

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Ena viala vsebuje 350 mg daptomicina.

En ml po rekonstituciji s 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) vsebuje 50 mg daptomicina.

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Ena viala vsebuje 500 mg daptomicina.

En ml po rekonstituciji z 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) vsebuje 50 mg daptomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

liofilizirana pogača ali prašek blede rumene do svetlo rjave barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cubicin je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv (cSSTI - *complicated skin and soft-tissue infections*);
- pri odraslih bolnikih z desnostranskim infekcijskim endokarditisom (RIE - *right-sided infective endocarditis*) zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*. Pri odločitvi o uporabi daptomicina je priporočljivo upoštevati občutljivost organizma za antibakterijsko zdravljenje. Odločitev naj temelji na presoji strokovnjaka. Glejte poglavji 4.4 in 5.1;
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* (SAB). Pri odraslih mora biti uporaba pri bakteriemiji povezana z desnostranskim infekcijskim endokarditisom ali zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv, pri pediatričnih bolnikih pa mora biti uporaba pri bakteriemiji povezana z zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv.

Daptomicin deluje samo proti grampozitivnim bakterijam (glejte poglavje 5.1). Pri mešanih okužbah, kjer obstaja sum na prisotnost gramnegativnih in/ali določenih tipov anaerobnih bakterij, je treba zdravilo Cubicin dajati skupaj z enim ali več ustreznimi protimikrobnimi zdravili.

Pri zdravljenju je treba upoštevati predpisane smernice glede ustrezne uporabe protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

V kliničnih študijah so bolnikom dajali infuzijo daptomicina vsaj 30 minut. Kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki bi prejeli daptomicin v obliki injekcije v trajanju 2 minut, ni. Ta način vnosa zdravila so proučevali samo pri zdravih osebah, vendar v primerjavi z enakimi odmerki, danimi v obliki 30-minutne intravenske infuzije, ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih in varnostnih

lastnostih daptomicina (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Odmerjanje

Odrasli

- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv brez sočasne SAB: Zdravilo Cubicin je treba dajati v odmerku 4 mg/kg vsakih 24 ur, od 7 do 14 dni oziroma dokler okužba ni odpravljena (glejte poglavje 5.1).
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv s sočasno SAB: Zdravilo Cubicin je treba dajati v odmerku 6 mg/kg vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Glede na oceno zapletov pri posameznem bolniku je trajanje zdravljenja lahko daljše kot 14 dni.
- Dokazan desnostranski infekcijski endokarditis zaradi SAB ali sum nanj: Zdravilo Cubicin je treba dajati v odmerku 6 mg/kg vsakih 24 ur. Za prilagajanje odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic glejte spodaj. Trajanje zdravljenja naj bo v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami.

Zdravilo Cubicin je treba aplicirati intravensko v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6). Zdravila Cubicin se ne sme odmerjati več kot enkrat na dan.

Vrednost kreatin-fosfokinaze (CPK) je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih presledkih med zdravljenjem (vsaj enkrat na teden) (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Daptomicin se izloča primarno skozi ledvice.

Zaradi majhnega obsega kliničnih izkušenj se sme zdravilo Cubicin pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic katere koli stopnje (z očistkom kreatinina < 80 ml/min) uporabljati samo v primeru, da pričakovane klinične koristi presegajo tveganja (glejte spodnjo preglednico in opombe). Pri vseh bolnikih z okvaro ledvic katere koli stopnje je treba natančno spremljati odziv na zdravljenje, delovanje ledvic in koncentracijo kreatin-fosfokinaze (CPK - *creatine phosphokinase*) (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Režim odmerjanja zdravila Cubicin pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni bil določen.

Prilagajanje odmerkov pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic glede na indikacijo in očistek kreatinina

Indikacija za uporabo	Očistek kreatinina	Priporočeno odmerjanje	Opombe
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) brez SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg enkrat dnevno	glejte poglavje 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)
Desnostranski infekcijski endokarditis ali zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) s sočasno SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg enkrat dnevno	glejte poglavje 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg vsakih 48 ur	(1, 2)

cSSTI = zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, SAB = bakteriemija z bakterijo *S. aureus*

(1) Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov med odmerki nista bili ovrednoteni v kontroliranih kliničnih preskušanjih in priporočila temeljijo na farmakokinetičnih študijah in rezultatih modeliranja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

(2) Za odrasle bolnike na hemodializi (HD) ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) je priporočeno enako prilagajanje odmerka, ki temelji na farmakokinetičnih podatkih prostovoljcev, vključno z rezultati farmakokinetičnega modeliranja. Če je le mogoče, je treba zdravilo Cubicin dati na dializne dni po dokončani dializi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) prilagajanje odmerka zdravila Cubicin ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) podatkov ni na voljo. Zaradi tega je potrebna velika previdnost, če se zdravilo Cubicin daje tem bolnikom.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih, razen pri tistih s hudo okvaro ledvic, je treba uporabljati priporočene odmerke (glejte zgoraj in poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (stari od 1 do 17 let)

Spodaj so navedeni priporočeni režimi odmerjanja za pediatrične bolnike glede na starost in indikacijo.

Starostna skupina	Indikacija			
	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) brez SAB		Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) s SAB	
	Režim odmerjanja	Trajanje zdravljenja	Režim odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Od 12 do 17 let	5 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	Do 14 dni	7 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	(1)
Od 7 do 11 let	7 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut		9 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 30 minut	
Od 2 do 6 let	9 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut		12 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut	
1 do < 2 leti	10 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut		12 mg/kg vsakih 24 ur v infuziji, ki traja 60 minut	

cSSTI = zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, SAB = bakteriemija z bakterijo *S. aureus*

(1) Minimalno trajanje zdravljenja z zdravilom Cubicin pri pediatričnih bolnikih mora biti v skladu z ocenjenim tveganjem za zaplete pri posameznem bolniku. Glede na oceno zapletov pri posameznem bolniku je trajanje zdravljenja lahko daljše kot 14 dni. V pediatrični SAB študiji je bilo srednje trajanje zdravljenja z zdravilom Cubicin *i.v.* 12 dni, v razponu od 1 do 44 dni. Trajanje zdravljenja naj bo v skladu z veljavnimi strokovnimi smernicami.

Zdravilo Cubicin se daje v obliki intravenske infuzije v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6). Zdravila Cubicin se ne sme odmerjati več kot enkrat na dan.

Vrednost kreatin-fosfokinaze (CPK) je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih med zdravljenjem (vsaj enkrat tedensko) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki, ki so stari manj kot eno leto, zdravila Cubicin ne smejo prejemati zaradi tveganja, da pride do učinkov na mišični, nevromuskularni in/ali živčni (bodisi periferni ali centralni) sistem,

kar so opažali pri novorojenih psih (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Pri odraslih se zdravilo Cubicin daje v obliki intravenske infuzije (glejte poglavje 6.6) s časom infundiranja 30 minut ali v obliki intravenske injekcije (glejte poglavje 6.6) s časom injiciranja 2 minuti.

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 7 do 17 let) se zdravilo Cubicin daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 30 minut (glejte poglavje 6.6). Pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 6 let) se zdravilo Cubicin daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 60 minut (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Cubicin odkrije drugo žarišče okužbe, ki ni zapletena okužba kože in mehkih tkiv ali desnostranski infekcijski endokarditis, je treba razmisliti o uvedbi drugega antibakterijskega zdravljenja, ki je dokazano učinkovito pri tej specifični prisotni okužbi oziroma več prisotnih okužbah.

Anafilaktične/preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zdravila Cubicin so poročali o anafilaktičnih/preobčutljivostnih reakcijah. Če pride do alergijske reakcije na zdravilo Cubicin, je treba prekiniti uporabo zdravila in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pljučnica

V kliničnih študijah je bilo nazorno prikazano, da zdravilo Cubicin za zdravljenje pljučnice ni učinkovito. Zato zdravilo Cubicin za zdravljenje pljučnice ni indicirano.

Desnostranski infekcijski endokarditis zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*

Klinični podatki o uporabi zdravila Cubicin za zdravljenje desnostranskega infekcijskega endokarditisa zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* so omejeni na 19 odraslih bolnikov (glejte odstavek pod naslovom "Klinična učinkovitost pri odraslih" v poglavju 5.1). Varnost in učinkovitost zdravila Cubicin pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti z desnostranskim infekcijskim endokarditisom zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* nista bili dokazani.

Pri bolnikih z okužbo umetne zaklopke ali z levostranskim infekcijskim endokarditisom zaradi bakterije *Staphylococcus aureus* učinkovitosti zdravila Cubicin niso dokazali.

Globoke okužbe

Bolnike z globokimi okužbami je treba nemudoma ustrezno kirurško oskrbeti (npr. kirurško odstraniti nekrotično tkivo, odstraniti protetične pripomočke ali operativno zamenjati zaklopke).

Enterokokne okužbe

Za sklepanje o morebitni klinični učinkovitosti zdravila Cubicin pri zdravljenju okužb z enterokoki, vključno z bakterijama *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium*, ni dovolj dokazov. Poleg tega niso določili shem odmerjanja daptomicina, ki bi lahko bile primerne za zdravljenje enterokoknih okužb z bakterijami ali brez nje. Pri okužbah z enterokoki, ki jih je večinoma spremljala bakterijemija, so poročali o neuspehu zdravljenja z daptomicinom. V nekaterih primerih je bil neuspeh zdravljenja povezan z določenimi mikroorganizmi, ki so postali manj občutljivi za daptomicin ali so bili rezistentni nanj (glejte poglavje 5.1).

Neobčutljivi mikroorganizmi

Uporaba protibakterijskih zdravil lahko pospeši prekomerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Če do superinfekcije pride med terapijo, je treba ustrezno ukrepati.

Diareja, ki jo povzroča bakterija *Clostridioides difficile*

Pri uporabi zdravila Cubicin so poročali o diareji, ki jo povzroča bakterija *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea - CDAD) (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na tovrstno diarejo ali je njena diagnoza potrjena, je v skladu s klinično indikacijo morda treba prekiniti uporabo zdravila Cubicin in uvesti ustrezno zdravljenje.

Vpliv zdravila na rezultate laboratorijskih testov

Pri uporabi določenih rekombinantnih tromboplastinskih reagentov za določanje protrombinskega časa so opazili lažno podaljšanje protrombinskega časa (PT - *prothrombin time*) in zvišanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR - *international normalized ratio*) (glejte poglavje 4.5).

