku od 1 do < 2 lat otrzymujących 12 mg/kg mc. raz na dobę byłyby porównywalne do wartości obserwowanych dla dorosłych pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. raz na dobę.

Otyłość

Ogólnoustrojowa ekspozycja na daptomycynę (AUC) u osób z nadwagą (Wskaźnik masy ciała - BMI 25-40 kg/m²) w stosunku do osób bez nadwagi, jest zwiększona o około 28%, a u osób ze znaczną otyłością (BMI > 40 kg/m²) o 42%. Nie ma jednak konieczności dostosowywania dawki tylko ze względu na stopień otyłości.

Płeć

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce daptomycyny w zależności od płci.

Rasa

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce daptomycyny u osób rasy czarnej lub żółtej w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej.

Zaburzenia czynności nerek

Po pojedynczym podaniu dożylnym daptomycyny w dawce 4 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w ciągu 30 minut osobom dorosłym z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, całkowity klirens (Cl) daptomycyny był zmniejszony, a ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) zwiększona, z powodu pogorszenia czynności nerek (zmniejszenia klirensu kreatyniny).

W oparciu o dane i modele farmakokinetyczne, wartość AUC daptomycyny w pierwszym dniu po podaniu dawki 6 mg/kg u dorosłych pacjentów, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, była 2 razy większa niż wartość zaobserwowana u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących tę samą dawkę. W drugim dniu po podaniu dawki 6 mg/kg u dorosłych pacjentów, u których stosuje się hemodializę i ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, wartość AUC daptomycyny była w przybliżeniu 1,3 razy większa niż wartość zaobserwowana po drugiej dawce 6 mg/kg u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na tej podstawie zalecane jest, aby dorośli pacjenci, u których stosuje się hemodializę lub ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową, otrzymywali daptomycynę raz na 48 godzin w dawce zalecanej dla danego rodzaju leczonego zakażenia (patrz punkt 4.2).

Nie określono schematu dawkowania produktu leczniczego Cubicin u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka daptomycyny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B zaburzeń czynności wątroby wg Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami dobranymi pod względem płci, wieku i masy ciała, którym podano jednorazową dawkę 4 mg/kg mc. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki daptomycyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie daptomycyny powodowało znikome do łagodnych zmiany degeneracyjno/regeneracyjne w mięśniach szkieletowych u szczurów i psów. Mikroskopowe zmiany w mięśniach szkieletowych były minimalne (dotyczyły około 0,05% włókienek mięśniowych) i w przypadku stosowania większych dawek towarzyszyło im zwiększenie aktywności CPK. Nie obserwowano zwłóknień ani rhabdomiolizy. W zależności od czasu trwania badania, wszystkie zmiany w mięśniach, w tym zmiany mikroskopowe, były całkowicie odwracalne w ciągu 1 do 3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku. Nie obserwowano zmian czynnościowych ani patologicznych w mięśniach gładkich i w mięśniu sercowym.

Najmniejsze stężenie, przy którym obserwowano miopatię (ang. lowest observable effect level, LOEL) u szczurów i psów było od 0,8 do 2,3 razy większe od stężenia terapeutycznego u ludzi, wynoszącego 6 mg/kg mc. (w 30-minutowej infuzji dożylniej) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ farmakokinetyka (patrz punkt 5.2) jest podobna, margines bezpieczeństwa stosowania obydwu metod podawania jest bardzo podobny.

W badaniach na psach wykazano, że miopatia mięśni szkieletowych była mniejsza w przypadku podawania leku raz na dobę, niż w przypadku podawania takiej samej dawki dobowej w dawkach podzielonych. Wskazywałoby to na zależność występowania objawów miopatii u zwierząt od odstępów czasu między podaniem dawek.

U dorosłych psów i szczurów, działanie na nerwy obwodowe obserwowano podczas stosowania dawek większych niż dawki powodujące zmiany w mięśniach szkieletowych. Działanie to zależało głównie od wartości C_{max} w osoczu krwi. Zmiany w nerwach obwodowych polegały na znikomej do lekkiej degeneracji aksonów i często towarzyszyły im zmiany czynnościowe. Zmiany te, zarówno mikroskopowe jak i czynnościowe, przemijały w ciągu 6 miesięcy po leczeniu. Margines bezpieczeństwa działania na nerwy obwodowe szczurów i psów na podstawie porównania stężenia maksymalnego (C_{max}), przy którym nie obserwowano tego działania (ang. No Observed Effect Level - NOEL), z C_{max} występującym po podaniu w 30-minutowej infuzji dożylniej dawki 6 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom z prawidłową czynnością nerek jest odpowiednio 8 i 6 razy większy.

Wyniki badań *in vitro* oraz niektórych badań *in vivo*, mających na celu objaśnienie mechanizmu toksycznego działania daptomycyny na mięśnie wskazują, że błona komórkowa różnorodnych komórek mięśni spontanicznie kurczących się jest obiektem toksycznego działania daptomycyny. Nie

zidentyfikowano konkretnego składnika powierzchni komórek, na który bezpośrednio oddziałuje daptomycyna. Obserwowano utratę i (lub) uszkodzenia mitochondriów, jednak rola i znaczenie tej obserwacji w całkowitej patologii nie jest znana. Zjawisko to nie było powiązane z wpływem leku na kurczliwość mięśni.

W przeciwieństwie do dorosłych psów, młode psy były bardziej podatne na uszkodzenia nerwów obwodowych niż na miopatię mięśni szkieletowych. U młodych psów uszkodzenia nerwów obwodowych i kręgowych występowały po zastosowaniu dawek mniejszych niż dawki działające toksycznie na mięśnie szkieletowe.