Kreatin-fosfokinaza in miopatija

Med zdravljenjem z zdravilom Cubicin so poročali o zvišanju vrednosti kreatin-fosfokinaze v plazmi (CPK; MM izoencim), povezane z bolečinami v mišicah in/ali s slabotnostjo in o primerih miozitisa, mioglobinemije in rhabdomiolize (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.3). V kliničnih študijah je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cubicin, prišlo do pojava izrazitega zvišanja ravni CPK v plazmi na > 5x zgornjo mejo normale (ZMN) brez simptomov v mišicah bolj pogosto (1,9 %) kot pri tistih bolnikih, ki so prejeli primerjalna zdravila (0,5 %). Zaradi tega je priporočljivo sledeče:

- Vrednost CPK v plazmi je treba pri vseh bolnikih izmeriti pred začetkom zdravljenja kot izhodiščno vrednost in nato meritve izvajati med zdravljenjem v rednih intervalih (vsaj enkrat tedensko).
- Pri bolnikih z večjim tveganjem za nastanek miopatij je treba CPK meriti pogosteje (na primer vsake 2 do 3 dni, vsaj v prvih dveh tednih zdravljenja). V to skupino sodijo na primer bolniki s kakršno koli stopnjo okvare ledvic (z očistkom kreatinina < 80 ml/min; glejte poglavje 4.2), vključno s tistimi na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) in z bolniki, ki jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da so povezana z nastankom miopatij (npr. zaviralci HMG-CoA reduktaze, fibrati in ciklosporin).
- Ne moremo izključiti možnosti, da pri tistih bolnikih, ki imajo izhodiščno vrednost CPK več kot 5-krat višjo od zgornje meje normale, obstaja večje tveganje za dodatno zvišanje med zdravljenjem z daptomicinom. To je treba upoštevati ob uvedbi zdravljenja z daptomicinom in v primeru uporabe daptomicina te bolnike spremljati pogosteje kot enkrat tedensko.
- Zdravila Cubicin ne smemo dajati bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, povezana z nastankom miopatij, razen če menimo, da je korist za bolnika večja od tveganja.
- Bolnike je treba med zdravljenjem redno pregledovati, da opazimo kakršne koli znake ali simptome, ki bi lahko predstavljali miopatijo.
- Pri vsakem bolniku, pri katerem se razvijejo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost, oslabelost ali krči mišic, je treba raven CPK kontrolirati vsak drugi dan. Z uporabo zdravila Cubicin je treba v prisotnosti nepojasnjenih simptomov v mišicah prenehati, če raven CPK preseže 5-kratnik zgornje meje normale.

Periferna nevropatija

Bolnike, pri katerih se med terapijo z zdravilom Cubicin pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko predstavljali periferno nevropatijo, je potrebno pregledati in premisliti o prekinitvi uporabe daptomicina (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Pediatrična populacija

Pediatričnim bolnikom, ki so stari manj kot eno leto, se ne sme dajati zdravila Cubicin zaradi nevarnosti, da pride do učinkov na mišični, živčnomišični in/ali živčni sistem (periferni in/ali centralni), ki so jih opazili pri novoscotelih pasjih mladičih (glejte poglavje 5.3).

Eozinofilna pljučnica

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Cubicin, so poročali o eozinofilni pljučnici (glejte poglavje 4.8). V večini primerov, o katerih so poročali in so bili povezani z zdravilom Cubicin, je pri bolnikih prišlo do zvišane telesne temperature, dispneje s hipoksično respiratorno insuficienco in do difuznih pljučnih infiltratov ali organizirajoče pljučnice. V večini primerov je do znakov prišlo po več kot 2 tednih jemanja zdravila Cubicin, stanje pa se je izboljšalo po prekinitvi jemanja zdravila Cubicin in uvedbi steroidov. Poročali so o ponovitvi eozinofilne pljučnice po ponovni uvedbi zdravila Cubicin. Bolnike, pri katerih v času jemanja zdravila Cubicin pride do navedenih znakov in simptomov, je treba takoj preiskati in jim, če je treba, izvesti bronhoalveolarno lavažo, da bi lahko izključili druge vzroke bolezni (na primer bakterijsko okužbo, glivno okužbo, parazite ali druga zdravila). Zdravilo Cubicin je treba takoj ukiniti in uvesti zdravljenje s sistemskimi steroidi, če je to za bolnika primerno.

Hudi neželeni učinki na koži

V povezavi z daptomicinom so poročali o hudih neželenih učinkih na koži (*Severe cutaneous adverse reactions* - SCARs), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS) in vezikulobuloznimi izpuščaji s prizadetostjo sluznic ali brez (Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN)), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Cubicin takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja. Če se je pri bolniku zaradi uporabe daptomicina pojavil hud neželeni učinek na koži, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z daptomicinom.

Tubulointersticijski nefritis

V obdobju trženja daptomicina so poročali o tubulointersticijskem nefritisu (*Tubulointerstitial nephritis* - TIN). Bolnike, pri katerih se v času zdravljenja z zdravilom Cubicin pojavijo zvišana telesna temperatura, izpuščaj, eozinofilija in/ali pojav ali poslabšanje okvare ledvic, mora pregledati in oceniti zdravnik. Če obstaja sum na TIN, je treba zdravilo Cubicin takoj ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Okvara ledvic

Poročali so o pojavu okvare ledvic med zdravljenjem z zdravilom Cubicin. Huda okvara ledvic lahko sama po sebi povzroči povišanje ravni daptomicina, kar lahko poveča tveganje za nastanek miopatije (glejte zgoraj).

Prilagajanje intervala odmerjanja zdravila Cubicin je potrebno pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnost in učinkovitost prilagajanja intervalov odmerjanja nista bili ovrednoteni v kontroliranih kliničnih študijah, priporočila temeljijo predvsem na podatkih farmakokinetičnih modelov. Zdravilo Cubicin se lahko daje takim bolnikom le, če pričakujemo, da bo klinična korist večja od možnega tveganja.

Pri dajanju zdravila Cubicin bolnikom, ki so že imeli določeno stopnjo okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) pred začetkom terapije z zdravilom Cubicin, je potrebna previdnost. Priporočeno je redno kontroliranje ledvične funkcije (glejte poglavje 5.2).

Poleg tega se pri sočasnem dajanju potencialno nefrotoksičnih sredstev svetuje redno kontroliranje ledvične funkcije, ne glede na bolnikovo obstoječo ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.5).

Režim odmerjanja zdravila Cubicin pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni bil določen.

Prekomerna telesna masa

Pri bolnikih z izrazito zvečano telesno maso z indeksom telesne mase (BMI) > 40 kg/m² in z očistkom kreatinina > 70 ml/min je bila v primerjavi s kontrolnimi bolniki z normalno telesno maso AUC_{0-∞} daptomicina znatno večja (v povprečju za 42 % večja). Na voljo je le malo informacij o varnosti in učinkovitosti daptomicina pri bolnikih z izrazito zvečano telesno maso, zato priporočamo previdnost.

Vendar pa trenutno ni nikakršnih dokazov, da je potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Daptomicin je metaboliziran, ki je odvisen od citokroma P450 (CYP450), le malo, če sploh, podvržen. Le malo verjetno je, da bi daptomicin zaviral ali induciralo metabolizem tistih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo sistema P450.

Študije medsebojnega delovanja z zdravilom Cubicin so izvajali z aztreonamom, s tobramicinom, z varfarinom in s probenecidom. Daptomicin ni vplival na farmakokinetične lastnosti varfarina in probenecida, navedeni zdravili pa nista vplivali na farmakokinetične lastnosti daptomicina. Aztreonam ni bistveno vplival na farmakokinetične lastnosti daptomicina.

Pri sočasnem odmerjanju tobramicina z zdravilom Cubicin s 30-minutno intravensko infuzijo v odmerku 2 mg/kg so opazili manjše spremembe farmakokinetičnih lastnosti obeh zdravil, vendar spremembe niso bile statistično značilne. Medsebojno delovanje tobramicina in daptomicina pri odobrenem odmerjanju zdravila Cubicin ni poznano. Pri sočasni uporabi zdravila Cubicin s tobramicinom je potrebna previdnost.

Izkušnje s sočasno uporabo zdravila Cubicin in varfarina je malo. Študij z zdravilom Cubicin in drugimi antikoagulantmi razen varfarina niso izvajali. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cubicin in varfarin, je treba prvih nekaj dni po uvedbi zdravila Cubicin spremljati njihovo antikoagulantno aktivnost.

O sočasni uporabi daptomicina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo (na primer z zaviralci HMG-CoA reduktaze), je na voljo le malo izkušenj. Vendar pa je pri odraslih bolnikih, ki so jemali ta zdravila sočasno z zdravilom Cubicin, v nekaj primerih prišlo do izrazitega porasta ravni CPK in do nekaj primerov rhabdomiolize. Priporočamo, da med zdravljenjem z zdravilom Cubicin po možnosti začasno prekinete z dajanjem drugih zdravil, povezanih z nastankom miopatij, razen v primeru, če so koristi sočasne uporabe večje od tveganja. Če se sočasnemu dajanju zdravil ni moč izogniti, je treba bolj pogosto kot enkrat tedensko kontrolirati ravni CPK, bolnike pa je treba skrbno pregledovati, da opazimo kakršne koli znake ali simptome, ki bi lahko predstavljali miopatijo. Glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.3.

Daptomicin se primarno izloča z ledvično filtracijo, tako da se lahko pri sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo ledvično filtracijo (npr. NSAID in zaviralci COX-2), zviša njegova raven v plazmi. Poleg tega obstaja možnost, da pri sočasni uporabi, zaradi dodatnih učinkov na ledvice, pride do farmakodinamične interakcije. Zaradi tega priporočamo previdnost pri sočasnem dajanju daptomicina in katerega koli drugega zdravila, za katerega je znano, da zmanjšuje ledvično funkcijo.

Med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih interference med daptomicinom in določenimi reagenti, ki se uporabljajo pri nekaterih testih za določanje protrombinskega časa/mednarodnega normaliziranega razmerja (PT/INR). Ta interferenca je povzročila lažno podaljšanje PT in zvišanje INR. Če pri bolnikih, ki se zdravijo z daptomicinom, opazite nepojasnjene nepravilnosti PT/INR, je treba pomisliti na možnost *in vitro* interakcije z laboratorijskim testom. Verjetnost nepravilnih rezultatov zmanjšamo tako, da vzorce za določitev PT ali INR vzamemo, ko pričakujemo padeč koncentracije daptomicina v plazmi (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za daptomicin ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu,

porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Cubicin ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno, to pomeni, samo če je pričakovana korist večja od možnega tveganja.

Dojenje

V študiji enega samega primera pri ljudeh je doječa mati 28 dni enkrat na dan intravensko prejela zdravilo Cubicin v odmerku 500 mg/dan. Bolnici so na 27. dan zdravljenja jemali vzorce mleka v 24-urnem obdobju. Najvišja koncentracija daptomicina, ki so jo izmerili v mleku, je bila 0,045 mikrogramov/ml, kar je nizka koncentracija učinkovine v mleku. Zato velja, da je treba prenehati z dojenjem, če doječa mati prejema zdravilo Cubicin, dokler ne bo na voljo več izkušenj.

Plodnost

Za daptomicin ni na voljo kliničnih podatkov o vplivu na plodnost. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Na osnovi poročanih neželenih učinkov sklepamo, da je malo verjetno, da bi zdravilo Cubicin vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih študijah je zdravilo Cubicin prejelo več kot 2.011 odraslih preiskovancev. V okviru teh preskušanj je 1.221 oseb prejelo dnevni odmerek 4 mg/kg, od teh je bilo 1.108 bolnikov, 113 pa zdravih prostovoljcev; 460 oseb je prejelo dnevni odmerek 6 mg/kg, od teh so bili 304 bolniki, 156 pa je bilo zdravih prostovoljcev. V pediatričnih študijah je zdravilo Cubicin prejelo 372 bolnikov; 61 od teh jih je prejelo en sam odmerek, 311 pa jih je prejelo terapevtsko shemo za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv ali bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* (dnevni odmerki so segali od 4 mg/kg do 12 mg/kg). O neželenih učinkih (to pomeni tiste učinke, za katere raziskovalec meni, da so mogoče, verjetno ali definitivno povezani z zdravilom) so poročali s podobno pogostnostjo za zdravilo Cubicin in za primerjalne sheme zdravljenja.

Neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali (njihova pogostnost je bila opredeljena kot "pogosti" ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)), so:

Glivne okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido, anemija, tesnoba, nespečnost, omotičnost, glavobol, hipertenzija, hipotenzija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, obstipacija, diareja, vetrovi, napihnjenost in napenjanje v trebuhu, patološke vrednosti testov jetrne funkcije (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP)), izpuščaji, srbenje, bolečine v okončinah, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v serumu (CPK), reakcije na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura, astenija.

Med tistimi neželenimi učinki, o katerih so poročali manj pogosto, a so bolj resni, pa so preobčutljivostne reakcije, eozinofilna pljučnica (ki se občasno kaže kot organizirajoča pljučnica), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), angioedem in rabdomioliza.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med zdravljenjem in kontrolnimi pregledi z navedbo pogostnosti, ki ustreza dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki iz kliničnih študij in poročil v obdobju trženja zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	glivične okužbe, okužbe sečil, okužba s kandido fungemija diareja, ki jo povzroča bakterija <i>Clostridioides difficile</i> **
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>redki:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	anemija trombocitemija, eozinofilija, zvišanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR), levkocitoza podaljšanje protrombinskega časa (PT) trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	<i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	preobčutljivost**, opisana v posameznih spontanah poročilih, ki med drugim vključujejo angioedem, pljučna eozinofilija, občutek otekanja v ustih in požiralniku, anafilaksija**, infuzijske reakcije, ki vključujejo naslednje simptome: tahikardijo, piskanje pri dihanju, zvišano telesno temperaturo, okorelost, pordevanje po celem telesu, vrtoglavico, sinkopo in kovinski okus v ustih
Presnovne in prehranske motnje	<i>občasni:</i>	zmanjšan apetit, hiperglikemija, neravnovesje elektrolitov
Psihiatrične motnje	<i>pogosti:</i>	tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	omotičnost, glavobol parestezija, motnje okušanja, tremor, draženje očesa periferna nevropatija**
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni:</i>	vrtoglavica
Srčne bolezni	<i>občasni:</i>	supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Žilne bolezni	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i>	hipertenzija, hipotenzija navali vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	eozinofilna pljučnica ^{1**} , kašelj
Bolezni prebavil	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i>	bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, bruhanje, obstopacija, diareja, vetrovi, napihnjenost in napenjanje v trebuhu dispepsija, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>pogosti:</i> <i>redki:</i>	patološke vrednosti testov jetrne funkcije ² (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP)) ikterus
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana</i> <i>pogostnost*:</i>	izpuščaj, srbenje urtikarija akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (<i>Acute generalised exanthematous pustulosis</i> - AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**, vezikulobulozni izpuščaj s prizadetostjo sluznic ali brez (SJS ali TEN)**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i> <i>neznana pogostnost*:</i>	bolečine v okončinah, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v serumu (CPK) ² miozitis, zvišana vrednost mioglobina, mišična šibkost, bolečine v mišicah, artralgijska, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH), mišični krči rabdomioliza ^{3**}
Bolezni sečil	<i>občasni:</i> <i>neznana pogostnost*:</i>	okvara ledvic, vključno z odpovedjo in insuficienco ledvic, zvišana vrednost kreatinina v serumu tubulointersticijski nefritis (TIN)**
Motnje reprodukcije in dojk	<i>občasni:</i>	vaginitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti:</i> <i>občasni:</i>	reakcije na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura, astenija utrujenost, bolečine

* Na podlagi poročil v obdobju trženja zdravila; ker te učinke sporočajo spontano iz populacije, kateri ni mogoče določiti velikosti, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove pogostnosti, zato je njihova pogostnost opredeljena kot neznana.

** glejte poglavje 4.4

¹ Natančna incidenca eozinofilne pljučnice zaradi daptomicina sicer ni znana, spontana poročila pa so zaenkrat zelo redka (< 1/10.000).

² Pri nekaterih bolnikih z miopatijo z zvišano vrednostjo kreatin-fosfokinaze in mišičnimi simptomi so zabeležili tudi zvišane vrednosti aminotransferaz. Ta dvig vrednosti aminotransferaz je najverjetneje povezan z učinki na skeletno mišičje. Največkrat so bile vrednosti aminotransferaz zvišane v toksičnem razredu 1-3 in so se po prekinitvi zdravljenja znižale.

³ Kjer so bile na voljo klinične informacije o bolnikih, je bilo moč ugotoviti, da se je približno 50 % primerov zgodilo pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic ali pa pri tistih, ki so sočasno prejeli zdravila, za katera je znano, da povzročajo rabdomiolizo.

Podatki o varnosti aplikacije daptomicina z 2-minutno intravensko injekcijo izhajajo iz dveh farmakokinetičnih študij z zdravimi odraslimi prostovoljci. Glede na rezultate teh dveh študij so bile varnostne lastnosti in prenosljivost obeh načinov vnosa daptomicina: 2-minutne intravenske injekcije in 30-minutne intravenske infuzije, podobne. Pomembnih razlik glede lokalne prenosljivosti ali glede vrste in pogostnosti neželenih učinkov ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja svetujemo podporno oskrbo. Daptomicin se počasi očisti iz telesa s hemodializo (približno 15 % danega odmerka se očisti v 4 urah) ali s peritonealno dializo (približno 11 % danega odmerka se očisti v 48 urah).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, Druga zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij, oznaka ATC: J01XX09

Mehanizem delovanja

Daptomicin je ciklični lipopeptid naravnega izvora, ki deluje samo proti grampozitivnim bakterijam.

Mehanizem delovanja vključuje vezavo (ob prisotnosti kalcijevih ionov) na bakterijske membrane, tako rastočih celic kot tudi celic v stacionarni fazi, kar povzroča depolarizacijo in vodi do hitrega zaviranja sinteze proteinov, DNK in RNK. Rezultat tega je smrt bakterijskih celic z zanemarljivo celično lizo.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Daptomicin ima hiter, od koncentracije odvisen baktericiden učinek proti grampozitivnim organizmom na živalskih modelih *in vitro* in *in vivo*. Na živalskih modelih razmerji AUC/MIK in C_{max}/MIK korelirata z učinkovitostjo in napovedano povzročitvijo smrti bakterij *in vivo* pri enkratnih odmerkih, ki ustrezajo odmerku za odrasle ljudi 4 mg/kg in 6 mg/kg enkrat dnevno.

Mehanizmi rezistence

Posebno pri zdravljenju bolnikov s hudimi okužbami, ki jih je težko zdraviti, in/ali po dolgotrajnejšem zdravljenju so poročali o sevih z zmanjšano občutljivostjo za daptomicin. O neuspehu zdravljenja so poročali predvsem pri bolnikih, ki so bili okuženi s *Staphylococcus aureus*, z *Enterococcus faecalis* ali z *Enterococcus faecium*, med drugim pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem bakteriemijo v povezavi z določenimi mikroorganizmi, ki so postali manj občutljivi za daptomicin ali so bili rezistentni nanj.

Mehanizem (mehanizmi) rezistence na daptomicin ni v celoti pojasnjen (niso v celoti pojasnjeni).

Koncentracije za doseg želenega protibakterijskega delovanja

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za doseg želenega protibakterijskega delovanja, ki jo je za stafilokoke in streptokoke (razen *S. pneumoniae*) določil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST), je za občutljive ≤ 1 mg/l in za odporne > 1 mg/l.

Občutljivost

Prevalenca občutljivosti lahko geografsko in časovno variira za izbrane vrste in lokalne informacije o rezistenci so zaželeno, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Kadar je lokalna prevalenca rezistence takšna, da je, vsaj pri nekaterih tipih okužb, koristnost sredstva vprašljiva, je potrebno poiskati strokovno pomoč.

Splošno občutljive vrste
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
koagulaza negativni stafilokoki
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
streptokoki skupine G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Po naravi odporni organizmi
gramnegativni organizmi

* zaznamuje vrste, za katere velja, da je bilo delovanje proti njim zadovoljivo prikazano v kliničnih

študijah

Klinična učinkovitost pri odraslih

V dveh kliničnih preskušanjih pri odraslih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv je 36 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cubicin, ustrezalo kriterijem za sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS). Najbolj pogost tip zdravljene okužbe je bila okužba rane (38 % bolnikov), medtem ko je imelo 21 % bolnikov manjše abscese. Pri odločanju za uporabo zdravila Cubicin je treba upoštevati navedene omejitve pri zdravljenih skupinah bolnikov.

V randomizirani kontrolirani odprti študiji z 235 odraslimi bolniki, ki so imeli bakteriemijo s *Staphylococcus aureus* (to pomeni, da so imeli pred prvim odmerkom vsaj eno hemokulturo pozitivno na *Staphylococcus aureus*), je 19 od 120 bolnikov ustrezalo kriterijem za desnostranski infekcijski endokarditis. Izmed teh 19 bolnikov jih je bilo 11 okuženih z na meticilin občutljivim sevom *Staphylococcus aureus* (MSSA), 8 pa z na meticilin odpornim sevom *Staphylococcus aureus* (MRSA). Deleži odzivov pri bolnikih z desnostranskim infekcijskim endokarditisom so prikazani v spodnji preglednici.

Skupine bolnikov	Daptomicin	Primerjalno zdravilo	Razlike v odzivih
	n/N (%)	n/N (%)	deleži (95 % IZ)
ITT populacija (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje v študiji)			
Desnostranski infekcijski endokarditis	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
PP populacija (bolniki, zdravljeni v skladu s protokolom)			
Desnostranski infekcijski endokarditis	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Neuspeh zdravljenja zaradi persistentne ali ponovne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* so opažali pri 19 od 120 bolnikov (15,8 %), zdravljenih z zdravilom Cubicin, pri 9 od 53 bolnikov (16,7 %), zdravljenih z vankomicinom, in pri 2 od 62 bolnikov (3,2 %), zdravljenih z antistafilokoknim polsintetičnim penicilinom. Med temi bolniki je bilo šest bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cubicin, in en bolnik, zdravljen z vankomicinom, okuženih s sevom *Staphylococcus aureus*, pri katerem je prišlo do zviševanja MIK daptomicina v času zdravljenja ali po njem (glejte zgoraj odstavek "Mehanizmi rezistence"). Večina bolnikov z neuspehom zdravljenja zaradi persistentne ali ponovne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* je imela globoko okužbo, potrebnega kirurškega posega pa pri njih niso opravili.

Klinična učinkovitost pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost daptomicina so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 1 do 17 let in so imeli zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv s katerim od grampozitivnih patogenov (študija DAP-PEDS-07-03). Bolnike so stopenjsko vključevali v natančno opredeljene starostne skupine in jim zdravilo odmerjali glede na starost največ 14 dni kot sledi:

- starostna skupina 1 (n = 113): bolniki v starosti od 12 do 17 let so prejeli daptomicin v odmerkih 5 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 2 (n = 113): bolniki v starosti od 7 do 11 let so prejeli daptomicin v odmerkih 7 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 3 (n = 125): bolniki v starosti od 2 do 6 let so prejeli daptomicin v odmerkih 9 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo;
- starostna skupina 4 (n = 45): bolniki v starosti od 1 do manj kot 2 leti so prejeli daptomicin v odmerkih 10 mg/kg ali primerjalno zdravilo za standardno oskrbo.

Primarni cilj študije DAP-PEDS-07-03 je bil oceniti varnost zdravljenja. Sekundarni cilji so

vključevali oceno učinkovitosti posameznih na starost prilagojenih odmerkov intravensko apliciranega daptomicina v primerjavi z uveljavljenim načinom zdravljenja (s standardno oskrbo). Ključni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bil klinični izid po definiciji naročnika glede na test ozdravitve (TOC-test-of-cure), ki ga je opredelil direktor medicinskega oddelka s slepim načinom ocenjevanja.

Skupno so v študiji zdravili 389 preiskovancev, med katerimi jih je 256 prejelo daptomicin, 133 pa standardno oskrbo. V vseh populacijah je bila stopnja klinične uspešnosti v skupini z daptomicinom približno enaka kot v skupini s standardno oskrbo, kar se je ujemalo z rezultati primarne analize učinkovitosti v populaciji vseh bolnikov, predvidenih za zdravljenje (ITT-intent-to treat).

Povzetek kliničnih izidov po definiciji naročnika glede na test ozdravitve:

	Klinični uspeh pri pediatričnih zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv		
	Daptomicin n/N (%)	Primerjalno zdravilo n/N (%)	% razlike
ITT populacija	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Modificirana ITT populacija	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Za klinično oceno primerni bolniki	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Za mikrobiološko oceno primerni bolniki	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Tudi skupna stopnja terapevtskega odziva pri okužbah z bakterijami MRSA, MSSA in *Streptococcus pyogenes* je bila v skupini z daptomicinom podobna kot v skupini s standardno oskrbo (glejte preglednico spodaj, podatki populacije za mikrobiološko oceno primernih bolnikov): pri vseh običajnih patogenih je bila stopnja odziva v obeh študijskih skupinah > 94 %.

Povzetek skupnih terapevtskih izidov glede na vrsto osnovne okužbe (populacija za mikrobiološko oceno primernih bolnikov):

Patogen	Celotni delež uspeha^a pri pediatričnih zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv n/N (%)	
	Daptomicin	Primerjalno zdravilo
Na meticilin občutljiv sev <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Na meticilin odporen sev <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Bolniki, pri katerih pride do kliničnega uspeha (klinični odziv je "ozdravitev" ali "izboljšanje") in do mikrobiološkega uspeha (odziv s stopnjo prisotnosti patogenov "izkoreninjen" ali "domnevno izkoreninjen"), so opredeljeni kot skupni terapevtski uspeh.

Varnost in učinkovitost daptomicina so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let (študija DAP-PEDBAC-11-02) z bakteriemijo zaradi bakterije *Staphylococcus aureus*. Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali v naslednje starostne skupine in so jim do 42 dni dajali od starosti odvisne odmerke enkrat na dan, in sicer:

- 1. starostna skupina (n = 21): stari od 12 do 17 let, zdravljeni z daptomicinom v odmerku 7 mg/kg ali primerjalnim zdravilom za standardno oskrbo;
- 2. starostna skupina (n = 28): stari od 7 do 11 let, zdravljeni z daptomicinom v odmerku 9 mg/kg ali primerjalnim zdravilom za standardno oskrbo;
- 3. starostna skupina (n = 32): stari od 1 do 6 let, zdravljeni z daptomicinom v odmerku 12 mg/kg ali primerjalnim zdravilom za standardno oskrbo.

Primarni cilj študije DAP-PEDBAC-11-02 je bil oceniti varnost intravenskega daptomicina v primerjavi z antibiotiki, ki se uporabljajo za standardno oskrbo. Med sekundarnimi cilji sta bila klinični izid po presoji ocenjevalca kliničnega odgovora, s slepim načinom ocenjevanja (uspeh [ozdravitev, izboljšanje], neuspeh ali neocenljivo) pri pregledu za test ozdravitve (TOC) ter mikrobiološki odgovor (uspeh, neuspeh ali neocenljivo) na podlagi ovrednotenja izhodiščnega infekcijskega patogena pri pregledu za test ozdravitve.

V študiji je bilo zdravljenih skupno 81 bolnikov, od katerih jih je 55 prejelo daptomicin in 26 standardno oskrbo. V študijo niso bili vključeni bolniki, stari od 1 do < 2 let. V vseh populacijah so bili deleži kliničnega uspeha med skupino z daptomicinom in skupino s standardno oskrbo primerljivi.

Povzetek kliničnih izidov ocenjenih s slepim načinom ocenjevanja pri testu ozdravitve:

Klinični uspeh pri pediatričnih bolnikih z bakteriemijo z bakterijo <i>Staphylococcus aureus</i>			
	Daptomicin n/N (%)	Primerjalno zdravilo n/N (%)	% razlike
Modificirana z-namenom-zdravljenja (MITT – <i>modified intent-to-treat</i>)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiološka modificirana z-namenom-zdravljenja (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinično ocenljivi (CE – <i>clinically evaluable</i>)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiološki izidi pri testu ozdravitve za skupini z daptomicinom in standardno oskrbo pri okužbah z MRSA in MSSA so prikazani v spodnji preglednici (populacija mMITT).

Patogen	Mikrobiološki delež uspeha pri pediatričnih bolnikih z bakteriemijo z bakterijo <i>Staphylococcus aureus</i> n/N (%)	
	Daptomicin	Primerjalno zdravilo
Na meticilin občutljivi <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Na meticilin odporni <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika daptomicina je pri odmerkih od 4 do 12 mg/kg, danih zdravim odraslim prostovoljcem v enkratnem dnevnem odmerku s 30-minutno intravensko infuzijo do 14 dni, običajno linearna in neodvisna od časa. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene s tretjim dnevnim odmerkom.

Tudi farmakokinetika daptomicina, danega z 2-minutno intravensko injekcijo, je v odobrenem terapevtskem obsegu odmerjanja od 4 do 6 mg/kg sorazmerna z odmerkom. Pokazalo se je, da je po odmerjanju daptomicina s 30-minutno intravensko infuzijo ali z 2-minutno intravensko injekcijo izpostavljenost zdravilu (AUC in C_{max}) pri zdravih odraslih preiskovancih medsebojno primerljiva.

Študije na živalih so pokazale, da se daptomicin po peroralnem dajanju ne absorbira v signifikantni meri.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve daptomicina v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih odraslih osebah znašal približno 0,1 l/kg, pri čemer ni bil odvisen od višine odmerka. Študije o porazdelitvi v tkivih na podganah so pokazale, da naj bi daptomicin le minimalno prehajal krvno-možgansko bariero in placentarno bariero po enkratnem in večkratnih odmerkih.

Daptomicin je na način, ki ni odvisen od koncentracije, reverzibilno vezan na humane plazemske proteine. Pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih, zdravljenih z daptomicinom, je vezava na proteine znašala povprečno okrog 90 %, vključno z osebami z okvaro ledvic.

Biotransformacija

V študijah *in vitro* se daptomicin ni presnavljal s človeškimi jetrnimi mikrosomi. Rezultati *in vitro* študij s človeškimi hepatociti kažejo, da daptomicin niti ne zavira niti ne inducira delovanja naslednjih človeških izooblik citokroma P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4. Tako ni verjetno, da bi daptomicin lahko zaviral ali induciral presnovo zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo sistema P450.

Po infuziji s C-14 označenega daptomicina zdravim odraslim osebam je bila koncentracija radioaktivno označenega daptomicina v plazmi podobna koncentraciji, določeni pri mikrobiološkem testu. V urinu so ugotovili prisotnost neaktivnih presnovkov, in sicer so jih določili kot razliko med skupno koncentracijo radioaktivno označene učinkovine in koncentracijo mikrobiološko aktivne učinkovine. V ločeni študiji niso opažali presnovkov v plazmi, v urinu pa so ugotovili manjše količine treh oksidativnih presnovkov in ene neprepoznane spojine. Mesta presnove niso ugotovili.

Izločanje

Daptomicin se večinoma izloča preko ledvic. Sočasno dajanje probenecida in daptomicina nima vpliva na farmakokinetiko daptomicina pri ljudeh, kar kaže na minimalno ali neobstoječo aktivno tubularno sekrecijo daptomicina.

Po intravenskemu dajanju znaša plazemski očistek daptomicina približno 7 do 9 ml/h/kg in ledvični očistek 4 do 7 ml/h/kg.

V študiji snovne bilance z uporabo radioaktivno označenega materiala je bilo mogoče zaslediti v urinu 78 % danega odmerka na podlagi celotne radioaktivnosti, medtem ko je znašalo izločanje nespremenjenega daptomicina z urinom približno 50 % odmerka. Okrog 5 % danega radioaktivnega označevalca se je izločilo z blatom.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Po enkratni 30-minutni intravenski aplikaciji 4 mg/kg zdravila Cubicin je bila pri starejših osebah (starih 75 let ali več) povprečna vrednost celotnega očistka daptomicina nižja za približno 35 %, povprečna AUC_{0-∞} pa je bila večja za približno 58 % v primerjavi z zdravimi mladimi osebami (stari od 18 do 30 let). Vrednosti C_{max} se niso razlikovale. Do opaženih razlik je po vsej verjetnosti prišlo zaradi normalnega upada ledvične funkcije, ki jo je mogoče opaziti pri populaciji starejših.

Samo na osnovi starosti prilagajanje odmerka ni potrebno. Vseeno pa je potrebno oceniti ledvično funkcijo in odmerek zmanjšati, če obstajajo dokazi za hudo okvaro ledvic.

Otroci in mladostniki (stari od 1 do 17 let)

Farmakokinetiko daptomicina pri pediatričnih bolnikih so ocenili v 3 farmakokinetičnih študijah z enim odmerkom. Po enkratnem odmerku 4 mg/kg zdravila Cubicin sta bila celotni očistek, normaliziran glede na telesno maso, in eliminacijski razpolovni čas daptomicina pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) z grampozitivnimi okužbami podobna kot pri odraslih. Po enkratnem odmerku 4 mg/kg zdravila Cubicin je bil celotni očistek daptomicina pri otrocih, v starosti od 7 do 11 let, z grampozitivnimi okužbami večji kot pri mladostnikih, eliminacijski razpolovni čas pa je bil krajši. Po

enkratnem odmerku 4, 8 ali 10 mg/kg zdravila Cubicin sta bila celotni očistek in eliminacijski razpolovni čas daptomicina pri otrocih v starosti od 2 do 6 let ob različnih odmerkih podobna; celotni očistek je bil večji, eliminacijski razpolovni čas pa krajši kot pri mladostnikih. Po enkratnem odmerku 6 mg/kg zdravila Cubicin sta bila celotni očistek in eliminacijski razpolovni čas daptomicina pri otrocih, starih od 13 do 24 mesecev, podobna kot pri otrocih, starih od 2 do 6 let, ki so prejeli enkratni odmerek 4-10 mg/kg. Rezultati teh študij kažejo, da je pri pediatričnih bolnikih izpostavljenost (AUC) pri vseh odmerkih na splošno manjša kot pri odraslih med uporabo primerljivih odmerkov.

Pediatrični bolniki z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (od 1 do vključno 17 let starosti) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv zaradi grampozitivnih patogenov so izvedli študijo 4. faze (DAP-PEDS-07-03). Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih v tej študiji je povzeta v preglednici 2. Po uporabi več odmerkov je bila izpostavljenost daptomicinu v različnih starostnih skupinah (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso in starost) podobna. Izpostavljenost v plazmi, dosežena s temi odmerki, je bila skladna z izpostavljenostjo, doseženo v študiji zapletenih okužb kože in mehkih tkiv pri odraslih (po odmerku 4 mg/kg enkrat na dan pri odraslih).