U noworodków psów, daptomycyna była przyczyną istotnych klinicznie objawów takich jak drgawki, sztywność mięśni kończyn oraz zaburzenia czynności kończyn, co przy dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dobę wpływało na zmniejszenie masy ciała i ogólną kondycję organizmu oraz wymagało wcześniejszego przerwania leczenia w grupach, u których stosowano takie dawkowanie. Przy mniejszych dawkach (25 mg/kg mc./dobę) obserwowano łagodne i przemijające objawy kliniczne, takie jak drgawki oraz jeden przypadek sztywności mięśni, bez wpływu na masę ciała. W przypadku stosowania wszystkich dawek nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem zmian histopatologicznych w tkankach układu nerwowego zarówno obwodowego jak i ośrodkowego czy w mięśniach szkieletowych, w związku z czym mechanizm i znaczenie kliniczne działań niepożądanych jest nieznane.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazano wpływu ani na płodność ani na rozwój embrionalno-płodowy lub pourodzeniowy. Daptomycyna może jednak przenikać przez barierę łożyskową ciężarnych samic szczura (patrz punkt 5.2). Nie badano przenikania daptomycyny do mleka karmiących samic.

Nie prowadzono długotrwałych badań nad karcynogennością u gryzoni. Daptomycyna nie była mutagenna ani klastogenna w zestawie testów genotoksyczności zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Cubicin jest fizycznie i chemicznie niezgodny z roztworami zawierającymi glukozę. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji: chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstruowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Chemiczna i fizyczna trwałość rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w 25°C lub 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C.

W przypadku 30-minutowej infuzji dożylniej, łączny czas przechowywania (zrekonstruowanego roztworu w fiolce i rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym, patrz punkt 6.6) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

W przypadku 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego, czas przechowywania zrekonstruowanego roztworu w fiolce (patrz punkt 6.6) w temperaturze 25°C nie może przekroczyć 12 godzin (lub w temperaturze 2°C – 8°C 48 godzin).

Jednak, z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt powinien być zastosowany natychmiast. Ten produkt nie zawiera środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Jeśli nie jest użyty natychmiast, za czas jego przechowywania odpowiada użytkownik. Zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Jednorazowe fiolki z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml z gumowymi korkami typu I i aluminiowymi zamknięciami oraz z żółtymi plastikowymi kapturkami zabezpieczającymi.

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Jednorazowe fiolki z przezroczystego szkła o pojemności 10 ml z gumowymi korkami typu I i aluminiowymi zamknięciami oraz z niebieskimi plastikowymi kapturkami zabezpieczającymi.

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dorosłym pacjentom daptomycyna może być podawana dożylnie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzyknięciu przez 2 minuty. Dzieciom i młodzieży nie należy podawać daptomycyny w 2-minutowym wstrzyknięciu. Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać dożylnie w infuzji trwającej 30 minut. Dzieciom w wieku poniżej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc. daptomycynę należy podawać przez 60 minut (patrz punkt 4.2 i 5.2). Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozcieńczania opisanego poniżej.

Produkt leczniczy Cubicin podawany w 30 lub 60-minutowej infuzji dożylniej

Stężenie produktu leczniczego Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Stężenie produktu leczniczego Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Rozpuszczanie liofilizowanego produktu trwa zazwyczaj 15 minut. Całkowicie zrekonstruowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Aby przygotować produkt leczniczy Cubicin do infuzji dożylniej, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstytucji lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Rekonstytucja:

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem

- antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłą na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
 3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby uniknąć spienienia roztworu.
 4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Zrekonstruowany roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
 5. Zrekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) (zwykle w 50 ml).

Rozcieńczanie:

1. Powoli usunąć odpowiednią ilość zrekonstruowanego roztworu (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy poprzez odwrócenie fiolki do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki żadaną ilość roztworu.
2. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, aby uzyskać żadaną dawkę.
3. Przenieść żadaną ilość sporządzonej dawki do 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
4. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożyłnej, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Aby przygotować produkt leczniczy Cubicin do infuzji dożyłnej, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Rekonstrukcja:

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłą na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Zrekonstruowany roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Zrekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) (zwykle w 50 ml).

Rozcieńczanie:

1. Powoli usunąć odpowiednią ilość zrekonstruowanego roztworu (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy poprzez odwrócenie fiolki do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak

najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki żadaną ilość roztworu.

2. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, aby uzyskać żadaną dawkę.
3. Przenieść żadaną ilość sporządzonej dawki do 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
4. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w trwającej 30 lub 60 minut infuzji dożylniej, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Następujące leki nie wykazują niezgodności po dodaniu do roztworu (do infuzji dożylniej) produktu leczniczego Cubicin: aztreonam, ceftazydim, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Produkt leczniczy Cubicin podawany w postaci 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego (wyłącznie pacjentom dorosłym)

Do rekonstrukcji roztworu produktu leczniczego Cubicin do wstrzykiwań dożylnych nie należy używać wody. Produkt leczniczy Cubicin należy rekonstruować wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml).