Preglednica 2 Povprečje (standardni odklon) farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv v študiji DAP-PEDS-07-03

Razpon starosti	12-17 let (N = 6)	7-11 let (N = 2) ^a	2-6 let (N = 7)	1 do < 2 leti (N = 30) ^b
Odmerek	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Čas infundiranja	30 minut	30 minut	60 minut	60 minut
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Navidezni t _{1/2} (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Očistek/t.m. (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Vrednosti farmakokinetičnih parametrov, ocenjene z nerazdelčno analizo.

^aNavedeni sta posamezni vrednosti, ker so le od dveh bolnikov v tej starostni skupini pridobili farmakokinetične vzorce, ki so omogočali farmakokinetično analizo; AUC, navidezni t_{1/2} in očistek na telesno maso so lahko določili le pri enem od teh dveh bolnikov.

^bFarmakokinetična analiza na podlagi kumulativnega farmakokinetičnega profila s povprečno koncentracijo pri preiskovancih v vsaki časovni točki.

Pediatrični bolniki z bakteriemijo z bakterijo Staphylococcus aureus

Za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (od 1 do vključno 17 let starosti) z bakteriemijo z bakterijo *Staphylococcus aureus* so izvedli študijo 4. faze (DAP-PEDBAC-11-02). Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih v tej študiji je povzeta v preglednici 3. Po uporabi več odmerkov je bila izpostavljenost daptomicinu v različnih starostnih skupinah (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso in starost) podobna. Izpostavljenost v plazmi, dosežena s temi odmerki, je bila skladna z izpostavljenostjo, doseženo v študiji bakteriemije z bakterijo *Staphylococcus aureus* (po odmerku 6 mg/kg enkrat na dan pri odraslih).

Preglednica 3 Povprečje (standardni odklon) farmakokinetike daptomicina pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) z bakteriemijo z bakterijo Staphylococcus aureus v študiji DAP-PEDBAC-11-02

Razpon starosti	12-17 let (N = 13)	7-11 let (N = 19)	1 do 6 let (N = 19)*
Odmerek	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Čas infundiranja	30 minut	30 minut	60 minut
AUC _{0-24h}	656 (334)	579 (116)	620 (109)

($\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$)			
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Navidezni $t_{1/2}$ (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Očistek/t.m. ($\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Vrednosti farmakokinetičnih parametrov, ocenjene na podlagi modela z redkim farmakokinetičnim vzorčenjem pri posameznih bolnikih v študiji.

*Srednja vrednost (standardna deviacija), izračunana za bolnike, stare od 2 do 6 let, saj v to študijo niso bili vključeni bolniki, stari od 1 do < 2 let. Simulacija z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela je pokazala, da je AUCss (površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa v stanju dinamičnega ravnovesja) za daptomicin pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do < 2 let, ki so prejeli 12 mg/kg enkrat dnevno, primerljiva s tistim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 6 mg/kg enkrat dnevno.

Prekomerna telesna masa

V primerjavi z osebami, ki nimajo prekomerne telesne mase, je bila sistemska izpostavljenost daptomicinu, merjena v obliki AUC, večja za okrog 28 % pri osebah s srednje zvečano telesno maso (indeks telesne mase 25-40 kg/m^2) in večja za 42 % pri bolnikih z izrazito zvečano telesno maso (indeks telesne mase > 40 kg/m^2). Vendar pa velja, da samo na osnovi prekomerne telesne mase prilagajanje odmerka ni potrebno.

Spol

V farmakokinetiki daptomicina niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik, povezanih s spolom.

Rasa

Pri temnopoltih osebah in Japoncih niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki daptomicina v primerjavi z belci.

Okvara ledvic

Pri dajanju enkratnih 30-minutnih intravenskih odmerkov daptomicina 4 mg/kg ali 6 mg/kg odraslim osebam z različnimi stopnjami okvare ledvic se je s slabšanjem ledvične funkcije (zmanjševanjem očistka kreatinina) njihov celotni očistek daptomicina (CL) zmanjševal, sistemska izpostavljenost (AUC) pa povečevala.

Glede na farmakokinetične podatke in modele je bila pri odraslih bolnikih na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) AUC daptomicina prvega dne po aplikaciji odmerka 6 mg/kg 2-krat večja kot pri odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo, ki so prejeli enak odmerek. V drugem dnevu po aplikaciji odmerka 6 mg/kg odraslim bolnikom na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) je bila njihova AUC daptomicina približno 1,3-krat večja kot pri odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo po drugem odmerku 6 mg/kg. Na podlagi teh podatkov je priporočeno, da odrasli bolniki na hemodializi ali kontinuirani ambulantni peritonealni dializi prejema daptomicin vsakih 48 ur v odmerku, ki je priporočen za dano vrsto okužbe (glejte poglavje 4.2).

Režim odmerjanja zdravila Cubicin pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni določen.

Okvara jeter

Farmakokinetika daptomicina pri osebah z zmerno okvaro jeter (klasifikacija okvare jeter Child Pugh B) pri dajanju enkratnih odmerkov 4 mg/kg ni spremenjena v primerjavi z zdravimi prostovoljci, primerljivimi glede na spol, starost in težo. Pri dajanju daptomicina bolnikom z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Farmakokinetika daptomicina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child Pugh C) še ni bila ocenjena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aplikacija daptomicina je bila povezana z minimalnimi do blagimi degenerativnimi/regenerativnim spremembami skeletnih mišic pri podganah in psih. Mikroskopskih sprememb v skeletnih mišicah je bilo zelo malo (prizadetih je bilo približno 0,05 % mišičnih vlaken), višji odmerki pa so bili povezani z zvišanjem CPK. Fibroze ali rbdomiolize niso opazili. Vsi učinki na mišice, vključno z mikroskopskimi spremembami, so bili popolnoma reverzibilni v 1 do 3 mesecih po prekinitvi odmerjanja v odvisnosti od trajanja študije. V gladkih mišicah ali srčni mišici niso opazili nobenih funkcionalnih ali patoloških sprememb.

Do najnižje koncentracije z opaznim učinkom (LOEL - *Lowest Observable Effect Level*) za miopatijo je pri podganah in psih prišlo pri izpostavljenostih, ki so bile 0,8 do 2,3-kratniki terapevtskih koncentracij pri človeku pri odmerjanju 6 mg/kg (s 30-minutno intravensko infuzijo) za bolnike z normalnim delovanjem ledvic. Ker je farmakokinetika pri obeh načinih vnosa medsebojno primerljiva (glejte poglavje 5.2), je tudi varno območje odmerjanja zelo podobno.

V študiji na psih se je pokazalo, da je obseg skeletne miopatije zmanjšan pri odmerjanju enkrat dnevno v primerjavi z deljenim odmerjanjem istega dnevnega odmerka, kar nakazuje, da so bile miopatske spremembe pri živalih odvisne predvsem od intervalov med odmerjanji.

Učinke na periferne živce so opazili pri odmerkih, ki so bili višji od tistih, povezanih z vplivi na skeletne mišice pri podganah in psih, in so se nanašali predvsem na C_{max} v plazmi. Za spremembe perifernih živcev je bila značilna minimalna do blaga degeneracija aksonov, pogosto so jih spremljale funkcionalne spremembe. Tako mikroskopski kot tudi funkcionalni učinki so popolnoma izginili 6 mesecev po končanem odmerjanju. Glede učinkov na periferne živce je določanje še varnih odmerkov temeljilo na primerjavi med 8-kratno (pri podganah) oziroma 6-kratno (pri psih) vrednostjo C_{max} pri odmerku brez opazjenih učinkov (NOEL - *No Observed Effect Level*) in med C_{max} pri odmerjanju 6 mg/kg enkrat dnevno s 30-minutno intravensko infuzijo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Ugotovitve *in vitro* in nekaterih *in vivo* študij, s katerimi so želeli pojasniti toksično delovanje daptomicina na mišice, kažejo, da je tarča toksičnega delovanja plazemska membrana diferenciranih celic skeletnih mišic, ki se spontano krčijo. Niso pa ugotovili, na katero specifično strukturo celične površine daptomicin neposredno deluje. Opazili so tudi izgubo/poškodbe mitohondrijev, vendar vloga in pomen te ugotovitve v okviru celotne patologije nista znana. Navedena ugotovitev ni bila povezana z delovanjem na mišično kontrakcijo.

V nasprotju z odraslimi psi je kazalo, da so mladi psi dovzetnejši za lezije perifernih živcev kot za skeletno miopatijo. Pri mladih psih so, pri nižjih odmerkih od tistih, ki so povezani s toksičnostjo za skeletne mišice, nastale lezije perifernih in spinalnih živcev.

Pri novoskotenih pasjih mladičih je daptomicin povzročil izrazite klinične znake trzanja mišic, mišične okorelosti v okončinah in težav pri uporabi okončin, kar je povzročilo zmanjšanje telesne mase in splošne telesne kondicije pri odmerkih ≥ 50 mg/kg/dan in zaradi česar je bilo treba v teh odmernih skupinah predčasno prekiniti dajanje zdravila. Pri nižjih ravneh odmerjanja (25 mg/kg/dan) so opazili blage in reverzibilne klinične znake trzanja mišic in en primer mišične okorelosti brez kakršnega koli vpliva na telesno maso. Pri nobeni ravni odmerjanja niso opazili temu ustreznih histopatoloških sprememb niti v tkivih perifernega in centralnega živčevja niti v skeletnih mišicah in tako mehanizem in klinični pomen teh neželenih kliničnih znakov nista znana.

Testiranje reproduktivne toksičnosti ni pokazalo nikakršnih dokazov o vplivih na plodnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Vendar pa daptomicin lahko prehaja skozi placento pri brejih podganah (glejte poglavje 5.2). Izločanja daptomicina v mleko doječih živali niso raziskovali.

Dolgotrajnih študij karcinogenosti pri glodalcih niso izvedli. Daptomicin v vrsti genotoksičnih *in vivo* in *in vitro* testov ni bil mutagen ali klastogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Cubicin fizikalno ali kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene rekonstituirane raztopine v viali je bila dokazana za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur pri 2 °C do 8 °C. Kemijska in fizikalna stabilnost razredčene raztopine v infuzijskih vrečkah je dokazana za 12 ur pri 25 °C ali 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

Pri vnosu s 30-minutno intravensko infuzijo kombinirani čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki: glejte poglavje 6.6) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur pri 2 °C – 8 °C).

Pri vnosu z 2-minutno intravensko injekcijo čas shranjevanja rekonstituirane raztopine v viali (glejte poglavje 6.6) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 48 ur pri 2 °C – 8 °C).

Vendar je z mikrobiološkega stališča treba zdravilo uporabiti takoj. Zdravilo ne vsebuje niti konzervansov niti bakteriostatičnih sredstev. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja odgovoren uporabnik sam. Običajno naj ta čas ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Viale za enkratno uporabo, 10 ml, iz prozornega stekla tipa I, z 1 gumijastim zamaškom in aluminijastimi zapirali z rumenimi plastičnimi snemnimi zaporkami.

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

10-ml viale za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z gumijastimi zamaški tipa I in aluminijastimi zaporami z modrimi snemnimi zaporkami.

Zdravilo je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 vialo ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri odraslih je daptomicin mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti. Pediatričnim bolnikom se daptomicina ne sme dajati v obliki 2-minutne injekcije. Pediatričnim bolnikom, starim od 7 do 17 let, je treba daptomicin infundirati 30 minut. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 7 let, ki prejemajo odmerek 9-12 mg/kg, je treba

daptomicin dati v 60 minutah (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

Zdravilo Cubicin za vnos s 30- oziroma 60-minutno intravensko infuzijo

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin 350 mg prašek za vnos z infuzijo je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin 500 mg prašek za infundiranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi približno v 15 minutah. Pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu viala se lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko infundiranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo ali redčenje liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

Za rekonstitucijo:

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (običajni volumen 50 ml).