Stężenie produktu leczniczego Cubicin (350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Stężenie produktu leczniczego Cubicin (500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Produkt liofilizowany rozpuszcza się przez około 15 minut. Całkowicie rozpuszczony produkt jest przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Aby przygotować Cubicin do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji. Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłą na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Zrekonstruowany roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrażowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, by uzyskać żadaną

- dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Aby przygotować Cubicin do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji. Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę, aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Zrekonstruowany roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty, zgodnie z punktem 4.2.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Cubicin są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstrukcji (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 listopada 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON DLA 1 FIOŁKI
KARTON DLA 5 FIOLEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
daptomycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 350 mg daptomycyny.
Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) zawiera 50 mg daptomycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją dotyczącą rekonstytucji przed zastosowaniem leku.
W przypadku podawania we wstrzyknięciu, należy rozpuścić proszek wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Przeczytaj dołączoną ulotkę z informacją dotyczącą okresu trwałości zrekonstruowanego produktu

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/328/001	1 fiolka
EU/1/05/328/003	5 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
daptomycyna
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

W przypadku zastosowania we wstrzyknięciu, należy rozpuścić proszek wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

350 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON DLA 1 FIOŁKI
KARTON DLA 5 FIOLEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
daptomycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg daptomycyny.
Jeden ml roztworu po rozpuszczeniu proszku w 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) zawiera 50 mg daptomycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i instrukcją dotyczącą rekonstytucji przed zastosowaniem leku.
W przypadku podawania we wstrzyknięciu, należy rozpuścić proszek wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Przeczytaj dołączoną ulotkę z informacją dotyczącą okresu trwałości zrekonstruowanego produktu

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/328/002	1 fiolka
EU/1/05/328/004	5 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
daptomycyna
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

W przypadku zastosowania we wstrzyknięciu, należy rozpuścić proszek wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji daptomycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cubicin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Cubicin
3. Jak przyjmować lek Cubicin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cubicin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cubicin i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Cubicin w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest daptomycyna. Daptomycyna jest lekiem przeciwbakteryjnym, który może zatrzymać namnażanie się określonych bakterii. Lek Cubicin jest stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) w leczeniu zakażeń skóry i tkanek podskórnych. Lek Cubicin jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi związanych z zakażeniem skóry.

Lek Cubicin jest również stosowany u dorosłych w leczeniu zakażeń tkanek wyściełających jamę serca od wewnątrz (w tym zastawek serca), wywołanych przez bakterię nazywaną *Staphylococcus aureus*. Lek Cubicin jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi wywołanych przez tę samą bakterię, która wywołuje zakażenia serca.

W zależności od typu zakażenia (zakażeń), w trakcie terapii lekiem Cubicin lekarz może przepisać również inne leki przeciwbakteryjne.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Cubicin

Kiedy nie stosować leku Cubicin

Jeśli pacjent ma uczulenie na daptomycynę lub wodorotlenek sodu, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o występowaniu uczulenia lub nadwrażliwości.

W przypadku, gdy pacjent podejrzewa, że może być uczulony na wymienione substancje powinien zwrócić się po poradę do lekarza lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania leku Cubicin należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki:

- Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości problemy z nerkami. Lekarz może być zmuszony do zmiany wielkości dawki leku Cubicin (patrz punkt 3 w tej ulotce).
- U pacjentów otrzymujących Cubicin mogą niekiedy wystąpić bóle lub wrażliwość mięśni, lub osłabienie mięśni (więcej informacji na ten temat w punkcie 4 w tej ulotce). W takim przypadku należy powiadomić lekarza. Lekarz zadba o wykonanie badania krwi i zdecyduje, czy można kontynuować stosowanie leku Cubicin. Wspomniane objawy zwykle ustępują w ciągu kilku dni

- po przerwaniu stosowania leku Cubicin.
- Jeśli po przyjęciu daptomycyny u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzeń jamy ustnej lub poważne problemy z nerkami.
- W wypadku dużej nadwagi. Stężenia leku Cubicin we krwi mogą być podwyższone w porównaniu ze stężeniami u osób o przeciętnej masie ciała i w takim przypadku, w razie wystąpienia działań niepożądanych, konieczna jest uważna obserwacja pacjenta.

Jeśli którykolwiek z wymienionych wyżej punktów dotyczy pacjenta, powinien on o tym powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku Cubicin.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregośkolwiek z następujących objawów:

- Ciężkie, ostre reakcje alergiczne zaobserwowano u pacjentów leczonych niemal wszystkimi lekami przeciwbakteryjnymi, w tym lekiem Cubicin. Objawy mogą obejmować świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, szyi i gardła, wysypkę i pokrzywkę lub gorączkę.
- Podczas stosowania leku Cubicin zgłaszano ciężkie zaburzenia skóry. Objawy występujące w tym przypadku mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Podczas stosowania leku Cubicin zgłaszano poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.
- Mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, utrata czucia lub trudności z poruszaniem. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy poinformować o nich lekarza, który podejmie decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu leczenia.
- Biegunka, szczególnie jeśli pojawi się w niej krew lub śluz, lub gdy biegunka stanie się ostra lub uporczywa.
- Wystąpienie lub nasilenie gorączki, kaszlu lub trudności w oddychaniu. Mogą to być objawy rzadkiego, ale poważnego zaburzenia czynności płuc zwanego eozynofilowym zapaleniem płuc. Lekarz zbada stan płuc i zdecyduje o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia lekiem Cubicin.

Lek Cubicin może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych, określające krzepliwość krwi. Wyniki badań laboratoryjnych mogą wskazywać na słabą krzepliwość w przypadku, gdy w rzeczywistości krzepliwość krwi jest prawidłowa. Ważne jest zatem, by lekarz wziął pod uwagę przyjmowanie przez pacjenta leku Cubicin. Należy poinformować lekarza o stosowaniu leku Cubicin.

Aby kontrolować stan mięśni lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia, jak również wielokrotnie w trakcie leczenia lekiem Cubicin.

Dzieci i młodzież

Leku Cubicin nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej jednego roku, ponieważ badania na zwierzętach wykazały, że w tej grupie wiekowej mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjentom w wieku powyżej 65 lat, jeśli nie stwierdzono u nich chorób nerek, można podawać taką samą dawkę, jak dawka zalecana dorosłym.

Lek Cubicin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest by poinformować lekarza o:

- Lekach zwanych statynami lub fibratami (zmniejszających poziom cholesterolu) lub cyklosporynie (leku stosowanym w transplantologii w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu

lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry). Stosowanie któregośkolwiek z tych (lub innych działających na mięśnie) leków w czasie leczenia lekiem Cubicin może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów mięśniowych. Lekarz zdecyduje, czy zaprzestać podawania leku Cubicin czy czasowo wstrzymać stosowanie innych leków.

- Lekach przeciwbólowych, zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub inhibitorach COX-2 (np. celekoksyb). Mogą one wpływać na działanie leku Cubicin na nerki.
- Doustnych lekach przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), zapobiegających krzepnięciu krwi. Być może lekarz będzie musiał kontrolować czas krzepnięcia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Zazwyczaj nie podaje się leku Cubicin kobietom w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią, ponieważ Cubicin może przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie są znane przypadki wpływu leku Cubicin na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn.

Lek Cubicin zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawać lek Cubicin

Lek Cubicin podawany jest zwykle przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dorośli (w wieku 18 lat i powyżej)

Dawka leku zależna jest od masy ciała i rodzaju leczonego zakażenia. Zazwyczaj stosowana dawka leku dla dorosłych wynosi 4 mg na kilogram (kg) masy ciała raz na dobę w zakażeniach skóry lub 6 mg na kilogram masy ciała raz na dobę w zakażeniu serca lub w zakażeniu krwi związanym z zakażeniem skóry lub serca. U dorosłych pacjentów lek podaje się bezpośrednio do krwiobiegu (dożylnie) w postaci 30 minutowej infuzji lub około 2-minutowego wstrzyknięcia. Taka sama dawka jest zalecana u osób w wieku powyżej 65 lat, jeśli nie stwierdzono u nich chorób nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, lek Cubicin może być podawany rzadziej, np. co drugi dzień. U pacjentów dializowanych, jeśli kolejna dawka leku Cubicin przypada na dzień dializy, Cubicin podaje się zazwyczaj po jej zakończeniu.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Dawka dla dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) będzie zależała od wieku pacjenta oraz rodzaju leczonego zakażenia. Dawka jest podawana bezpośrednio do krwiobiegu (dożylnie), w infuzji trwającej około 30-60 minut.

W zakażeniach skóry leczenie trwa zwykle od 1 do 2 tygodni. W zakażeniach krwi lub serca, jak również w zakażeniach skóry o czasie trwania leczenia zadecyduje lekarz.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania i przygotowania leku zamieszczono na końcu tej ulotki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane są opisane poniżej:

Ciężkie działania niepożądane z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Podczas stosowania leku Cubicin w kilku przypadkach zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości (ciężka reakcja alergiczna, w tym anafilaksja oraz obrzęk naczynioruchowy). Wystąpienie tej ciężkiej reakcji alergicznej wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu następujących objawów:
 - bólu lub ucisku w klatce piersiowej,
 - wysypki lub pokrzywki,
 - obrzęku gardła,
 - przyspieszonego lub osłabionego tętna,
 - świszczącego oddechu,
 - gorączki,
 - dreszczy lub drżenia,
 - uderzeń gorąca,
 - zawrotów głowy,
 - omdlenia,
 - metalicznego posmaku w ustach.
- Jeżeli wystąpią niewyjaśnione bóle, wrażliwość lub osłabienie mięśni, należy o tym natychmiast powiadomić lekarza. Objawy ze strony mięśni mogą być poważne. Może dojść do rozpadu komórek mięśniowych (tzw. rhabdomyolizy), co może prowadzić do uszkodzenia nerek.

Inne ciężkie działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Cubicin:

- Najczęściej w przypadku leczenia trwającego ponad 2 tygodnie odnotowano rzadkie, ale potencjalnie ciężkie zaburzenie czynności płuc, zwane eozynofilowym zapaleniem płuc. Jego objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, wystąpienie lub nasilenie się kaszlu lub wystąpienie lub nasilenie się gorączki.
- Ciężkie zaburzenia skóry. Objawy mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.

W przypadku wystąpienia tych objawów, należy natychmiast powiadomić o nich lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz przeprowadzi dodatkowe badania w celu postawienia diagnozy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane zostały opisane poniżej:

Działania niepożądane występujące często (mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100)

- zakażenia grzybicze, takie jak pleśniawki,
- zakażenie dróg moczowych,
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zawroty głowy, niepokój, trudności ze snem,
- ból głowy,
- gorączka, osłabienie (astenia),
- podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi,
- zaparcia, ból brzucha,
- biegunka, nudności lub wymioty,
- gazy,
- rozdęcie brzucha lub wzdęcie,
- wysypka skórna lub świąd,
- ból, swędzenie lub zaczerwienienie wokół miejsca wkłucia,
- ból rąk lub nóg,
- zwiększone stężenie enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu leku Cubicin zostały opisane poniżej:

Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- choroby krwi (np.: zwiększona liczba małych komórek krwi zwanych płytkami, co może zwiększać krzepliwość krwi, lub zwiększona liczba niektórych rodzajów białych krwinek),
- zmniejszony apetyt,
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, zaburzenia smaku,
- drżenie,
- zmiany rytmu serca, nagłe zaczerwienienie twarzy,
- niestrawność (dyspepsja), zapalenie języka,
- wysypka na skórze wywołująca swędzenie,
- ból, skurcze lub osłabienie mięśni, zapalenie mięśni, bóle stawów,
- problemy z nerkami,
- zapalenie lub podrażnienie pochwy,
- ogólne uczucie bólu lub osłabienie, zmęczenie (znużenie),
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, kreatyniny w osoczu, mioglobiny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wydłużony czas krzepnięcia krwi lub zaburzenia równowagi stężeń elektrolitów,
- swędzenie oczu.