Za redčenje:

1. Z novo sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite ustrezno rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala tako, da vialo obrnete in raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite potrebno količino raztopine.
2. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
3. Prenesite potrebni rekonstituirani odmerek v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko infundiranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo ali redčenje liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

Za rekonstitucijo:

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali

manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrižgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.

2. Vialo je treba nežno obračati, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (običajni volumen 50 ml).

Za redčenje:

1. Z novo sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite ustrezno rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala, tako da vialo obrnete in raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite potrebno količino raztopine.
2. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
3. Prenesite potrebni rekonstituirani odmerek v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Za sledeče snovi se je pokazalo, da so kompatibilne, kadar jih dodajajo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Zdravilo Cubicin za vnos z 2-minutno intravensko injekcijo (samo odrasli bolniki)

Za rekonstitucijo zdravila Cubicin za intravensko injiciranje se ne sme uporabiti vode. Zdravilo Cubicin se sme rekonstituirati samo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin 350 mg prašek za injiciranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije.

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin 500 mg prašek za injiciranje dobimo z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila z 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi v približno 15 minutah. Dokončno pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu viala pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrižgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro

- rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
 5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala.
 6. Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite prav vso raztopino.
 7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
 8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
 9. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi v 2 minutah intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrižgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno obračati, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala.
6. Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite prav vso raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite predpisan odmerek.
9. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi v 2 minutah intravensko injicirati, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Viale z zdravilom Cubicin so samo za enkratno uporabo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. januar 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 29. november 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO
ŠKATLA ZA 5 VIAL

1. IME ZDRAVILA

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
daptomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 350 mg daptomicina.
Po rekonstituciji s 7 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) je v enem mililitru 50 mg daptomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo z navodili za rekonstitucijo.
Za vnos z injiciranjem pripravite zdravilo samo z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/328/001 1 viala
EU/1/05/328/003 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
daptomicin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za vnos z injiciranjem pripravite zdravilo samo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

350 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO
ŠKATLA ZA 5 VIAL

1. IME ZDRAVILA

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
daptomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg daptomicina.
Po rekonstituciji z 10 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) je v enem mililitru 50 mg daptomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo z navodili za rekonstitucijo.
Za vnos z injiciranjem pripravite zdravilo samo z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/328/002 1 viala
EU/1/05/328/004 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
daptomicin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za vnos z injiciranjem pripravite zdravilo samo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cubicin 350 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje daptomicin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cubicin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Cubicin
3. Kako se uporablja zdravilo Cubicin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cubicin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cubicin in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Cubicin prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je daptomicin. Daptomicin je protibakterijsko zdravilo, ki lahko zaustavi rast določenih bakterij. Zdravilo Cubicin se uporablja pri odraslih in otrocih ter mladostnikih (starih od 1 do 17 let) za zdravljenje okužb kože in tkiv pod kožo. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, kadar so povezane z okužbo kože.

Pri odraslih se zdravilo Cubicin uporablja tudi za zdravljenje okužb tkiv notranje plasti srca (vključno s srčnimi zaklopkami), kadar take okužbe povzroča vrsta bakterije z imenom *Staphylococcus aureus*. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, ki jih povzroča ista vrsta bakterij, kadar so povezane z okužbo srca.

Glede na to, kakšno vrsto okužb(e) imate, vam bo zdravnik poleg zdravila Cubicin morda predpisal še druga protibakterijska zdravila.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Cubicin

Ne uporabljajte zdravila Cubicin

Če ste alergični na daptomicin ali natrijev hidroksid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če se to nanaša na vas, povejte zdravniku ali medicinski sestri. Če mislite, da bi lahko bili alergični, vprašajte za nasvet zdravnika ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden začnete prejemati zdravilo Cubicin, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro,

- če imate ali ste imeli težave z ledvicami. Zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Cubicin (glejte poglavje 3 tega navodila).
- občasno se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cubicin, pojavijo občutljive ali boleče mišice ali šibkost mišic (za več informacij glejte poglavje 4 tega navodila). Če se to pojavi, obvestite zdravnika. Zdravnik bo poskrbel, da boste opravili krvne preiskave in vam svetoval, ali nadaljevati z uporabo zdravila Cubicin ali ne. Navadno simptomi izginejo nekaj dni po

- prenehanju uporabe zdravila Cubicin.
- če so se pri vas po prejemu daptomicina kadar koli pojavili hud kožni izpuščaj ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih ali resne težave z ledvicami.
 - če imate izrazito zvečano telesno maso. Obstaja možnost, da bo raven zdravila Cubicin v vaši krvi višja kot pri osebah z normalno telesno maso, zato vas bo treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte zdravniku ali medicinski sestri, preden prejmete zdravilo Cubicin.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

- pri zdravljenju bolnikov s skoraj vsemi antibiotiki, vključno z zdravilom Cubicin, so opazili resne akutne alergijske reakcije. Simptomi lahko vključujejo piskanje pri dihanju, oteženo dihanje, otekanje obraza, vratu in žrela, izpuščaje in urtikarijo ali zvišano telesno temperaturo.
- pri uporabi zdravila Cubicin so poročali o resnih boleznih kože. Simptomi, ki se pojavijo s temi boleznimi kože, lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- pri uporabi zdravila Cubicin so poročali o resnih težavah z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj.
- kakršno koli nenavadno mravljinčenje ali odrevenelost v dlaneh in stopalih, izguba občutka ali težave z gibanjem. Če pride do navedenega, obvestite zdravnika, ki bo odločil, ali morate nadaljevati zdravljenje ali ne.
- driska, še posebej, če opazite zraven še kri ali sluz ali če driska postane huda ali trdovratna.
- če pride do zvišane telesne temperature, kašlja ali oteženega dihanja oziroma poslabšanja navedenih simptomov. To so lahko znaki redke, a resne bolezni pljuč, ki jo imenujemo eozinofilna pljučnica. Zdravnik vam bo pregledal pljuča in se odločil, ali je za vas nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Cubicin primerno ali ne.

Zdravilo Cubicin lahko moti laboratorijske teste, s katerimi izmerijo, kako dobro se strjuje vaša kri. Izvidi lahko kažejo slabo strjevanje krvi, kadar se kri v resnici normalno strjuje. Zato mora zdravnik upoštevati, da prejimate zdravilo Cubicin. Zdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Cubicin.

Zdravnik bo naročil preiskave krvi za spremljanje stanja vaših mišic, in sicer pred začetkom zdravljenja in nato pogosto med zdravljenjem z zdravilom Cubicin.

Otroci in mladostniki

Zdravila Cubicin se ne sme uporabljati pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, ker rezultati študij na živalih kažejo na možnost hudih neželenih učinkov v tej starostni skupini.

Uporaba pri starejših

Pri osebah, starih več kot 65 let, se sme uporabljati enake odmerke kot pri ostalih odraslih osebah, če njihove ledvice delujejo normalno.

Druga zdravila in zdravilo Cubicin

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Posebno pomembno je, da omenite naslednja zdravila:

- zdravila, ki jih imenujemo statini ali fibrati (za zniževanje holesterola), ali ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presadka in pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali pri atopijskem dermatitisu). Možno je, da se bo pojavilo več neželenih učinkov na mišice, kadar se ta zdravila (in še nekatera druga, ki vplivajo na mišice) jemljejo v času zdravljenja z zdravilom Cubicin. Zdravnik se bo morda odločil, da vam ne bo predpisal zdravila Cubicin ali pa bo zdravljenje za nekaj časa prekinil.

- zdravila proti bolečinam, ki se imenujejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali zaviralci COX-2 (npr. celekoksib). Ta zdravila lahko vplivajo na učinke zdravila Cubicin v ledvicah.
- peroralne antikoagulate (na primer varfarin), to so zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi. Zdravnik vam bo morda moral večkrat določati čas strjevanja krvi.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Cubicin se navadno ne uporablja pri nosečnicah. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

Če prejimate zdravilo Cubicin, ne smete dojiti, ker bi zdravilo lahko prehajalo v mleko in vplivalo na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri zdravilu Cubicin ni znanih učinkov na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Cubicin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se uporablja zdravilo Cubicin

Zdravilo Cubicin vam bo navadno dal zdravnik ali medicinska sestra.

Odrasli (stari 18 let ali več)

Odmerek zdravila je odvisen od vaše telesne mase in vrste okužbe, ki jo je treba zdraviti. Običajni odmerek za odrasle je za okužbe kože 4 mg na vsak kilogram (kg) telesne mase enkrat dnevno oziroma za okužbe srca ali krvi v povezavi z okužbo kože ali srca 6 mg na vsak kilogram telesne mase enkrat dnevno. Pri odraslih bolnikih se ta odmerek aplicira v krvni obtok (v veno) bodisi kot infuzijo, ki traja okrog 30 minut ali kot injekcijo, ki traja približno 2 minuti. Enak odmerek je priporočen tudi za osebe, ki so stare več kot 65 let, če njihove ledvice dobro delujejo.

Če vaše ledvice ne delujejo dobro, boste prejemale zdravilo Cubicin manj pogosto, npr. vsak drugi dan. Če ste na dializi in je vaš naslednji odmerek zdravila Cubicin predviden na dializni dan, boste običajno prejeli zdravilo Cubicin po končani dializi.

Otroci in mladostniki (stari od 1 do 17 let)

Višina odmerkov za otroke in mladostnike (v starosti od 1 do 17 let) je odvisna od starosti bolnika in vrste zdravljenega okužbe. Ta odmerek se aplicira v krvni obtok (v veno) kot infuzija, ki traja okrog 30-60 minut.

Postopek zdravljenja običajno traja od 1 do 2 tednov pri okužbah kože. Pri okužbah krvi ali srca in okužbah kože bo zdravnik odločil, kako dolgo vas bo treba zdraviti.

Podrobna navodila za uporabo in rokovanje z zdravilom so navedena na koncu navodila za uporabo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so navedeni najbolj resni neželeni učinki:

Resni neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- poročali so o preobčutljivostni reakciji (resni alergijski reakciji, ki med drugim vključuje anafilaksijo in angioedem), do katere je v nekaterih primerih prišlo v času odmerjanja zdravila Cubicin. V primeru resne alergijske reakcije je potrebna takojšnja zdravniška pomoč. Če se pojavi kateri koli od spodaj navedenih simptomov, takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri:
 - bolečina ali stiskanje v prsih,
 - izpuščaj ali urtikarija,
 - otekanje okrog grla in žrela,
 - hiter ali slaboten pulz,
 - piskajoče dihanje,
 - zvišana telesna temperatura,
 - tresenje ali drgetanje,
 - navali vročine,
 - omotičnost,
 - omedlevica,
 - kovinski okus.
- takoj povejte zdravniku, če občutite nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost. Mišične težave so lahko resen zaplet, vključno z razpadanjem mišic (rabdomiolizo), ki lahko privede do okvare ledvic.