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- zażółcenie skóry i oczu,
- wydłużony czas protrombinowy.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie jelita grubego związane z działaniem przeciwbakteryjnym, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego [ciężka lub uporczywa biegunka z krwią i (lub) śluzem, powiązana z bólem brzucha lub gorączką], łatwe pojawianie się siniaków, krwawienie z dziąseł lub krwawienie z nosa.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cubicin

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cubicin

- Substancją czynną leku jest daptomycyna. Jedna fiolka z proszkiem zawiera 350 mg daptomycyny.
- Pozostały składnik to wodorotlenek sodu.

Jak wygląda lek Cubicin i co zawiera opakowanie

Cubicin proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest dostępny w postaci żółtawego do jasnobrązowego krążka lub proszku w szklanych fiolkach. Przed podaniem leku proszek należy wymieszać z rozpuszczalnikiem tak, aby powstał płyn.

Cubicin jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Uwaga: przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Instrukcja użycia i postępowania

Fiolka 350 mg:

Dorosłym pacjentom daptomycyna może być podawana dożylnie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzyknięciu przez 2 minuty. W przeciwieństwie do dorosłych pacjentów dzieciom i młodzieży nie należy podawać daptomycyny w 2-minutowym wstrzyknięciu. Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać w infuzji trwającej 30 minut. Dzieciom w wieku poniżej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc. daptomycynę należy podawać przez 60 minut. Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozcieńczenia, który wyszczególniono poniżej.

Produkt leczniczy Cubicin podawany w infuzji dożylnej trwającej 30 lub 60 minut

Stężenie produktu leczniczego Cubicin w roztworze do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Rozpuszczanie liofilizowanego produktu trwa zazwyczaj 15 minut. Całkowicie zrekonstruowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Cubicin do infuzji dożylnej, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstytucji lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Rekonstytucja:

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Zrekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) (zwykle w 50 ml).

Rozcieńczanie:

1. Powoli usunąć odpowiednią ilość zrekonstruowanego roztworu (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy poprzez odwrócenie fiolki do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki żadaną ilość roztworu.
2. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, by uzyskać żadaną dawkę.

3. Przenieść żadaną ilość sporządzonej dawki do 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
4. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w infuzji dożylniej w ciągu 30 lub 60 minut.

Produkt leczniczy Cubicin jest fizycznie i chemicznie niezgodny z płynami zawierającymi glukozę. Następujące leki nie wykazują niezgodności po dodaniu do roztworu produktu leczniczego Cubicin: aztreonam, ceftazydim, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Łączny czas przechowywania (zrekonstruowanego roztworu w fiolce i rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godzin (jeśli przechowywany jest w lodówce).

Stabilność rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godziny jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

Produkt leczniczy Cubicin podawany w postaci 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego (tylko pacjenci dorośli)

Nie należy używać wody w celu odtworzenia produktu leczniczego Cubicin do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Cubicin należy rekonstruować wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml).

Stężenie roztworu do wstrzykiwań Cubicin wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 7 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Produkt liofilizowany rozpuszcza się przez około 15 minut. Całkowicie rozpuszczony produkt leczniczy jest przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Cubicin do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 7 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrażowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, by uzyskać żadaną dawkę.
9. Zrekonstruowany roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty.

Chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstruowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin podczas przechowywania w lodówce (2°C – 8°C).

Jednakże, z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, to za czas przechowywania odpowiada użytkownik, zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

Produktu leczniczego Cubicin nie wolno mieszać z innymi lekami, poza wymienionymi powyżej.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Cubicin są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji daptomycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cubicin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Cubicin
3. Jak przyjmować lek Cubicin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cubicin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cubicin i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Cubicin w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest daptomycyna. Daptomycyna jest lekiem przeciwbakteryjnym, który może zatrzymać namnażanie się określonych bakterii. Lek Cubicin jest stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) w leczeniu zakażeń skóry i tkanek podskórnych. Lek Cubicin jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi związanych z zakażeniem skóry.

Lek Cubicin jest również stosowany u dorosłych w leczeniu zakażeń tkanek wyściełających jamę serca od wewnątrz (w tym zastawek serca), wywołanych przez bakterię nazywaną *Staphylococcus aureus*. Lek Cubicin jest również stosowany w leczeniu zakażeń krwi wywołanych przez tę samą bakterię, która wywołuje zakażenia serca.

W zależności od typu zakażenia (zakażeń), w trakcie terapii lekiem Cubicin lekarz może przepisać również inne leki przeciwbakteryjne.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Cubicin

Kiedy nie stosować leku Cubicin

Jeśli pacjent ma uczulenie na daptomycynę lub wodorotlenek sodu, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o występowaniu uczulenia lub nadwrażliwości.