Drugi resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Cubicin, so:

- redka, a potencialno resna bolezen pljuč, imenovana eozinofilna pljučnica, do katere je večinoma prišlo po več kot 2 tednih zdravljenja. Simptomi lahko vključujejo oteženo dihanje, pojav ali poslabšanje kašlja ali pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature.
- resne bolezni kože. Simptomi lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- resne težave z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj. Če opazite navedene simptome, takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri. Zdravnik bo naročil dodatne preiskave za postavitev diagnoze.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glivične okužbe kot je ustni oprh ali gobice,
- okužba sečil,
- znižano število rdečih krvnih celic (anemija),
- omotičnost, tesnoba, težave s spanjem,
- glavobol,
- zvišana telesna temperatura, oslabeledost (astenija),
- visok ali nizek krvni tlak,
- zaprtje, bolečine v trebuhu,
- driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- vetrovi,
- napihnjenost ali napenjanje v trebuhu,
- kožni izpuščaj ali srbenje,
- bolečina, srbenje ali rdečina na mestu infundiranja,
- bolečine v rokah ali nogah,
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih testov ali kreatin-fosfokinaze (CPK).

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki, do katerih lahko pride pri zdravljenju z zdravilom Cubicin:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleznih krvi (na primer zvečano število majhnih krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti in lahko povečajo nagnjenost krvi k strjevanju, zvišane koncentracije nekaterih vrst belih krvnih celic),
- zmanjšan apetit,
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal, motnje okušanja,
- tresenje,
- spremembe srčnega ritma, navali rdečice,
- prebavne težave (dispepsija), vnetje jezika,
- srbeč kožni izpuščaj,
- bolečine ali krči v mišicah ali šibkost mišic, vnetje mišic (miozitis), bolečine v sklepih,
- težave z ledvicami,
- vnetje in draženje v nožnici,
- bolečine po celem telesu ali šibkost, utrujenost (izčrpanost),
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo zvišane vrednosti glukoze v krvi, kreatinina v serumu, mioglobina ali laktat-dehidrogenaze (LDH), podaljšan čas strjevanja krvi ali elektrolitsko neravnovesje,
- srbeče oči.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- rumeno obarvanje kože in oči,
- podaljšan protrombinski čas.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Vnetje debelega črevesa zaradi protibakterijskih zdravil, vključno s psevdomembranskim kolitisom (s hudo in trdovratno drisko, s katero se izločata kri in/ali sluz, spremljajo pa jo bolečine v trebuhu ali zvišana telesna temperatura), hiter pojav modric, krvaveče dlesni ali krvavitve iz nosu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cubicin

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Cubicin**

- Učinkovina je daptomicin. Ena viala s praškom vsebuje 350 mg daptomicina.
- Druga sestavina zdravila je natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Cubicin in vsebina pakiranja

Zdravilo Cubicin prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je na voljo v obliki pogače ali praška blede rumene do svetlo rjave barve v stekleni viali. Pred uporabo ga je treba zmešati s tekočino, da nastane raztopina.

Zdravilo Cubicin je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 vialo ali 5 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL} {mesec LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Navodilo za uporabo in ravnanje

Pakiranje po 350 mg:

Pri odraslih je daptomicin mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti. V nasprotju z odraslimi bolniki se pediatričnim bolnikom daptomicina ne sme dati z 2-minutno injekcijo. Pediatričnim bolnikom, starim od 7 do 17 let, je treba daptomicin infundirati 30 minut. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 7 let, ki prejemajo odmerek 9-12 mg/kg, je treba daptomicin dati v 60 minutah. Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

Zdravilo Cubicin za vnos z intravensko infuzijo, ki traja 30 ali 60 minut

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin za vnos z infuzijo je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi približno v 15 minutah. Pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu vial pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko infundiranje upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo ali redčenje liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

Za rekonstitucijo:

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni vial.
2. Vialo je treba nežno vrteti, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (običajni volumen 50 ml).

Za redčenje:

1. Z novo sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite ustrezno rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz vial, tako da vialo obrnete in raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz vial, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene vial odstranite potrebno količino raztopine.
2. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, tako da pripravite predpisan odmerek.
3. Prenesite potrebni rekonstituirani odmerek v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut.

Zdravilo Cubicin fizikalno ali kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Za sledeče snovi se je pokazalo, da so kompatibilne, kadar jih dodajajo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Kombinirani čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur pri shranjevanju v hladilniku).

Stabilnost razredčene raztopine v infuzijski vrečki je bila dokazana za 12 ur pri 25 °C oziroma za 24 ur, če je bila raztopina shranjena v hladilniku pri 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Cubicin za vnos z 2-minutno intravensko injekcijo (samo za odrasle bolnike)

Za rekonstitucijo zdravila Cubicin za intravensko injiciranje se ne sme uporabiti vode. Zdravilo Cubicin se sme rekonstituirati samo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin za injiciranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije.

Liofilizirano zdravilo se raztopi v približno 15 minutah. Dokončno pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu viala pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 7 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno vrteti, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini, in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala.
6. Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite prav vso raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite odmerek, ki je predpisan.
9. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi intravensko injicirati 2 minuti.

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine v viali v času uporabe zdravila je bila dokazana za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur, če je bila raztopina shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vendar je z mikrobiološkega stališča treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila, ki je pripravljeno

za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja odgovoren uporabnik sam. Ta čas naj ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena zgoraj.

Viale z zdravilom Cubicin so namenjene samo za enkratno uporabo. Vsak ostanek zdravila v viali je treba zavreči.

Navodilo za uporabo

Cubicin 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje daptomicin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cubicin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Cubicin
3. Kako se uporablja zdravilo Cubicin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cubicin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cubicin in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Cubicin prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je daptomicin. Daptomicin je protibakterijsko zdravilo, ki lahko zaustavi rast določenih bakterij. Zdravilo Cubicin se uporablja pri odraslih in otrocih ter mladostnikih (starih od 1 do 17 let) za zdravljenje okužb kože in tkiv pod kožo. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, kadar so povezane z okužbo kože.

Pri odraslih se zdravilo Cubicin uporablja tudi za zdravljenje okužb tkiv notranje plasti srca (vključno s srčnimi zaklopkami), kadar take okužbe povzroča vrsta bakterije z imenom *Staphylococcus aureus*. Uporablja se tudi za zdravljenje okužb krvi, ki jih povzroča ista vrsta bakterij, kadar so povezane z okužbo srca.

Glede na to, kakšno vrsto okužb(e) imate, vam bo zdravnik poleg zdravila Cubicin morda predpisal še druga protibakterijska zdravila.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Cubicin

Ne uporabljajte zdravila Cubicin

Če ste alergični na daptomicin ali natrijev hidroksid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če se to nanaša na vas, povejte zdravniku ali medicinski sestri. Če mislite, da bi lahko bili alergični, vprašajte za nasvet zdravnika ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden začnete prejemati zdravilo Cubicin, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro,

- če imate ali ste imeli težave z ledvicami. Zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Cubicin (glejte poglavje 3 tega navodila).
- občasno se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Cubicin, pojavijo občutljive ali boleče mišice ali šibkost mišic (za več informacij glejte poglavje 4 tega navodila). Če se to pojavi, obvestite zdravnika. Zdravnik bo poskrbel, da boste opravili krvne preiskave in vam svetoval, ali nadaljevati z uporabo zdravila Cubicin ali ne. Navadno simptomi izginejo nekaj dni po prenehanju uporabe zdravila Cubicin.

- če so se pri vas po prejemu daptomicina kadar koli pojavili hud kožni izpuščaj ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih ali resne težave z ledvicami.
- če imate izrazito zvečano telesno maso. Obstaja možnost, da bo raven zdravila Cubicin v vaši krvi višja kot pri osebah z normalno telesno maso, zato vas bo treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte zdravniku ali medicinski sestri, preden prejmete zdravilo Cubicin.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

- pri zdravljenju bolnikov s skoraj vsemi antibiotiki, vključno z zdravilom Cubicin, so opazili resne akutne alergijske reakcije. Simptomi lahko vključujejo piskanje pri dihanju, oteženo dihanje, otekanje obraza, vratu in žrela, izpuščaje in urtikarijo ali zvišano telesno temperaturo.
- pri uporabi zdravila Cubicin so poročali o resnih boleznih kože. Simptomi, ki se pojavijo s temi boleznimi kože, lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- pri uporabi zdravila Cubicin so poročali o resnih težavah z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj.
- kakršno koli nenavadno mravljinčenje ali odrevenelost v dlaneh in stopalih, izguba občutka ali težave z gibanjem. Če pride do navedenega, obvestite zdravnika, ki bo odločil, ali morate nadaljevati zdravljenje ali ne.
- driska, še posebej, če opazite zraven še kri ali sluz ali če driska postane huda ali trdovratna.
- če pride do zvišane telesne temperature, kašlja ali oteženega dihanja oziroma poslabšanja navedenih simptomov. To so lahko znaki redke, a resne bolezni pljuč, ki jo imenujemo eozinofilna pljučnica. Zdravnik vam bo pregledal pljuča in se odločil, ali je za vas nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Cubicin primerno ali ne.

Zdravilo Cubicin lahko moti laboratorijske teste, s katerimi izmerijo, kako dobro se strjuje vaša kri. Izvidi lahko kažejo slabo strjevanje krvi, kadar se kri v resnici normalno strjuje. Zato mora zdravnik upoštevati, da prejimate zdravilo Cubicin. Zdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Cubicin.

Zdravnik bo naročil preiskave krvi za spremljanje stanja vaših mišic, in sicer pred začetkom zdravljenja in nato pogosto med zdravljenjem z zdravilom Cubicin.

Otroci in mladostniki

Zdravila Cubicin se ne sme uporabljati pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, ker rezultati študij na živalih kažejo na možnost hudih neželenih učinkov v tej starostni skupini.

Uporaba pri starejših

Pri osebah, starih več kot 65 let, se sme uporabljati enake odmerke kot pri ostalih odraslih osebah, če njihove ledvice delujejo normalno.

Druga zdravila in zdravilo Cubicin

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Posebno pomembno je, da omenite naslednja zdravila:

- zdravila, ki jih imenujemo statini ali fibrati (za zniževanje holesterola), ali ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presadka in pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali pri atopijskem dermatitisu). Možno je, da se bo pojavilo več neželenih učinkov na mišice, kadar se ta zdravila (in še nekatera druga, ki vplivajo na mišice) jemljejo v času zdravljenja z zdravilom Cubicin. Zdravnik se bo morda odločil, da vam ne bo predpisal zdravila Cubicin ali pa bo zdravljenje za nekaj časa prekinil.
- zdravila proti bolečinam, ki se imenujejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali zaviralci

- COX-2 (npr. celekoksib). Ta zdravila lahko vplivajo na učinke zdravila Cubicin v ledvicah.
- peroralne antikoagulate (na primer varfarin), to so zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi. Zdravnik vam bo morda moral večkrat določati čas strjevanja krvi.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Cubicin se navadno ne uporablja pri nosečnicah. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

Če prejimate zdravilo Cubicin, ne smete dojiti, ker bi zdravilo lahko prehajalo v mleko in vplivalo na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri zdravilu Cubicin ni znanih učinkov na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Cubicin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se uporablja zdravilo Cubicin

Zdravilo Cubicin vam bo navadno dal zdravnik ali medicinska sestra.

Odrasli (stari 18 let ali več)

Odmerek zdravila je odvisen od vaše telesne mase in vrste okužbe, ki jo je treba zdraviti. Običajni odmerek za odrasle je za okužbe kože 4 mg na vsak kilogram (kg) telesne mase enkrat dnevno oziroma za okužbe srca ali krvi v povezavi z okužbo kože ali srca 6 mg na vsak kilogram telesne mase enkrat dnevno. Pri odraslih bolnikih se ta odmerek aplicira v krvni obtok (v veno) bodisi kot infuzijo, ki traja okrog 30 minut ali kot injekcijo, ki traja približno 2 minuti. Enak odmerek je priporočen tudi za osebe, ki so stare več kot 65 let, če njihove ledvice dobro delujejo.