W przypadku, gdy pacjent podejrzewa, że może być uczulony na wymienione substancje powinien zwrócić się po poradę do lekarza lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania leku Cubicin należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki:

- Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości problemy z nerkami. Lekarz może być zmuszony do zmiany wielkości dawki leku Cubicin (patrz punkt 3 w tej ulotce).
- U pacjentów otrzymujących Cubicin mogą niekiedy wystąpić bóle lub wrażliwość mięśni, lub osłabienie mięśni (więcej informacji na ten temat w punkcie 4 w tej ulotce). W takim przypadku należy powiadomić lekarza. Lekarz zadba o wykonanie badania krwi i zdecyduje, czy można kontynuować stosowanie leku Cubicin. Wspomniane objawy zwykle ustępują w ciągu kilku dni

- po przerwaniu stosowania leku Cubicin.
- Jeśli po przyjęciu daptomycyny u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzeń jamy ustnej lub poważne problemy z nerkami.
- W wypadku dużej nadwagi. Stężenia leku Cubicin we krwi mogą być podwyższone w porównaniu ze stężeniami u osób o przeciętnej masie ciała i w takim przypadku, w razie wystąpienia działań niepożądanych, konieczna jest uważna obserwacja pacjenta.

Jeśli którykolwiek z wymienionych wyżej punktów dotyczy pacjenta, powinien on o tym powiedzieć lekarzowi lub pielęgniарce przed rozpoczęciem stosowania leku Cubicin.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregośkolwiek z następujących objawów:

- Ciężkie, ostre reakcje alergiczne zaobserwowano u pacjentów leczonych niemal wszystkimi lekami przeciwbakteryjnymi, w tym lekiem Cubicin. Objawy mogą obejmować świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, szyi i gardła, wysypkę i pokrzywkę lub gorączkę.
- Podczas stosowania leku Cubicin zgłaszano ciężkie zaburzenia skóry. Objawy występujące w tym przypadku mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Podczas stosowania leku Cubicin zgłaszano poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.
- Mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, utrata czucia lub trudności z poruszaniem. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy poinformować o nich lekarza, który podejmie decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu leczenia.
- Biegunka, szczególnie jeśli pojawi się w niej krew lub śluz, lub gdy biegunka stanie się ostra lub uporczywa.
- Wystąpienie lub nasilenie gorączki, kaszlu lub trudności w oddychaniu. Mogą to być objawy rzadkiego, ale poważnego zaburzenia czynności płuc zwanego eozynofilowym zapaleniem płuc. Lekarz zbada stan płuc i zdecyduje o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia lekiem Cubicin.

Lek Cubicin może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych, określające krzepliwość krwi. Wyniki badań laboratoryjnych mogą wskazywać na słabą krzepliwość w przypadku, gdy w rzeczywistości krzepliwość krwi jest prawidłowa. Ważne jest zatem, by lekarz wziął pod uwagę przyjmowanie przez pacjenta leku Cubicin. Należy poinformować lekarza o stosowaniu leku Cubicin.

Aby kontrolować stan mięśni lekarz może zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia, jak również wielokrotnie w trakcie leczenia lekiem Cubicin.

Dzieci i młodzież

Leku Cubicin nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej jednego roku, ponieważ badania na zwierzętach wykazały, że w tej grupie wiekowej mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjentom w wieku powyżej 65 lat, jeśli nie stwierdzono u nich chorób nerek, można podawać taką samą dawkę, jak dawka zalecana dorosłym.

Lek Cubicin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniарce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest by poinformować lekarza o:

- Lekach zwanych statynami lub fibratami (zmniejszających poziom cholesterolu) lub cyklosporynie (leku stosowanym w transplantologii w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepu

lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry). Stosowanie któregośkolwiek z tych (lub innych działających na mięśnie) leków w czasie leczenia lekiem Cubicin może zwiększać ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów mięśniowych. Lekarz zdecyduje, czy zaprzestać podawania leku Cubicin czy czasowo wstrzymać stosowanie innych leków.

- Lekach przeciwbólowych, zwanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub inhibitorach COX-2 (np. celekoksyb). Mogą one wpływać na działanie leku Cubicin na nerki.
- Doustnych lekach przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), zapobiegających krzepnięciu krwi. Być może lekarz będzie musiał kontrolować czas krzepnięcia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Zazwyczaj nie podaje się leku Cubicin kobietom w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią, ponieważ Cubicin może przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie są znane przypadki wpływu leku Cubicin na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Lek Cubicin zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawać lek Cubicin

Lek Cubicin podawany jest zwykle przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dorośli (w wieku 18 lat i powyżej)

Dawka leku zależna jest od masy ciała i rodzaju leczonego zakażenia. Zazwyczaj stosowana dawka leku dla dorosłych wynosi 4 mg na kilogram (kg) masy ciała raz na dobę w zakażeniach skóry lub 6 mg na kilogram masy ciała raz na dobę w zakażeniu serca lub w zakażeniu krwi związanym z zakażeniem skóry lub serca. U dorosłych pacjentów lek podaje się bezpośrednio do krwiobiegu (dożylnie) w postaci 30 minutowej infuzji lub około 2-minutowego wstrzyknięcia. Taka sama dawka jest zalecana u osób w wieku powyżej 65 lat, jeśli nie stwierdzono u nich chorób nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, lek Cubicin może być podawany rzadziej, np. co drugi dzień. U pacjentów dializowanych, jeśli kolejna dawka leku Cubicin przypada na dzień dializy, Cubicin podaje się zazwyczaj po jej zakończeniu.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)

Dawka dla dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) będzie zależała od wieku pacjenta oraz rodzaju leczonego zakażenia. Dawka jest podawana bezpośrednio do krwiobiegu (dożylnie), w infuzji trwającej około 30-60 minut.