Če vaše ledvice ne delujejo dobro, boste prejemale zdravilo Cubicin manj pogosto, npr. vsak drugi dan. Če ste na dializi in je vaš naslednji odmerek zdravila Cubicin predviden na dializni dan, boste običajno prejeli zdravilo Cubicin po končani dializi.

Otroci in mladostniki (stari od 1 do 17 let)

Višina odmerkov za otroke in mladostnike (v starosti od 1 do 17 let) je odvisna od starosti bolnika in vrste zdravljene okužbe. Ta odmerek se aplicira v krvni obtok (v veno) kot infuzija, ki traja okrog 30-60 minut.

Postopek zdravljenja običajno traja od 1 do 2 tednov pri okužbah kože. Pri okužbah krvi ali srca in okužbah kože bo zdravnik odločil, kako dolgo vas bo treba zdraviti.

Podrobna navodila za uporabo in rokovanje z zdravilom so navedena na koncu navodila za uporabo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so navedeni najbolj resni neželeni učinki:

Resni neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- poročali so o preobčutljivostni reakciji (resni alergijski reakciji, ki med drugim vključuje anafilaksijo in angioedem), do katere je v nekaterih primerih prišlo v času odmerjanja zdravila Cubicin. V primeru resne alergijske reakcije je potrebna takojšnja zdravniška pomoč. Če se pojavi kateri koli od spodaj navedenih simptomov, takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri:
 - bolečina ali stiskanje v prsih,
 - izpuščaj ali urtikarija,
 - otekanje okrog grla in žrela,
 - hiter ali slaboten pulz,
 - piskajoče dihanje,
 - zvišana telesna temperatura,
 - tresenje ali drgetanje,
 - navali vročine,
 - omotičnost,
 - omedlevica,
 - kovinski okus.
- takoj povejte zdravniku, če občutite nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost. Mišične težave so lahko resen zaplet, vključno z razpadanjem mišic (rabdomiolizo), ki lahko privede do okvare ledvic.

Drugi resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Cubicin, so:

- redka, a potencialno resna bolezen pljuč, imenovana eozinofilna pljučnica, do katere je večinoma prišlo po več kot 2 tednih zdravljenja. Simptomi lahko vključujejo oteženo dihanje, pojav ali poslabšanje kašlja ali pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature.
- resne bolezni kože. Simptomi lahko vključujejo:
 - pojav ali poslabšanje zvišane telesne temperature,
 - dvignjene rdeče ali s tekočino napolnjene mehurčke, ki se na začetku lahko pojavijo na vaših pazduhah ali na prsih ali v dimljah in se razširijo po večjem delu telesa,
 - mehurje ali razjede v ustih ali na genitalijah.
- resne težave z ledvicami. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo in izpuščaj. Če opazite navedene simptome, takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri. Zdravnik bo naročil dodatne preiskave za postavitev diagnoze.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glivične okužbe kot je ustni oprh ali gobice,
- okužba sečil,
- znižano število rdečih krvnih celic (anemija),
- omotičnost, tesnoba, težave s spanjem,
- glavobol,
- zvišana telesna temperatura, oslabelost (astenija),
- visok ali nizek krvni tlak,
- zaprtje, bolečine v trebuhu,
- driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- vetrovi,
- napihnjenost ali napenjanje v trebuhu,
- kožni izpuščaj ali srbenje,
- bolečina, srbenje ali rdečina na mestu infundiranja,
- bolečine v rokah ali nogah,
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih testov ali kreatin-fosfokinaze (CPK).

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki, do katerih lahko pride pri zdravljenju z zdravilom Cubicin:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleznih krvi (na primer zvečano število majhnih krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti in lahko povečajo nagnjenost krvi k strjevanju, zvišane koncentracije nekaterih vrst belih krvnih celic),
- zmanjšan apetit,
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal, motnje okušanja,
- tresenje,
- spremembe srčnega ritma, navali rdečice,
- prebavne težave (dispepsija), vnetje jezika,
- srbeč kožni izpuščaj,
- bolečine ali krči v mišicah ali šibkost mišic, vnetje mišic (miozitis), bolečine v sklepih,
- težave z ledvicami,
- vnetje in draženje v nožnici,
- bolečine po celem telesu ali šibkost, utrujenost (izčrpanost),
- izvidi preiskav krvi, ki kažejo zvišane vrednosti glukoze v krvi, kreatinina v serumu, mioglobina ali laktat-dehidrogenaze (LDH), podaljšan čas strjevanja krvi ali elektrolitsko neravnovesje,
- srbeče oči.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- rumeno obarvanje kože in oči,
- podaljšan protrombinski čas.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Vnetje debelega črevesa zaradi protibakterijskih zdravil, vključno s psevdomembranskim kolitisom (s hudo in trdovratno drisko, s katero se izločata kri in/ali sluz, spremljajo pa jo bolečine v trebuhu ali zvišana telesna temperatura), hiter pojav modric, krvaveče dlesni ali krvavitve iz nosu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cubicin

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cubicin

- Učinkovina je daptomicin. Ena viala s praškom vsebuje 500 mg daptomicina.
- Druga sestavina zdravila je natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Cubicin in vsebina pakiranja

Zdravilo Cubicin prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je na voljo v obliki pogače ali praška blede rumene do svetlo rjave barve v stekleni viali. Pred uporabo ga je treba zmešati s tekočino, da nastane raztopina.

Zdravilo Cubicin je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 vialo ali 5 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL} {mesec LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Navodilo za uporabo in ravnanje

Pakiranje po 500 mg:

Pri odraslih je daptomicin mogoče aplicirati intravensko v obliki infuzije, ki traja 30 minut, ali v obliki injekcije, ki traja 2 minuti. V nasprotju z odraslimi bolniki se pediatričnim bolnikom daptomicina ne sme dati z 2-minutno injekcijo. Pediatričnim bolnikom, starim od 7 do 17 let, je treba daptomicin infundirati 30 minut. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 7 let, ki prejemajo odmerke 9-12 mg/kg, je treba daptomicin dati v 60 minutah. Za pripravo raztopine za infundiranje so potrebni dodatni koraki za razredčenje, kot je opisano spodaj.

Zdravilo Cubicin za vnos z intravensko infuzijo, ki traja 30 ali 60 minut

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin za vnos z infuzijo je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Liofilizirano zdravilo se raztopi približno v 15 minutah. Pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu vial pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko infundiranje upoštevajte naslednja navodila: Za rekonstitucijo ali redčenje liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

Za rekonstitucijo:

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno vrteti, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) (običajni volumen 50 ml).

Za redčenje:

1. Z novo sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite ustrezno rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala, tako da vialo obrnete in raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjeni viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite potrebno količino raztopine.
2. Iztisnite zrak, velike mehurčke in morebitno odvečno količino raztopine, tako da pripravite predpisan odmerek.
3. Prenesite potrebni rekonstituirani odmerek v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
4. Rekonstituirano in razredčeno raztopino je treba nato intravensko infundirati 30 ali 60 minut.

Zdravilo Cubicin fizikalno ali kemijsko ni kompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Za sledeče snovi se je pokazalo, da so kompatibilne, kadar jih dodajajo v raztopine za infundiranje, ki vsebujejo zdravilo Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriakson, gentamicin, flukonazol, levofloksacin, dopamin, heparin in lidokain.

Kombinirani čas shranjevanja (rekonstituirana raztopina v viali in razredčena raztopina v infuzijski vrečki) pri 25 °C ne sme presegati 12 ur (ali 24 ur pri shranjevanju v hladilniku).

Stabilnost razredčene raztopine v infuzijski vrečki je bila dokazana za 12 ur pri 25 °C oziroma za 24 ur, če je bila raztopina shranjena v hladilniku pri 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Cubicin za vnos z 2-minutno intravensko injekcijo (samo za odrasle bolnike)

Za rekonstitucijo zdravila Cubicin za intravensko injiciranje se ne sme uporabiti vode. Zdravilo Cubicin se sme rekonstituirati samo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Koncentracijo 50 mg/ml zdravila Cubicin za injiciranje je mogoče pripraviti z rekonstitucijo liofiliziranega zdravila s 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije.

Liofilizirano zdravilo se raztopi v približno 15 minutah. Dokončno pripravljena raztopina je videti bistra, ob robu vial pa lahko ostanejo majhni mehurčki ali pena.

Pri pripravljanju zdravila Cubicin za intravensko injiciranje upoštevajte naslednja navodila:

Za rekonstitucijo liofiliziranega zdravila Cubicin je treba med celotnim postopkom uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko iz polipropilena je treba odstraniti, tako da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška. Vrh gumijastega zamaška obrišite z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Po čiščenju se gumijastega zamaška ne dotikajte več in pazite, da ne pride v stik s katero koli drugo površino. S sterilno iglo za prenos premera 21 G ali manj ali z brezigelnim pripomočkom v injekcijsko brizgo povlecite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in jo nato skozi sredino gumijastega zamaška počasi vbrizgajte v vialo, pri tem naj bo igla usmerjena proti steni viala.
2. Vialo je treba nežno vrteti, da se zagotovi popolna navlažitev celotnega zdravila, in jo nato pustiti stati 10 minut.
3. Nazadnje je treba vialo nekaj minut nežno obračati/vrteti, kolikor je potrebno, da dobimo bistro rekonstituirano raztopino. Izogibajte se močnemu stresanju, da se zdravilo ne začne peniti.
4. Rekonstituirano raztopino je treba pazljivo preveriti in se prepričati, da je zdravilo v raztopini in jo pred uporabo vizualno pregledati, da v njej ni vidnih delcev. Rekonstituirane raztopine zdravila Cubicin so v barvnem razponu od blede rumene do svetlo rjave barve.
5. S sterilno iglo premera 21 G ali manj počasi povlecite rekonstituirano tekočino (50 mg daptomicina/ml) iz viala.
6. Obrnite vialo, tako da raztopina lahko steče proti zamašku. Vzemite novo injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo vstavite v obrnjeno vialo. Ko raztopino vlečete v injekcijsko brizgo, naj bo konica injekcijske igle v še vedno obrnjene viali nameščena čisto na dnu raztopine v viali. Preden injekcijsko iglo izvlečete iz viala, potegnite bat povsem do konca cevi injekcijske brizge, tako da lahko iz obrnjene viala odstranite prav vso raztopino.
7. Injekcijsko iglo na injekcijski brizgi zamenjajte z novo za intravensko injiciranje.
8. Iztisnite zrak, velike mehurčke in odvečno raztopino, tako da pripravite odmerek, ki je predpisan.
9. Rekonstituirano raztopino je treba nato počasi intravensko injicirati 2 minuti.

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine v viali v času uporabe zdravila je bila dokazana za 12 ur pri 25 °C in do 48 ur, če je bila raztopina shranjena v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vendar je z mikrobiološkega stališča treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila, ki je pripravljeno

za uporabo, ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja odgovoren uporabnik sam. Ta čas naj ne bi bil daljši od 24 ur pri 2 °C - 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/razredčitev izvedena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena zgoraj.

Viale z zdravilom Cubicin so namenjene samo za enkratno uporabo. Vsak ostanek zdravila v viali je treba zavreči.