W zakażeniach skóry leczenie trwa zwykle od 1 do 2 tygodni. W zakażeniach krwi lub serca, jak również w zakażeniach skóry o czasie trwania leczenia zdecyduje lekarz.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania i przygotowania leku zamieszczono na końcu tej ulotki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane są opisane poniżej:

Ciężkie działania niepożądane z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Podczas stosowania leku Cubicin w kilku przypadkach zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości (ciężka reakcja alergiczna, w tym anafilaksja oraz obrzęk naczynioruchowy). Wystąpienie tej ciężkiej reakcji alergicznej wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu następujących objawów:
 - bólu lub ucisku w klatce piersiowej,
 - wysypki lub pokrzywki,
 - obrzęku gardła,
 - przyspieszonego lub osłabionego tętna,
 - świszczącego oddechu,
 - gorączki,
 - dreszczy lub drżenia,
 - uderzeń gorąca,
 - zawrotów głowy,
 - omdlenia,
 - metalicznego posmaku w ustach.
- Jeżeli wystąpią niewyjaśnione bóle, wrażliwość lub osłabienie mięśni, należy o tym natychmiast powiadomić lekarza. Objawy ze strony mięśni mogą być poważne. Może dojść do rozpadu komórek mięśniowych (tzw. rabdomiolizy), co może prowadzić do uszkodzenia nerek.

Inne ciężkie działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Cubicin:

- Najczęściej w przypadku leczenia trwającego ponad 2 tygodnie odnotowano rzadkie, ale potencjalnie ciężkie zaburzenie czynności płuc, zwane eozynofilowym zapaleniem płuc. Jego objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, wystąpienie lub nasilenie się kaszlu lub wystąpienie lub nasilenie się gorączki.
- Ciężkie zaburzenia skóry. Objawy mogą obejmować:
 - wystąpienie lub nasilenie się gorączki,
 - czerwone wypukłe lub wypełnione płynem krosty na skórze, które mogą zaczynać się pod pachami lub na klatce piersiowej lub w pachwinach i które mogą rozprzestrzeniać się na dużej części ciała,
 - pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na narządach płciowych.
- Poważne problemy z nerkami. Objawy mogą obejmować gorączkę i wysypkę.

W przypadku wystąpienia tych objawów, należy natychmiast powiadomić o nich lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz przeprowadzi dodatkowe badania w celu postawienia diagnozy.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane zostały opisane poniżej:

Działania niepożądane występujące często (mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100)

- zakażenia grzybicze, takie jak pleśniawki,
- zakażenie dróg moczowych,
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zawroty głowy, niepokój, trudności ze snem,
- ból głowy,
- gorączka, osłabienie (astenia),
- podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi,
- zaparcia, ból brzucha,
- biegunka, nudności lub wymioty,
- gazy,
- rozdęcie brzucha lub wzdęcie,
- wysypka skórna lub świąd,
- ból, swędzenie lub zaczerwienienie wokół miejsca wkłucia,
- ból rąk lub nóg,
- zwiększone stężenie enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu leku Cubicin zostały opisane poniżej:

Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- choroby krwi (np.: zwiększona liczba małych komórek krwi zwanych płytkami, co może zwiększać krzepliwość krwi, lub zwiększona liczba niektórych rodzajów białych krwinek),
- zmniejszony apetyt,
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp, zaburzenia smaku,
- drżenie,
- zmiany rytmu serca, nagłe zaczerwienienie twarzy,
- niestrawność (dyspepsja), zapalenie języka,
- wysypka na skórze wywołująca swędzenie,
- ból, skurcze lub osłabienie mięśni, zapalenie mięśni, bóle stawów,
- problemy z nerkami,
- zapalenie lub podrażnienie pochwy,
- ogólne uczucie bólu lub osłabienie, zmęczenie (znużenie),
- zwiększenie stężenia cukru we krwi, kreatyniny w osoczu, mioglobiny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wydłużony czas krzepnięcia krwi lub zaburzenia równowagi stężeń elektrolitów,
- swędzenie oczu.

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)

- zażółcenie skóry i oczu,
- wydłużony czas protrombinowy.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie jelita grubego związane z działaniem przeciwbakteryjnym, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego [ciężka lub uporczywa biegunka z krwią i (lub) śluzem, powiązana z bólem brzucha lub gorączką], łatwe pojawianie się siniaków, krwawienie z dziąseł lub krwawienie z nosa.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cubicin

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cubicin

- Substancją czynną leku jest daptomycyna. Jedna fiolka z proszkiem zawiera 500 mg daptomycyny.
- Pozostały składnik to wodorotlenek sodu.

Jak wygląda lek Cubicin i co zawiera opakowanie

Cubicin proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji jest dostępny w postaci żółtawego do jasnobrażowego krążka lub proszku w szklanych fiolkach. Przed podaniem leku proszek należy wymieszać z rozpuszczalnikiem tak, aby powstał płyn.

Cubicin jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Uwaga: przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Instrukcja użycia i postępowania

Fiolka 500 mg:

Dorosłym pacjentom daptomycyna może być podawana dożylnie w infuzji przez 30 minut lub we wstrzyknięciu przez 2 minuty. W przeciwieństwie do dorosłych pacjentów dzieciom i młodzieży nie należy podawać daptomycyny w 2-minutowym wstrzyknięciu. Dzieciom i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat daptomycynę należy podawać w infuzji trwającej 30 minut. Dzieciom w wieku poniżej 7 lat otrzymującym dawkę 9-12 mg/kg mc. daptomycynę należy podawać przez 60 minut. Przygotowanie roztworu do infuzji wymaga dodatkowego etapu rozcieńczenia, który wyszczególniono poniżej.

Produkt leczniczy Cubicin podawany w infuzji dożylnej trwającej 30 lub 60 minut

Stężenie produktu leczniczego Cubicin w roztworze do infuzji wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstytucję liofilizowanego produktu w 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Rozpuszczanie liofilizowanego produktu trwa zazwyczaj 15 minut. Całkowicie zrekonstruowany produkt jest klarowny i może zawierać kilka drobnych pęcherzyków powietrza lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Cubicin do infuzji dożylnej, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji lub rozcieńczania liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

Rekonstrukcja:

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłę na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt leczniczy jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrązowej.
5. Zrekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) (zwykle w 50 ml).

Rozcieńczanie:

1. Powoli usunąć odpowiednią ilość zrekonstruowanego roztworu (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą nowej sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy poprzez odwrócenie fiolki do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki żadaną ilość roztworu.
2. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, by uzyskać żadaną

- dawkę.
3. Przenieść żadaną ilość sporządzonej dawki do 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
 4. Zrekonstruowany i rozcieńczony roztwór można następnie podać w infuzji dożylniej w ciągu 30 lub 60 minut.

Produkt leczniczy Cubicin jest fizycznie i chemicznie niezgodny z płynami zawierającymi glukozę. Następujące leki nie wykazują niezgodności po dodaniu do roztworu produktu leczniczego Cubicin: aztreonam, ceftazydym, ceftriakson, gentamycyna, flukonazol, lewofloksacyna, dopamina, heparyna i lidokaina.

Łączny czas przechowywania (zrekonstruowanego roztworu w fiolce i rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym) nie może przekroczyć 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godzin (jeśli przechowywany jest w lodówce).

Stabilność rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w temperaturze 25°C lub 24 godziny jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

Produkt leczniczy Cubicin podawany w postaci 2-minutowego wstrzyknięcia dożylnego (tylko pacjenci dorośli)

Nie należy używać wody w celu odtworzenia produktu leczniczego Cubicin do wstrzykiwań dożylnych. Produkt leczniczy Cubicin należy rekonstruować wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml).

Stężenie roztworu do wstrzykiwań Cubicin wynoszące 50 mg/ml osiąga się przez rekonstrukcję produktu liofilizowanego w 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań.

Produkt liofilizowany rozpuszcza się przez około 15 minut. Całkowicie rozpuszczony produkt leczniczy jest przezroczysty i może zawierać kilka małych pęcherzyków lub pianę przy brzegu fiolki.

Aby przygotować produkt leczniczy Cubicin do wstrzykiwań dożylnych, należy postępować według poniższej instrukcji.

Podczas rekonstrukcji liofilizowanego produktu leczniczego Cubicin należy przez cały czas przestrzegać zasad jałowości.

1. Należy zerwać polipropylenowe zabezpieczenie fiolki aby odsłonić środkowe pole gumowego korka. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem lub innym roztworem antyseptycznym i pozostawić do wyschnięcia. Po oczyszczeniu nie dotykać gumowego korka oraz nie dopuścić do zetknięcia korka z jakąkolwiek inną powierzchnią. Nabrać do strzykawki za pomocą jałowej igły 21 G lub o mniejszej średnicy, lub bezigłowego urządzenia 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) – soli fizjologicznej do wstrzykiwań, następnie powoli przebić igłą środek gumowego korka i wstrzyknąć zawartość strzykawki kierując igłą na ściankę fiolki.
2. Następnie delikatnie obracać fiolkę aby całkowicie zwilżyć liofilizat i pozostawić na 10 minut.
3. Na koniec fiolkę należy delikatnie obracać lub wstrząsać obrotowo przez kilka minut aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Należy unikać energicznego wstrząsania, aby zapobiec spienieniu się roztworu.
4. Sporządzony roztwór należy dokładnie obejrzeć przed użyciem w celu upewnienia się, że produkt jest całkowicie rozpuszczony i nie zawiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Cubicin ma barwę od jasnożółtej do jasnobrażowej.
5. Powoli usunąć zrekonstruowany roztwór (50 mg daptomycyny/ml) z fiolki za pomocą sterylnej igły 21 G lub o mniejszej średnicy.
6. Odwrócić fiolkę do góry dnem tak, by roztwór spłynął w kierunku korka. Używając nowej strzykawki, wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem, umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca tak, by pobrać z odwróconej fiolki cały roztwór.
7. Zmienić igłę na nową, przeznaczoną do wstrzykiwań dożylnych.
8. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu tak, by uzyskać żadaną dawkę.

9. Zrekonstruowany roztwór należy wstrzykiwać do żyły wolno przez 2 minuty.

Chemiczna i fizyczna trwałość zrekonstruowanego roztworu leku w fiolce wynosi 12 godzin w 25°C lub do 48 godzin podczas przechowywania w lodówce (2°C – 8°C).

Jednakże, z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do użycia produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, to za czas przechowywania odpowiada użytkownik, zwykle czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczanie odbywało się w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

Produktu leczniczego Cubicin nie wolno mieszać z innymi lekami, poza wymienionymi powyżej.

Fiolki zawierające produkt leczniczy Cubicin są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć.