

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 350 mg.

Po rekonstituci s použitím 7 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) je v jednom ml obsaženo 50 mg daptomycinu.

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 500 mg.

Po rekonstituci s použitím 10 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) je v jednom ml obsaženo 50 mg daptomycinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bledě žlutý až světle hnědý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cubicin je indikován k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1).

- Komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání (cSSTI) u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 do 17 let).
- Pravostranná infekční endokarditida (RIE) vyvolaná bakterií *Staphylococcus aureus* u dospělých pacientů. Je doporučeno, aby rozhodnutí o použití daptomycinu bylo učiněno na základě antibakteriální citlivosti organismu a na základě porady s expertem. Viz body 4.4 a 5.1.
- Bakteriémie způsobená bakterií *Staphylococcus aureus* (SAB) u dospělých a pediatrických pacientů (1 rok až 17 let věku). Při použití u dospělých pacientů má být použití u bakteriémie doprovázené RIE nebo cSSTI, zatímco u pediatrických pacientů má být u bakteriémie doprovázené cSSTI.

Daptomycin je účinný pouze proti grampozitivním bakteriím (viz bod 5.1). V případě smíšených infekcí, kde je podezření na gramnegativní bakterie a/nebo určité typy anaerobních bakterií, by měl být přípravek Cubicin podáván společně s vhodným(i) antibakteriálním(i) agens.

Je nutné vzít v úvahu platné směrnice o správném užívání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Byly provedeny klinické studie u pacientů, kteří dostávali nejméně 30minutovou infuzi daptomycinu. Klinická data u pacientů s podáváním daptomycinu formou 2minutové injekce nejsou k dispozici. Tento způsob podání byl studován pouze u zdravých dobrovolníků. Přesto, pokud porovnáme podání jednorázovou injekcí se stejnými dávkami podanými formou 30minutové intravenózní infuze, nebyly

zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice ani bezpečnostním profilu daptomycinu (viz také body 4.8 a 5.2).

Dávkování

Dospělí

- cSSTI bez současné SAB: přípravek Cubicin 4 mg/kg se podává jednou za 24 hodin po dobu 7 - 14 dní nebo do vyléčení infekce (viz bod 5.1).
- cSSTI se SAB: přípravek Cubicin 6 mg/kg se podává jednou za 24 hodin. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže. Potřebná délka terapie může překročit 14 dní v souladu s předpokládaným rizikem komplikací u jednotlivého pacienta.
- Známa nebo suspektní pravostranná infekční endokarditida vyvolaná bakterií *Staphylococcus aureus*: přípravek Cubicin 6 mg/kg se podává jednou za 24 hodin. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže. Délka léčby má být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.

Přípravek Cubicin se podává intravenózně v 0,9% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Přípravek Cubicin se nesmí podávat častěji než jednou denně.

Hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) se musí měřit na počátku a dále v pravidelných intervalech během léčby (nejméně jednou týdně) (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Daptomycin je eliminován primárně ledvinami.

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem (viz tabulka a poznámky níže) má být přípravek Cubicin používán u dospělých pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) pouze pokud se předpokládá, že očekávaný klinický přínos převáží potenciální riziko. U všech pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin musí být pečlivě sledována odpověď na léčbu, funkce ledvin a hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) (viz také body 4.4 a 5.2). Dávkovací režim přípravku Cubicin u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

Úprava dávky u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin podle indikace a clearance kreatininu

Indikace	Clearance kreatininu	Doporučené dávkování	Poznámky
cSSTI bez SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg jednou denně	Viz bod 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg každých 48 hodin	(1, 2)
RIE nebo cSSTI se SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg jednou denně	Viz bod 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg každých 48 hodin	(1, 2)

cSSTI = komplikované infekce kůže a měkkých tkání; SAB = bakteriémie *S. aureus*
(1) Bezpečnost a účinnost dávkování s upraveným intervalem nebyly hodnoceny v kontrolovaných klinických studiích a doporučení vychází z údajů získaných z farmakokinetických studií a modelových výsledků (viz body 4.4 a 5.2).
(2) Stejně úpravy dávky, které jsou založeny na farmakokinetických údajích od dobrovolníků včetně PK modelových výsledků, jsou doporučeny u dospělých hemodialyzovaných pacientů nebo u pacientů

podstupujících kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD). Kdykoli je to možné, má být Cubicin ve dnech dialýzy podáván až po jejím dokončení (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Při podávání přípravku Cubicin pacientům s mírným nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nejsou k dispozici žádné údaje. Proto by se při podávání přípravku Cubicin takovýmto pacientům mělo postupovat obezřetně.

Starší pacienti

U starších pacientů se používá doporučené dávkování, s výjimkou pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz výše a bod 4.4).

Pediatričtí pacienti (1 až 17 let)

Doporučené dávkovací režimy pro pediatrické pacienty podle věku a indikace jsou uvedeny níže.

Věková skupina	Indikace			
	cSSTI bez SAB		cSSTI spojená se SAB	
	Dávkovací režim	Doba trvání terapie	Dávkovací režim	Doba trvání terapie
12 až 17 let	5 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 30 minut	až 14 dní	7 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 30 minut	(1)
7 až 11 let	7 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 30 minut		9 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 30 minut	
2 až 6 let	9 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 60 minut		12 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 60 minut	
1 až < 2 roky	10 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 60 minut		12 mg/kg každých 24 hodin; infuze po dobu 60 minut	
<p>cSSTI = komplikované infekce kůže a měkkých tkání; SAB = bakteriemie <i>S. aureus</i>; (1) Minimální délka léčby přípravkem Cubicin u pediatrické populace se SAB má být v souladu s vnímaným rizikem komplikací u jednotlivých pacientů. V souladu s vnímaným rizikem komplikací u jednotlivých pacientů může být třeba delší podávání přípravku Cubicin než 14 dnů. Průměrná doba i.v. podávání přípravku Cubicin v pediatrické studii se SAB byla 12 dní s rozmezím od 1 do 44 dnů. Délka léčby má být v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními.</p>				

Přípravek Cubicin se podává intravenózně v 0,9 % roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6). Přípravek Cubicin nemá být podán častěji než jednou denně.

Hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) musí být měřeny před zahájením léčby a v pravidelných intervalech (nejméně jednou týdně) během léčby (viz bod 4.4).

Přípravek Cubicin nemá být podáván pediatrickým pacientům do jednoho roku vzhledem k riziku možných účinků na muskulární, neuromuskulární a/nebo nervový systém (buď periferní a/nebo centrální), které byly pozorovány u novorozenců štěňat (viz bod 5.3).

Způsob podání

U dospělých se přípravek Cubicin podává intravenózní infuzí (viz bod 6.6) a aplikuje se v průběhu 30 minut, nebo intravenózní injekcí (viz bod 6.6) a aplikuje se v průběhu 2 minut.

U pediatrických pacientů ve věku od 7 do 17 let se přípravek Cubicin podává intravenózní infuzí v průběhu 30 minut (viz bod 6.6). U pediatrických pacientů ve věku od 1 do 6 let se přípravek Cubicin podává intravenózní infuzí v průběhu 60 minut (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Pokud je po zahájení léčby přípravkem Cubicin identifikováno jiné ložisko infekce než cSSTI nebo RIE, mělo by být zváženo zahájení alternativní antibakteriální terapie s prokázanou účinností v léčbě tohoto specifického typu infekce(i).

Anafylaktické/hypersenzitivní reakce

Při podávání přípravku Cubicin byly hlášené anafylaktické/hypersenzitivní reakce. Pokud se vyskytne alergická reakce na přípravek Cubicin, přerušete užívání a začněte s adekvátní léčbou.

Pneumonie

V klinických studiích bylo prokázáno, že přípravek Cubicin není účinný při léčbě pneumonie. Přípravek Cubicin proto není určen pro léčbu pneumonie.

RIE způsobená *Staphylococcus aureus*

Klinické údaje o použití přípravku Cubicin v léčbě RIE způsobené *Staphylococcus aureus* jsou limitované počtem 19 dospělých pacientů (viz „Informace z klinických studií“ bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku Cubicin u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s pravostrannou infekční endokarditidou (RIE) vyvolanou bakterií *Staphylococcus aureus* nebyla stanovena.

Účinnost přípravku Cubicin u pacientů s náhradou chlopně nebo s levostrannou infekční endokarditidou způsobenou *Staphylococcus aureus* nebyla prokázána.

Hluboké infekce

U pacientů s hlubokými infekcemi je nutno bez odkladu provést požadovaný chirurgický zákrok (např. debridement, odstranění protetických pomůcek, chirurgický výkon k náhradě chlopně).

Enterokokové infekce

Není dostatek důkazů, aby bylo možné učinit jakékoli závěry ohledně možné klinické účinnosti přípravku Cubicin proti enterokokovým infekcím, včetně *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*. Navíc dávkovací režimy daptomycinu, které by mohly být vhodné pro léčbu enterokokových infekcí, s bakteriemií nebo bez bakteriemií, nebyly určeny. Byly hlášeny případy selhání daptomycinu v léčbě enterokokových infekcí, které byly většinou doprovázeny bakteriemií. V některých případech bylo selhání léčby spojeno se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěnou rezistencí organismů na daptomycin (viz bod 5.1).

Necitlivé mikroorganismy

Užívání antibakteriálních látek může podporovat přerůstání necitlivých mikroorganismů. Pokud se v průběhu léčby objeví superinfekce, je třeba přijmout vhodná opatření.

Průjem vyvolaný *Clostridium difficile*

Při užití přípravku Cubicin byl hlášen průjem vyvolaný *Clostridium difficile* (CDAD) (viz bod 4.8). Pokud je CDAD suspektní nebo potvrzený, může být nutné přerušit léčbu přípravkem Cubicin a zavedení příslušné klinicky indikované léčby.

Laboratorní testování lékových interakcí

Pokud byly k analýze použity určité rekombinantní tromboplastinové reagensy, bylo pozorováno falešné prodloužení protrombinového času (PT) a zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz také bod 4.5).

Kreatinfosfokináza a myopatie

V průběhu léčby přípravkem Cubicin byly zaznamenány případy zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK; izoenzym MM) v plazmě ve spojení s bolestmi a/nebo slabostí svalů a případy myositidy, myoglobinémie a rhabdomyolýzy (viz také body 4.5, 4.8 a 5.3). V klinických studiích se výrazný nárůst CPK v plazmě na > 5x horní hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) bez svalových symptomů vyskytl častěji u pacientů léčených přípravkem Cubicin (1,9 %) než u pacientů, kterým byly podávány komparátory (0,5 %). Proto se doporučuje:

- CPK v plazmě se v průběhu léčby má měřit u všech pacientů na začátku léčby a pak v pravidelných intervalech (nejméně jednou týdně).
- CPK se má měřit častěji (např. každé 2 - 3 dny minimálně během prvních dvou týdnů léčby) u pacientů s vyšším rizikem rozvoje myopatie. Například pacienti s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min, viz také bod 4.2), včetně hemodialyzovaných pacientů nebo pacientů na CAPD a pacientů, kteří užívali další léčivé přípravky, o nichž je známo, že souvisejí s myopatií (např. inhibitory reduktázy hydroxymethylglutaryl-koenzymu A, fibráty a cyklosporin).
- Nelze vyloučit, že u pacientů s hodnotou CPK na začátku léčby vyšší než 5násobek horní hranice normálu může hrozit zvýšené riziko dalšího nárůstu v průběhu léčby daptomycinem. To má být vzato v úvahu při zahájení léčby daptomycinem a v případě, že je daptomycin podáván, mají být tito pacienti sledováni častěji než jednou týdně.
- přípravek Cubicin nemá být podáván pacientům, kteří užívají jiné léčivé přípravky související s myopatií, ledaže by se předpokládalo, že přínos pro pacienta převáží riziko.
- Pacienti mají být v průběhu léčby pravidelně vyšetřováni, nemají-li známky či příznaky, které by mohly ukazovat na myopatii.
- U pacientů, u nichž se objeví svalová bolest, citlivost, slabost nebo křeče nejasného původu, se mají hodnoty CPK sledovat každé 2 dny. Při výskytu svalových symptomů nejasného původu má být léčba Cubicinem přerušena v případě, že hodnota CPK je vyšší než 5xULN.

Periferní neuropatie

Pacienti, u nichž se v průběhu léčby přípravkem Cubicin vyskytnou známky nebo příznaky, které by mohly ukazovat na periferní neuropatii, by měli být vyšetřeni a mělo by být zváženo přerušování léčby daptomycinem (viz body 4.8 a 5.3).

Pediatrická populace

Vzhledem k riziku možných účinků na muskulární, neuromuskulární a/nebo nervový systém (buď periferní a/nebo centrální), které byly pozorovány u novorozenců psů (viz bod 5.3), nemá být přípravek Cubicin podáván pediatrickým pacientům mladším než 1 rok.

Eozinofilní pneumonie

U pacientů, kterým byl podáván přípravek Cubicin, byla hlášena eozinofilní pneumonie (viz bod 4.8). V nejčastěji hlášených případech spojených s přípravkem Cubicin se u pacientů objevila horečka, dušnost s hypoxickou respirační insuficiencí a difúzními plicními infiltráty nebo organizující se pneumonie. Většina případů se objevila po více než 2 týdnech léčby přípravkem Cubicin a stav se zlepšil při přerušování léčby přípravkem Cubicin a zahájení léčby steroidy. Byly hlášeny rekurence eozinofilní pneumonie po reexpozici. Pacienti, u nichž se tyto známky a symptomy při užívání přípravku Cubicin projeví, mají podstoupit okamžité lékařské vyšetření včetně (pokud je zapotřebí) bronchoalveolární laváže, za účelem vyloučení jiných příčin (např. bakteriálních infekcí, plísňových infekcí, parazitů, jiných léčivých přípravků). Léčba přípravkem Cubicin má být okamžitě ukončena a pokud je to vhodné, má být zahájena léčba systémovými steroidy.

Porucha funkce ledvin

V průběhu léčby přípravkem Cubicin bylo zaznamenáno poruchu funkce ledvin. Těžkou poruchu funkce ledvin může být samo o sobě příčinou zvyšování hladin daptomycinu, což může zvyšovat riziko vzniku myopatie (viz výše).

Úprava dávkovacího intervalu přípravku Cubicin je nutná u dospělých pacientů, kteří mají clearance kreatininu < 30 ml/min (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost dávkování s upraveným intervalem podání nebyly hodnoceny v kontrolovaných klinických studiích a doporučení vychází především z farmakokinetických modelových dat. Přípravek Cubicin má být u takových pacientů podáván pouze v případech, kdy se předpokládá, že očekávaný klinický přínos převáží potenciální riziko.

Doporučuje se obezřetnost při podávání přípravku Cubicin pacientům, kteří již trpí určitým stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) před zahájením léčby přípravkem Cubicin. Doporučuje se pravidelné sledování funkce ledvin (viz také bod 5.2).

Navíc se pravidelné sledování funkce ledvin doporučuje v průběhu doprovodného podávání potenciálně nefrotoxických agens, bez ohledu na pacientovu předchozí renální funkci (viz také bod 4.5).

Dávkovací režim přípravku Cubicin u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

Obezita

U obézních osob s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 40 kg/m², ale s hodnotou clearance kreatininu > 70 ml/min, byla hodnota AUC_{0-∞} daptomycinu významně zvýšená (průměrně o 42 % vyšší) ve srovnání s odpovídajícími neobézními kontrolními osobami. K dispozici jsou jen omezené informace o bezpečnosti a účinnosti daptomycinu u velmi obézních osob, a doporučuje se tudíž obezřetnost. Nicméně v současné době neexistují důkazy o tom, že by byla nutná redukce dávkování (viz bod 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Daptomycin podléhá nepatrně až vůbec metabolismu zprostředkovanému cytochromem P450 (CYP450). Je nepravděpodobné, že by daptomycin mohl inhibovat nebo indukovat metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných systémem P450.

Interakční studie pro přípravek Cubicin byly provedeny s aztreonamem, tobramycinem, warfarinem a probenecidem. Daptomycin neměl žádný účinek na farmakokinetiku warfarinu ani probenecidu a tyto léčivé přípravky nezměnily farmakokinetiku daptomycinu. Farmakokinetika daptomycinu nebyla významně pozměněna aztreonamem.

Ačkoli byly zjištěny malé změny ve farmakokinetice daptomycinu a tobramycinu při společném podávání intravenózní infuze po dobu 30-ti minut při použití přípravku Cubicin 2 mg/kg, nebyly tyto změny statisticky významné. Interakce mezi daptomycinem a tobramycinem se schválenou dávkou přípravku Cubicin nejsou známy. Při současném podávání přípravku Cubicin s tobramycinem je nutné dbát zvýšené opatrnosti.

Zkušenosti se současným podáváním přípravku Cubicin a warfarinu jsou omezené. Studie s přípravkem Cubicin a jiným antikoagulanciem kromě warfarinu nebyly provedeny. U pacientů, kterým byl podáván přípravek Cubicin a warfarin, má být antikoagulační aktivita sledována několik dní po zahájení léčby přípravkem Cubicin.

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti, pokud jde o současné podání daptomycinu s jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat myopatii (např. inhibitory HMG-CoA reductázy). Nicméně byly zaznamenány případy výrazného vzrůstu hodnot CPK a případy rhabdomyolýzy u dospělých pacientů užívajících některý z těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Cubicin. Doporučuje se, aby ostatní medikace související s myopatií byly v průběhu léčby léčivým přípravkem Cubicin pokud

možno dočasně přerušeny, s výjimkou případů kdy se předpokládá, že přínos současného podávání převáží riziko. Není-li možné vyhnout se současnému podávání, je třeba měřit hodnoty CPK častěji než jednou týdně a pacienti mají být pozorně sledováni, nemají-li známky či příznaky, které by mohly ukazovat na myopatii. Viz body 4.4, 4.8 a 5.3.

Daptomycin je primárně vylučován renální filtrací, a tak mohou být plazmatické hladiny zvýšené při současném podávání s léčivými přípravky, které snižují renální filtraci (např. NSAID a inhibitory COX-2). Navíc existuje možnost výskytu farmakodynamických interakcí v průběhu současného podávání v důsledku aditivních renálních účinků. Proto se doporučuje obezřetnost, jestliže je daptomycin podáván současně s jakýmkoli dalším léčivým přípravkem, o němž je známo, že snižuje renální filtraci.

V průběhu sledování přípravku po jeho uvedení na trh byly zaznamenány případy interference mezi daptomycinem a určitým reagens, které se používá při některých testech protrombinového času/mezinárodně normalizovaného poměru (PT/INR). Tato interference měla za následek falešné prodloužení PT a zvýšení INR. Jestliže jsou u pacientů, kterým je podáván daptomycin, pozorovány nevysvětlené odchylky hodnot PT/INR, má být vzata v potaz možná in vitro interakce při laboratorních testech. Možnost chybných výsledků lze minimalizovat odběrem vzorků pro stanovení PT nebo INR přibližně v době, kdy jsou koncentrace daptomycinu v plazmě minimální (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání daptomycinu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Cubicin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné, tj. pouze tehdy, jestliže očekávaný přínos převáží možné riziko.

Kojení

V jednopřípadové studii u lidí byl přípravek Cubicin v dávce 500 mg/den intravenózně podáván kojící matce denně po dobu 28 dnů a vzorky mateřského mléka pacientky byly odebírány během 24 hodin ve 27. dni. Nejvyšší naměřená koncentrace daptomycinu v mateřském mléce byla 0,045 mcg/ml, což je nízká koncentrace. Proto má být kojení přerušeno u kojících žen, kterým je podáván přípravek Cubicin, dokud nebude získáno více zkušeností.

Fertilita

U daptomycinu nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se vlivu na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Na základě zaznamenaných nežádoucích účinků léku se předpokládá, že přípravek Cubicin pravděpodobně nemá účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl přípravek Cubicin podán 2 011 dospělým osobám. Během těchto studií dostávalo 1 221 osob denní dávku 4 mg/kg, z toho bylo 1 108 pacientů a 113 zdravých dobrovolníků; 460 osob dostávalo denní dávku 6 mg/kg, z toho bylo 304 pacientů a 156 zdravých dobrovolníků. V pediatrických studiích dostalo přípravek Cubicin 372 pacientů, z nichž 61 dostalo jednorázovou dávku a 311 bylo léčeno dle doporučení pro cSSTI nebo SAB (denní dávka v rozmezí od 4 mg/kg do

12 mg/kg). Nežádoucí účinky (tj. ty, které podle řešitele studie možná, pravděpodobně nebo určitě souvisejí s podávaným léčivým přípravkem) byly se stejnou četností zaznamenány jak u přípravku Cubicin, tak u srovnávacích režimů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (četnost výskytu časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)) jsou: Mykotické infekce, infekce močových cest, kandidózy, anemie, úzkost, nespavost, závratě, bolesti hlavy, hypertenze, hypotenze, gastrointestinální a abdominální bolesti, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, plynatost, nadýmání a distenze, abnormální výsledky jaterních testů (zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP)), vyrážka, svědění, bolest končetin, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CK) v séru, reakce v místě infúze, pyrexie, slabost.

Mezi méně často hlášené, ale vážnější nežádoucí účinky patří alergické reakce, eozinofilní pneumonie (občas se projevující jako organizující se pneumonie), léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), angioedém a rhabdomyolýza.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly v průběhu léčby a dalšího sledování zaznamenány s četností odpovídající kategoriím velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit):

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky z klinických studií a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	<i>Časté:</i>	Mykotické infekce, infekce močových cest, kandidózy
	<i>Méně časté:</i>	Fungemie
	<i>Není známo*:</i>	Průjem související s <i>Clostridium difficile</i> **
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Časté:</i>	Anemie
	<i>Méně časté:</i>	Trombocytémie, eozinofilie, zvýšení INR, leukocytóza
	<i>Vzácné:</i>	Prodloužení protrombinového času (PT)
	<i>Není známo*:</i>	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Není známo*:</i>	Hypersenzitivita** projevující se izolovanými spontánními hlášeními včetně (ale ne pouze) angioedém, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), plicní eozinofilie, vesikulobulózní vyrážky s postižením sliznic a pocitem orofaryngeálního otoku, anafylaxe**, reakce spojená s infúzí včetně následujících symptomů: tachykardie, sípání, pyrexie, třesavka, generalizované zrudnutí, vertigo, synkopa a kovová chuť
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i>	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, porucha elektrolytové rovnováhy
Psychiatrické poruchy	<i>Časté:</i>	Úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i>	Závratě, bolest hlavy
	<i>Méně časté:</i>	Parestezie, poruchy vnímání chuti, tremor, podráždění očí
	<i>Není známo*:</i>	Periferální neuropatie**
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté:</i>	Vertigo

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i>	Supraventrikulární tachykardie, extrasystola
Cévní poruchy	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Hypertenze, hypotenze Zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Není známo:</i>	Eozinofilní pneumonie ^{1**} , kašel
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, plynatost, nadýmání a distenze Dyspepsie, zánět jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Časté:</i> <i>Vzácné:</i>	Abnormální výsledky jaterních testů ² (zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP)) Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i> <i>Není známo*:</i>	Vyrážka, svědění Kopřivka Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i> <i>Není známo*:</i>	Bolest končetin, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) ² v séru Myozitida, zvýšený myoglobin, svalová slabost, bolest svalů, artralgie, zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) v séru, svalové křeče Rhabdomyolýza ^{3**}
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i>	Porucha funkce ledvin včetně renálního selhání a renální insuficience, zvýšení hladiny kreatininu v séru
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté:</i>	Zánět pochvy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> <i>Méně časté:</i>	Reakce v místě aplikace infuze, pyrexie, slabost Únava, bolest

* Založeno na hlášení po uvedení na trh. Protože tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně z populace o neznámé velikosti, není možné spolehlivě stanovit jejich četnost, a proto jsou kategorizovány, jako není známo.

** Viz bod 4.4.

¹ Ačkoli je přesný výskyt eozinofilní pneumonie v souvislosti s užíváním daptomycinu neznámý, dosud hlášený podíl na spontánním hlášení je velmi nízký (< 1/10 000).

² Při některých případech myopatie se zvýšeným CPK a svalovými příznaky byly u pacientů zjištěny také zvýšené hladiny transamináz. Tato zvýšení transamináz byla pravděpodobně spojená s účinky na kosterní svalovinu. Většina zvýšení transamináz byla stupně 1 - 3 a upravila se po ukončení léčby.

³ V případech, kdy byly dostupné klinické informace o pacientech umožňující posouzení, přibližně 50 % případů se vyskytlo u pacientů s již dříve existující poruchou funkce ledvin, nebo u pacientů, kteří užívali konkomitantní léčivé přípravky, které mohou způsobit rhabdomyolýzu.

Údaje o bezpečnosti týkající se podání daptomycinu 2minutovou intravenózní injekcí vyplývají ze dvou farmakokinetických studií u zdravých dospělých dobrovolníků. Obě metody podání daptomycinu, 2minutová intravenózní injekce a 30minutová intravenózní infuze, měly na základě výsledků těchto studií podobnou bezpečnost a profil snášenlivosti. Mezi metodami nebyl významný rozdíl v místní snášenlivosti nebo v povaze a četnosti nežádoucích účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje podpurná léčebná péče. Daptomycin je z těla pomalu vylučován hemodialýzou (přibližně 15 % podané dávky je odstraněno za 4 hodiny) nebo peritoneální dialýzou (přibližně 11 % podané dávky je odstraněno za 48 hodin).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, ATC kód: J01XX09

Mechanismus účinku

Daptomycin je přírodní cyklický lipopeptid, který je účinný pouze proti grampozitivním bakteriím.

Mechanismus účinku zahrnuje vazbu (za přítomnosti iontů kalcia) na membrány bakteriálních buněk jak v růstové, tak i stacionární fázi, což způsobuje depolarizaci a vede k rapidní inhibici syntézy proteinů, DNA a RNA. To má za následek odumření bakteriální buňky s nepatrnou lýzou buněk.

Farmakokineticko-farmakodynamické vztahy (PK/PD)

Daptomycin vykazuje *in vitro* rapidní, na koncentraci závislou baktericidní aktivitu proti grampozitivním organismům a v *in vivo* zvířecích modelech. V modelech na zvířatech AUC/MIC a C_{max}/MIC koreluje s účinností a predikovaným usmrcením bakterií *in vivo* při jednorázových dávkách ekvivalentních lidským dávkám pro dospělé 4 mg/kg a 6 mg/kg jednou denně.

Mechanismy rezistence

Byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí na daptomycin zejména při podávání pacientům s obtížně léčitelnými infekcemi a/nebo při dlouhodobém podávání. Především byly hlášeny případy selhání léčby u pacientů s infekcí *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* nebo *Enterococcus faecium* včetně pacientů s bakteriemií, které byly spojeny se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěnou rezistencí organismů na daptomycin během léčby.

Mechanismus(y) rezistence vůči daptomycinu není (nejsou) dosud plně objasněn(y).

Mezní hodnoty

Mezní hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace), kterou stanovil Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro stafylokoky a streptokoky (s výjimkou *S. pneumoniae*) jsou Citlivé ≤ 1 mg/l a Rezistentní > 1 mg/l.

Citlivost

Prevalence rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v čase, a proto je žádoucí získat místní informace o rezistenci, zejména pokud se léčí závažné infekce. Podle potřeby by měla být vyhledána odborná pomoc, jestliže je místní prevalence rezistence taková, že prospěšnost přípravku je přinejmenším u některých typů infekcí sporná.

Obvykle citlivé druhy
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koaguláza-negativní stafylokoky
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptokoky skupiny G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Inherentně rezistentní organismy
Gramnegativní organismy

* označuje druhy, u nichž se má za to, že účinnost proti nim byla uspokojivě prokázána v klinických studiích.

Klinická účinnost u dospělých pacientů

Ve dvou klinických studiích s dospělými pacienty týkajícími se komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání splňovalo 36 % pacientů léčených přípravkem Cubicin kritéria syndromu systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Nejčastějším typem léčené infekce byla infekce rány (38 % pacientů), zatímco 21 % mělo velké abscesy. Tato omezení skupin léčených pacientů mají být brána v úvahu při rozhodování o použití přípravku Cubicinem.

V randomizované kontrolované otevřené studii u 235 dospělých pacientů s bakteriemií *Staphylococcus aureus* (tj. nejméně jedna pozitivní hemokultura *Staphylococcus aureus* předcházející první dávce) splnilo 19 ze 120 pacientů léčených přípravkem Cubicin kritéria pro RIE. 11 z 19 pacientů mělo infekci způsobenou *Staphylococcus aureus* s citlivostí na methicillin a 8 infekcí methicillin - rezistentním *Staphylococcus aureus*. Poměr úspěšnosti u pacientů s RIE je uveden v následující tabulce.

Populace	Daptomycin	Komparátor	Poměr rozdílů úspěšnosti
	n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)
ITT (intention to treat) populace			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6; 31,3)
PP (per protocol) populace			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7; 44,7)

Selhání léčby z důvodu perzistující nebo relabující infekce *Staphylococcus aureus* bylo pozorováno u 19/120 (15,8 %) pacientů léčených přípravkem Cubicin, u 9/53 (16,7 %) léčených vankomycinem a u 2/62 (3,2 %) léčených protistafylokokovým semisyntetickým penicilinem. Tyto případy zahrnují selhání léčby u šesti pacientů léčených přípravkem Cubicin a jednoho pacienta léčeného vankomycinem, infikovaných *Staphylococcus aureus*, u kterých došlo k nárůstu MIC pro daptomycin během léčby nebo po jejím ukončení (viz výše uvedené „Mechanismy rezistence“). Většina pacientů, u kterých byla léčba neúspěšná z důvodu perzistující nebo relabující infekce *Staphylococcus aureus*, měla hlubokou infekci a nepodstoupila nezbytný chirurgický zákrok.

Klinická účinnost u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost daptomycinu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 1 do 17 let (Studie DAP-PEDS-07-03) s cSSTI vyvolanými grampozitivními patogeny. Pacienti byli zařazováni postupně do věkem definovaných skupin a byla jim podávána jednou denně na věku závislá dávka pod dobu až 14 dní, následovně:

- Věková skupina 1 (n=113): 12 až 17 let léčená daptomycinem v dávce 5 mg/kg nebo srovnávanou standardní léčbou (SOC);
- Věková skupina 2 (n=113): 7 až 11 let léčená daptomycinem v dávce 7 mg/kg nebo SOC;

- Věková skupina 3 (n=125): 2 až 6 let léčená daptomycinem v dávce 9 mg/kg nebo SOC;
- Věková skupina 4 (n=45): 1 až < 2 roky léčená daptomycinem v dávce 10 mg/kg nebo SOC.

Primárním cílem studie DAP-PEDS-07-03 bylo zhodnotit bezpečnost léčby. Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení účinnosti na věku závislé dávky intravenózního daptomycinu v porovnání se standardní léčbou. Klíčovým cílem pro účinnost byl zadavatelem definovaný klinický výsledek terapeutického testu (test-of-cure, TOC), který byl definován a zaslepen lékařským ředitelem.

Ve studii bylo léčeno celkem 389 subjektů, z nichž byl daptomycin podáván 256 subjektům a standardní léčba 133 subjektům. Ve všech populacích byla míra klinické úspěšnosti srovnatelná mezi rameny s daptomycinem a SOC, což podporuje analýzu primární účinnosti v ITT populaci.

Souhrn zadavatelem definovaného klinického výsledku TOC

	Klinický úspěch u pediatrických pacientů s cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	Komparátor n/N (%)	% rozdíl
Intent-to-treat	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Modifikovaný intent-to-treat	186/210 (88,6%)	92/105 (8,6%)	0,9
Klinicky hodnotitelný	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Mikrobiologicky hodnotitelný (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Celková terapeutická odpověď byla podobná v ramenech s daptomycinem a SOC u infekcí vyvolaných MRSA, MSSA a *Streptococcus pyogenes* (viz tabulka níže; ME populace); podíl odpovědi napříč těmito běžnými patogeny činil > 94% pro obě léčebná ramena.

Souhrn celkové terapeutické odpovědi podle typu patogenu při zahájení léčby (ME populace):

Patogen	Celková úspěšnost u pediatrických pacientů s cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Komparátor
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na methicilin (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní vůči methicilinu (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Subjekty dosahující klinického úspěchu (klinická odpověď “vyléčení” nebo “zlepšení”) a mikrobiologického úspěchu (úroveň odpovědi patogenu “eradikace” nebo “předpokládaná eradikace”) jsou klasifikovány jako celkový úspěch léčby.

Bezpečnost a účinnost daptomycinu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku 1 rok až 17 let (studie DAP-PEDBAC-11-02) s bakteriemií způsobenou bakterií *Staphylococcus aureus*. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do věkových skupin a podle věku jim byly podávány dávky jednou denně až po dobu 42 dnů, a to následujícím způsobem:

- Věková skupina 1 (n = 21): 12 až 17 let, léčba daptomycinem v dávce 7 mg/kg nebo SOC;
- Věková skupina 2 (n = 28): 7 až 11 let, léčba daptomycinem v dávce 9 mg/kg nebo SOC;
- Věková skupina 3 (n = 32): 1 až 6 let, léčba daptomycinem v dávce 12 mg/kg nebo SOC;

Primárním cílem studie DAP-PEDBAC-11-02 bylo posouzení bezpečnosti intravenózně podávaného daptomycinu ve srovnání s SOC antibiotiky. Sekundární cíle zahrnovaly: klinický výsledek založený na zaslepeném posouzení klinické odpovědi (úspěch [léčení, zlepšení], selhání nebo nehodnotitelnost)

na návštěvě, kde probíhal TOC; a mikrobiologická odezva (úspěšnost, selhání nebo nehodnotitelnost) na základě vyhodnocení původního infekčního patogenu při TOC.

Celkem bylo do této studie zařazeno 81 subjektů, což zahrnovalo 55 subjektů, které dostávaly daptomycin, a 26 subjektů, které dostávaly standardní péči. Do studie nebyli zařazeni pacienti ve věku 1 rok až < 2 roky.

Ve všech populacích byla míra klinické úspěšnosti mezi rameny s daptomycinem a SOC srovnatelná.

Shrnutí klinických výsledků dle zaslepeného posouzení při TOC:

	Klinická úspěšnost u pediatrických pacientů se SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Komparátor n/N (%)	% rozdíl
Modifikovaná intent-to-treat (MITT) populace	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Mikrobiologicky modifikovaná intent-to-treat (mMITT) populace	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Klinicky hodnotitelní (CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Mikrobiologické výsledky při TOC u ramen léčených daptomycinem a SOC pro infekce způsobené MRSA a MSSA jsou uvedeny v následující tabulce (populace mMITT).

Patogen	Mikrobiologická míra úspěšnosti u pediatrických pacientů se SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Komparátor
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na methicilin (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní na methicilin (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daptomycinu je obecně lineární a nezávislá na čase při dávkách 4 až 12 mg/kg podávaných jako jednorázové denní dávky 30minutovou intravenózní infuzí po dobu až 14 dní zdravým dospělým dobrovolníkům. Koncentrací odpovídajících rovnovážnému stavu se dosahuje při třetí denní dávce.

Daptomycin podávaný 2minutovou intravenózní injekcí také vykazoval farmakokinetiku závislou na dávce ve schváleném terapeutickém dávkovém rozmezí od 4 do 6 mg/kg. U zdravých dospělých jedinců byla po podání 30minutové intravenózní infuze či 2minutové intravenózní injekce zjištěna srovnatelná expozice (AUC a C_{max}).

Studie na zvířatech ukázaly, že po perorálním podání není daptomycin v žádném významnějším rozsahu absorbován.

Distribuce

Distribuční objem daptomycinu v rovnovážném stavu u zdravých dospělých subjektů byl přibližně 0,1 l/kg a byl nezávislý na dávce. Studie prováděné na potkanech týkající se distribuce ve tkáních ukázaly, že daptomycin je po jednorázovém podání i opakovaném podávání pouze v menší míře prostupuje hematoencefalickou bariéru a placentární bariéru.

Daptomycin je reverzibilně vázán na proteiny v lidské plazmě způsobem nezávislým na koncentraci. U zdravých dospělých dobrovolníků a dospělých pacientů léčených daptomycinem činila vazba na proteiny v průměru asi 90 % včetně osob s poruchou funkce ledvin.

Biotransformace

V *in vitro* studiích nebyl daptomycin metabolizován lidskými jaterními mikrozomy. *In vitro* studie s lidskými hepatocyty prokazují, že daptomycin neinhibuje ani neindukuje aktivity následujících izoform lidského cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Je nepravděpodobné, že daptomycin inhibuje nebo indukuje metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných systémem P450.

Po infuzi ¹⁴C-daptomycinu byla u zdravých dospělých plazmatická radioaktivita podobná koncentraci stanovené mikrobiologickým vyšetřením. V moči byly zjištěny neaktivní metabolity, prokázané jako rozdíl mezi celkovou koncentrací radioaktivity a mikrobiologicky aktivní koncentrací. V samostatné studii nebyly v plazmě zjištěny žádné metabolity a v moči bylo zjištěno malé množství tří oxidačních metabolitů a jedna neidentifikovaná složka. Místo metabolismu nebylo zjištěno.

Eliminace

Daptomycin je vylučován primárně ledvinami. Současné podávání probenecidu a daptomycinu nemá žádný vliv na farmakokinetiku daptomycinu u lidí, což svědčí o minimální až žádné aktivní tubulární sekreci daptomycinu.

Po nitrožilním podání je plazmatická clearance daptomycinu přibližně 7 až 9 ml/h/kg a renální clearance daptomycinu je 4 až 7 ml/h/kg.

Ve studii hmotové bilance prováděné s využitím radioaktivně značeného materiálu bylo 78 % podané dávky izolováno z moči na základě celkové radioaktivity, zatímco nález nezměněného daptomycinu v moči byl přibližně 50 % dávky. Přibližně 5 % podaného radioaktivně značeného materiálu bylo vyloučeno stolicí.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Po intravenózním podání jedné dávky přípravku Cubicin 4 mg/kg po dobu 30 minut byl u starších pacientů (≥ 75 let věku) průměr celkové clearance daptomycinu přibližně o 35 % nižší a průměrná AUC_{0-∞} byla přibližně o 58 % vyšší v porovnání se zdravými mladými jedinci (18 až 30 let věku). Nebyly zjištěny žádné rozdíly v C_{max}. Tyto uvedené rozdíly jsou nejspíše způsobeny běžným poklesem renálních funkcí pozorovaných u geriatrické populace.

Na základě samotného věku není nutná žádná úprava dávkování. Nicméně je třeba posoudit renální funkci a v případě, že existuje důkaz těžké poruchy funkce ledvin má být dávkování redukováno.

Děti a dospívající (1 až 17 let věku)

Farmakokinetika daptomycinu u pediatrických subjektů byla hodnocena ve 3 farmakokinetických studiích s jednorázovou dávkou. Po jednorázovém podání přípravku Cubicin v dávce 4 mg/kg byla celková clearance normalizovaná podle tělesné hmotnosti a poločasu eliminace daptomycinu u dospívajících (ve věku 12-17 let) s infekcí způsobenou grampozitivními bakteriemi podobná celkové clearance u dospělých. Po jednorázovém podání přípravku Cubicin v dávce 4 mg/kg byla celková clearance daptomycinu u dětí ve věku 7- 1 let s infekcí způsobenou grampozitivními bakteriemi vyšší než u dospívajících, zatímco eliminační poločas byl kratší. Po jednorázovém podání přípravku Cubicin v dávce 4, 8 nebo 10 mg/kg byly celková clearance a eliminační poločas daptomycinu u dětí ve věku 2-6 let při různých dávkách podobné; celková clearance byla vyšší a eliminační poločas byl kratší než u dospívajících. Po jednorázovém podání přípravku Cubicin v dávce 6 mg/kg byly clearance a eliminační poločas daptomycinu u dětí ve věku 13-24 měsíců podobné jako u dětí ve věku 2 – 6 let, které dostaly jednorázovou dávku 4 až 10 mg/kg. Výsledky těchto studií ukazují, že expozice (AUC)

u pediatrických pacientů jsou při všech dávkách obecně nižší než u dospělých pacientů, jimž byly podány srovnatelné dávky.

Pediatriciští pacienti s cSSTI

Byla provedena studie fáze 4 (DAP-PEDS-07-03) s cílem zhodnotit bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku daptomycinu u pediatrických pacientů (1 rok až 17 let včetně) s cSSTI způsobenou gram pozitivními patogeny. Farmakokinetika daptomycinu u pacientů zařazených v této studii je shrnuta v tabulce 2. Po podání více dávek byla expozice daptomycinu po úpravě dávky podle tělesné hmotnosti a věku u různých věkových skupin podobná. Plazmatické expozice dosažené těmito dávkami byly srovnatelné s těmi, které byly dosaženy ve studii s dospělými s cSSTI (po podání dávky 4 mg/kg jednou denně u dospělých).

Tabulka 2 Průměrné hodnoty (standardní odchylky) farmakokinetických parametrů daptomycinu u pediatrických pacientů s cSSTI (ve věku 1 rok až 17 let) ve studii DAP-PEDS-07-03

Věkové rozmezí	12 - 17 let (N=6)	7 - 11 let (N=2) ^a	2 - 6 let (N=7)	1 rok až <2 let (N=30) ^b
Dávka	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Trvání infuze	30 minut	30 minut	60 minut	60 minut
AUC _{0-24hr} (μg×hod/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
Zdánlivý t _{1/2} (hod)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/t.hm (ml/hod/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Hodnoty farmakokinetických parametrů byly odhadnuty nekompartmentovou analýzou

^aUvedeny hodnoty jednotlivých pacientů, protože pouze u dvou pacientů z této věkové skupiny byly k dispozici farmakokinetické vzorky umožňující farmakokinetickou analýzu; AUC, zdánlivý t_{1/2} a Cl/t.hm. bylo možné určit pouze u jednoho ze dvou pacientů

^bFarmakokinetická analýza souhrnného farmakokinetického profilu se průměrnými koncentracemi všech subjektů v každém časovém bodě

Pediatriciští pacienti se SAB

Byla provedena studie fáze 4 (DAP-PEDBAC-11-02) s cílem zhodnotit bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku daptomycinu u pediatrických pacientů (1 rok až 17 let včetně) se SAB. Farmakokinetika daptomycinu u pacientů zařazených v této studii je shrnuta v tabulce 3. Po podání více dávek byla expozice daptomycinu po úpravě dávky podle tělesné hmotnosti a věku v různých věkových skupinách podobná. Plazmatické expozice dosažené těmito dávkami byly srovnatelné s expozicemi dosaženými ve studii s dospělými se SAB (po podání dávky 6 mg/kg jednou denně u dospělých).

Tabulka 3 Průměrné hodnoty (standardní odchylky) farmakokinetických parametrů daptomycinu u pediatrických pacientů se SAB (1 rok až 17 let věku) ve studii DAP-PEDBAC-11-02

Věkové rozmezí	12 - 17 let (N=13)	7 - 11 let (N=19)	1 rok až 6 let (N=19)*
Dávka	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Trvání infuze	30 minut	30 minut	60 minut
AUC _{0-24hr} (μg×hod/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Zdánlivý t _{1/2} (hod)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/t.hm (ml/hod/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Hodnoty farmakokinetických parametrů byly odhadnuty z několika shromážděných vzorků jednotlivých pacientů zařazených ve studii pomocí modelového přístupu.

* Průměrná hodnota (standardní odchylka) byla vypočtena pro pacienty ve věku 2 roky až 6 let, neboť do studie nebyli zařazeni žádní pacienti ve věku 1 rok až < 2 roky. Simulace využívající populační farmakokinetický model ukázala, že AUC_{ss} (plocha pod křivkou koncentrace-čas v ustáleném stavu) daptomycinu u pediatrických

pacientů ve věku 1 rok až < 2 roky, kterým je podávána dávka 12 mg/kg jednou denně, by byla srovnatelná s dávkou 6 mg/kg jednou denně u dospělých pacientů.

Obezita

Ve srovnání s neobézními osobami byla systémová expozice daptomycinu měřená pomocí AUC přibližně o 28 % vyšší u osob s mírnou obezitou (BMI 25 - 40 kg/m²) a o 42 % vyšší u osob s těžkou obezitou (BMI > 40 kg/m²). Nicméně se má za to, že pouze na základě samotné obezity není nutná žádná úprava dávkování.

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice daptomycinu ve vztahu k pohlaví.

Porucha funkce ledvin

Po podání jednorázové dávky daptomycinu 4 mg/kg nebo 6 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut dospělým osobám s různým stupněm poruchy funkce ledvin celková clearance (CL) daptomycinu klesla a systémová expozice (AUC) vzrostla, protože renální funkce (clearance kreatininu) klesla.

Na základě farmakokinetických dat a modelací byla AUC daptomycinu během prvního dne po podání dávky 6 mg/kg dospělým pacientům s HD nebo CAPD 2krát vyšší než AUC zjištěná u dospělých pacientů s normální renální funkcí, kteří užívali stejnou dávku. Druhý den po podání dávky 6 mg/kg dospělým pacientům s HD a CAPD byla AUC daptomycinu přibližně 1,3krát vyšší než AUC zjištěná po druhé dávce 6 mg/kg u dospělých pacientů s normální renální funkcí. Na tomto základě je doporučeno, aby byl dospělým pacientům s HD nebo CAPD podáván daptomycin jednou za každých 48 hodin v dávce doporučené pro typ léčeného onemocnění (viz bod 4.2).

Dávkovací režim přípravku Cubicin u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl stanoven.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika daptomycinu se u osob s mírnou poruchou funkce jater (klasifikace Child-Pugh B jaterního poškození) po podání jednorázové dávky 4 mg/kg nemění ve srovnání se zdravými dobrovolníky odpovídajícího pohlaví, věku a tělesné hmotnosti. Při podávání daptomycinu pacientům s mírnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Farmakokinetika daptomycinu u osob s těžkou poruchou funkce jater (klasifikace Child-Pugh C) nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podávání daptomycinu bylo u potkanů a psů spojeno s minimálními až mírnými degenerativními/regenerativními změnami kosterních svalů. Mikroskopické změny v kosterním svalstvu byly minimální (zasazeno bylo přibližně 0,05 % svalových vláken) a u vyšších dávek byly provázeny zvýšením CPK. Nebyla pozorována žádná fibróza ani rhabdomyolýza. V závislosti na délce trvání studie se v průběhu 1 - 3 měsíců po ukončení léčby všechny svalové účinky, včetně mikroskopických změn, plně vrátily k normálu. Nebyly pozorovány žádné funkční nebo patologické změny v hladkém nebo srdečním svalstvu.

Nejnižší hladina, při které byl u potkanů a psů pozorován účinek na svaly (LOEL), se rovnala expozičním hladinám, které odpovídaly 0,8 až 2,3 násobku humánních terapeutických hladin při dávce 6 mg/kg (30minutová intravenózní infuze) u pacientů s normální funkcí ledvin. Protože je farmakokinetika (viz bod 5.2) srovnatelná, je míra bezpečnosti obou způsobů podání velmi podobná.

Studie u psů prokázala, že výskyt myopatie kosterního svalstva byl snížený při podání jednou denně ve srovnání s frakcionovaným podáváním stejné celkové denní dávky, což naznačuje, že myopatický účinek u zvířat souvisel zejména s intervalem mezi dávkami.

Účinky na periferní nervy byly u dospělých potkanů a psů pozorovány při vyšších dávkách, než byly dávky spojené s účinky na kosterní svalstvo, a vztahovaly se primárně k C_{max} v plazmě. Změny periferních nervů byly charakterizovány minimální až mírnou axonální degenerací a byly často doprovázeny funkčními změnami. Ústup mikroskopických i funkčních změn byl dokončen do 6 měsíců po podávání. Bezpečnostní interval pro účinky na periferní nervy u potkanů a psů jsou 8násobné, resp. 6násobné při porovnání hodnot C_{max} hladiny, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL – No Observed Effect Level), s C_{max} dosaženými u pacientů s normální funkcí ledvin při dávce 6 mg/kg 30minutovou intravenózní infuzí jednou denně.

Závěry *in vitro* studií a některých *in vivo* studií navržených k objasnění mechanismu myotoxicity daptomycinu naznačují, že cílem toxicity je plazmatická membrána diferencovaných spontánně se kontrahujících kosterních svalů. Specifická část buněčného povrchu, která je přímo vystavená působení daptomycinu, nebyla identifikována. Byla také pozorována ztráta/poškození mitochondrií, nicméně úloha a význam tohoto zjištění v celkové patologii nejsou známy. Toto zjištění nebylo spojeno s účinkem na svalové kontrakce.

Na rozdíl od dospělých psů se nedospělí psi jeví jako více citliví k poškozením periferních nervů ve srovnání s myopatií kosterního svalstva. U nedospělých psů vznikla poškození periferních a míšních nervů při dávkování nižším, než bylo dávkování spojené s toxicitou kosterního svalstva.

Daptomycin v dávkách ≥ 50 mg/kg/den způsobil u novorozených psů klinicky významné záškuby, svalovou rigiditu končetin a zhoršené používání končetin, což mělo za následek úbytek tělesné hmotnosti a celkové tělesné kondice a vedlo k předčasnému ukončení léčby v této dávkovací skupině. Při nižších dávkách (25 mg/kg/den) byly pozorovány mírné a reverzibilní klinické příznaky záškubů a jeden případ svalové rigidity bez vlivu na tělesnou hmotnost. V tkáni periferního a centrálního nervového systému nebo kosterního svalstva nebyla při žádné dávce objevena histopatologická korelace, proto mechanismus a klinická významnost těchto nežádoucích účinků nejsou známy.

Při testování reprodukční toxicity se neprokázaly žádné účinky na plodnost, embryofetální nebo postnatální vývoj. Daptomycin nicméně může procházet placentou u březích samic potkanů (viz bod 5.2). Vylučování daptomycinu do mateřského mléka u zvířat nebylo zkoumáno.

Dlouhodobé studie kancerogenity u hlodavců nebyly prováděny. V baterii testů genotoxicity provedených *in vivo* i *in vitro* nebyl daptomycin mutagenní ani klastogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Přípravek Cubicin není fyzikálně ani chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci: Chemická a fyzikální stabilita pro použití rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku v infuzních vacích je stanovena na 12 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Součet doby uchovávání pro 30minutovou intravenózní infuzi (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku; viz bod 6.6) při teplotě 25 °C nesmí překročit 12 hodin (nebo 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C).

Doba uchovávání rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce (viz bod 6.6) pro 2minutovou intravenózní injekci při teplotě 25 °C nesmí překročit 12 hodin (nebo 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C).

Nicméně, z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. V tomto přípravku není použit žádný konzervační prostředek nebo bakteriostatické činidlo. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud se rekonstituce/naředění neprováděly v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci nebo po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Injekční lahvičky k jednorázovému použití z čirého skla třídy I o objemu 10 ml, s pryžovými zátkami typu I a hliníkovými uzávěry se žlutými plastovými odtrhovacími (flip-off) víčky.

Dostupné v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček.

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Injekční lahvičky k jednorázovému použití z čirého skla třídy I o objemu 10 ml, s pryžovými zátkami typu I a hliníkovými uzávěry s modrými plastovými odtrhovacími (flip-off) víčky.

Dostupné v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

U dospělých pacientů může být daptomycin podáván intravenózně buď jako 30minutová infuze nebo jako 2minutová injekce. Daptomycin nemá být podáván jako 2minutová injekce pediatrickým pacientům. Pediatrickým pacientům ve věku 7 až 17 let má být daptomycin podáván 30minutovou infuzí. Pediatrickým pacientům mladším 7 let, kterým se podává dávka 9-12 mg/kg, má být daptomycin podáván po dobu 60 minut (viz body 4.2 a 5.2). Příprava infuzního roztoku vyžaduje další krok ředění, jak je podrobně popsáno níže.

Přípravek Cubicin podávaný 30minutovou nebo 60minutovou intravenózní infuzí.

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin 350 mg prášek pro infuzi se získá rekonstitucí lyofilizovaného přípravku se 7 ml injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml).

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin 500 mg prášek pro infuzi se získá rekonstitucí lyofilizovaného přípravku s 10 ml injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml)

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 15 minut. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Přípravek Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní infuzi dodržujte následující postup:

Při rekonstituci nebo naředění lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

Pro rekonstituci:

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu injikujte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že přípravek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá bledě žlutá až světle hnědá.
5. Rekonstituovaný roztok je pak třeba naředit s použitím 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) (obvyklý objem 50 ml).

Pro naředění:

1. Pomalým převrácením lahvičky umožníte, aby roztok dotekl až k zátku a za použití nové sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z obrácené injekční lahvičky. S použitím stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl požadovaný roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
2. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
3. Přeneste potřebnou rekonstituovanou dávku do 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).
4. Rekonstituovaný a naředěný roztok se poté podává pomalou minimálně 30minutovou nebo 60minutovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2.

Přípravek Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní infuzi dodržujte následující postup:

Při rekonstituci nebo ředění lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

Pro rekonstituci:

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu injikujte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že prášek je již zcela rozpuštěn, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic

v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá světle žlutá až světle hnědá.

5. Rekonstituovaný roztok má být naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) (typický objem 50 ml).

Pro naředění:

1. Pomalým převrácením lahvičky umožníte, aby roztok dotekl až k zátce a za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z obrácené injekční lahvičky. S použitím stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl požadovaný roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
2. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
3. Přeneste potřebnou rekonstituovanou dávku do 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).
4. Rekonstituovaný a naředěný roztok se poté podává pomalou minimálně 30minutovou nebo 60minutovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2.

Následující látky se prokázaly jako kompatibilní v případě jejich přidávání do infuzních roztoků obsahujících přípravek Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin a lidokain.

Přípravek Cubicin podávaný 2minutovou intravenózní injekcí (pouze dospělým pacientům)

Pro rekonstituci přípravku Cubicin pro intravenózní injekci nesmí být použita voda. Přípravek Cubicin smí být rekonstituován pouze s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin 350 mg prášek pro injekci se získá rekonstitucí lyofilizovaného přípravku se 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin 500 mg prášek pro injekci se získá rekonstitucí lyofilizovaného přípravku s 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 15 minut. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Přípravek Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní injekci dodržujte následující postup:

Při rekonstituci lyofilizovaného přípravku Cubicin použijte po celou dobu aseptickou techniku.

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 7 ml injekčního roztoku 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu vstříkněte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že přípravek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá bledě žlutá až světle hnědá.

5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvička se otočí, aby roztok dotekl k zátce. S použitím nové stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehla se nahradí novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
9. Rekonstituovaný roztok se poté podává pomalou minimálně 2minutovou intravenózní injekcí podle pokynů v bodě 4.2.

Přípravek Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní injekci dodržujte následující postup:

Při rekonstituci lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu injikujte středem pryžové zátky do lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že přípravek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvička se otočí, aby roztok dotekl k zátce. S použitím nové stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehla se nahradí novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
9. Rekonstituovaný roztok se poté podává pomalou minimálně 2minutovou intravenózní injekcí podle pokynů v bodě 4.2.

Injekční lahvičky přípravku Cubicin jsou pouze na jedno použití.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit bezprostředně po rekonstituci (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 19. ledna 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 - Anagni (FR)
Itálie

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Držitel rozhodnutí o registraci se musí ujistit, že všichni lékaři, kteří mohou předepisovat/používat přípravek Cubicin, jsou vybaveni:

- Souhrnem údajů o přípravku
- Kartou s dávkováním

Karta s dávkováním má obsahovat následující sdělení:

- Existuje riziko vážné toxicity kosterní svaloviny, a proto je důležité vyšetření CPK při zahájení léčby a v pravidelných intervalech. Pacientům s vyšším rizikem vzniku myopatie má být prováděna vyšetření CPK častěji.

- přípravek Cubicin může ovlivňovat koagulační testy (PT/INR), což může vést ke vzniku falešných výsledků. Za účelem minimalizace tohoto rizika mají být lékaři informováni, že pro testování koagulačních hladin jsou doporučeny vzorky krve odebrané v době minimálních plazmatických koncentrací přípravku Cubicin.
- Karta s dávkováním má obsahovat příslušné algoritmy pro výpočet dávky přípravku Cubicin pro rekonstituci za účelem minimalizace rizika chyb v medikaci (vysoká osmolarita, předávkování).

Držitel rozhodnutí o registraci se musí ujistit, že všechny laboratoře, které mohou provádět testy citlivosti na přípravek Cubicin, jsou vybaveny:

- Souhrnem údajů o přípravku
- Informacemi o laboratorním testování

Informace o laboratorním testování citlivosti mají obsahovat následující sdělení:

- Testování citlivosti minimalizuje riziko selhání léčby identifikací kmenů s možnou rezistencí k daptomycinu.
- Testování citlivosti na daptomycin vyžaduje v testovacím mediu vápník a doporučují se metody testování s medii, která udržují konzistentní koncentrace vápníku.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU
KRABÍČKA PRO 5 INJEKČNÍCH LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
daptomycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 350 mg.
Po naředění v 7 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje jeden ml daptomycinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci, kde je uveden návod k rekonstituci.
Pro injekční podání použijte k rekonstituci pouze 0,9% roztok chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Přečtěte si příbalovou informaci, kde je uvedeno uchovávání rekonstituovaného přípravku

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/328/001 1 injekční lahvička
EU/1/05/328/003 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
daptomycinum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Při injekčním podání rekonstituujte pouze 0,9% roztokem chloridu sodného.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

350 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU
KRABIČKA PRO 5 INJEKČNÍCH LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
daptomycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje daptomycinum 500 mg.
Po naředění v 10 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje jeden ml daptomycinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: Hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci, kde je uveden návod k rekonstituci.
Pro injekční podání použijte k rekonstituci pouze 0,9% roztok chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Přečtěte si příbalovou informaci, kde je uvedeno uchovávání rekonstituovaného přípravku

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/328/002 1 injekční lahvička
EU/1/05/328/004 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
daptomycinum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Při injekčním podání rekonstituujte pouze 0,9% roztokem chloridu sodného.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cubicin 350 mg prášek pro injekční/infuzní roztok daptomycinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cubicin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cubicin podáván
3. Jak se přípravek Cubicin podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cubicin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cubicin a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Cubicin prášek pro injekční/infuzní roztok je daptomycin. Daptomycin je antibakteriální látka, která může zastavit růst určitých bakterií. Přípravek Cubicin se používá u dospělých a dětí a dospívajících (ve věku od 1 do 17 let) k léčbě infekcí kůže a tkání pod kůží. Používá se také k léčbě infekcí krve (otravy krve), pokud jsou doprovázeny infekcí kůže.

Přípravek Cubicin se také používá u dospělých k léčbě infekcí tkání, které vystylají vnitřek srdce (včetně srdečních chlopní) způsobených bakterií nazývanou *Staphylococcus aureus*. Používá se také k léčbě infekcí krve způsobených stejným druhem bakterie, pokud jsou doprovázeny infekcí srdce. V závislosti na typu infekce(i), kterou(ými) trpíte, Vám lékař v průběhu léčby přípravkem Cubicin může předepsat také jiná antibakteriální léčiva.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cubicin podáván

Přípravek Cubicin Vám nesmí být podáván

Jestliže jste alergický(á) na daptomycin nebo na hydroxid sodný nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás toto týká, oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Domníváte-li se, že byste mohl(a) být alergický(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cubicin se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s ledvinami. Lékař může někdy potřebovat upravit dávkování přípravku Cubicin (viz bod 3 této příbalové informace).
- U pacientů, kterým je podáván přípravek Cubicin, se občas může vyskytnout citlivost nebo bolest svalů nebo svalová slabost (podrobnosti viz bod 4 této příbalové informace). Jestliže k tomu dojde, oznamte to svému lékaři. Váš zajistí lékař provedení krevních testů a zváží, zda pokračovat v podávání přípravku Cubicin, či nikoli. Příznaky zpravidla zmizí během několika dnů od zastavení léčby přípravkem Cubicin.

- Jestliže máte velkou nadváhu. Je možné, že hladiny přípravku Cubicin ve Vaší krvi by mohly být vyšší než hladiny u osob s průměrnou tělesnou hmotností a možná bude zapotřebí pečlivé sledování v případě výskytu nežádoucích účinků.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než je Vám přípravek Cubicin podán.

Okamžitě oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků:

- Vážné akutní alergické reakce byly pozorovány u pacientů léčených takřka všemi antibakteriálními léky, včetně přípravku Cubicin. Okamžitě oznamte lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás projeví příznaky připomínající alergickou reakci, jako je dušnost, potíže s dýcháním, otoky obličeje, krku a hrdla, vyrážky a kopřivka, horečka (více informací viz bod 4 této Příbalové informace).
- Jakékoli neobvyklé brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, ztrátu citu nebo potíže při pohybu. Pokud k tomu dojde, oznamte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude pokračovat v léčbě.
- Průjem, zejména se stopami krve nebo hlenu, nebo pokud je průjem silný nebo trvalý.
- Nově vzniklá nebo zhoršená horečka, kašel nebo dechové potíže. Tyto mohou být příznaky vzácné, ale závažné plicní poruchy zvané eozinofilní pneumonie. Váš lékař zkontroluje stav Vašich plic a rozhodne, zda máte přerušit léčbu přípravkem Cubicin.

Přípravek Cubicin může ovlivnit výsledky laboratorních testů určených ke zjištění srážlivosti krve. Výsledky mohou ukazovat na špatnou srážlivost krve, i když ve skutečnosti je vše v pořádku. Proto je důležité, aby Váš lékař věděl, že užíváte přípravek Cubicin. Informujte proto, prosím, svého lékaře o tom, že jste léčeni přípravkem Cubicin.

Váš lékař bude ještě před začátkem léčby i opakovaně během léčby přípravkem Cubicin provádět krevní vyšetření, aby zjistil, zda jsou Vaše svaly zdravé.

Děti a dospívající

Přípravek Cubicin nemá být podáván dětem do jednoho roku věku, protože studie na zvířatech naznačily, že se v této věkové skupině mohou objevit závažné nežádoucí účinky.

Použití u starších osob

Osoby starší 65 let mohou dostávat stejné dávky jako ostatní dospělí, pokud jejich ledviny správně fungují.

Další léčivé přípravky a přípravek Cubicin

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Důležité je zejména informovat je o následujícím:

- Léky zvané statiny nebo fibráty (na snížení cholesterolu) nebo cyklosporin (léčivý přípravek používaný při transplantacích za účelem prevence odvržení orgánů nebo pro jiné zdravotní stavy, jako je např. revmatoidní artritida nebo atopická dermatitida). Je možné, že riziko nežádoucích účinků působících na svaly může být vyšší, jestliže je v průběhu léčby přípravkem Cubicin užíván některý z těchto léčebných přípravků (a některých dalších, které mohou působit na svalstvo). Váš lékař se může rozhodnout nepodávat Vám přípravek Cubicin nebo dočasně přerušit podávání onoho jiného léku.
- Léky utišující bolest zvané nesteroidní antiflogistika (NSAID) nebo inhibitory COX-2 (např. celecoxib). Ty mohou v ledvinách zasahovat do účinku přípravku Cubicin.
- Perorální antikoagulancia (např. warfarin), což jsou léky přijímané ústy, které zamezují srážení krve. Může být nezbytné, aby Váš lékař sledoval dobu srážení krve.

Těhotenství a kojení

Přípravek Cubicin se obvykle nepodává těhotným ženám. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Je-li Vám podáván přípravek Cubicin, nekojte, protože by se lék mohl dostat do mateřského mléka a poškodit zdraví kojence.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

O přípravku Cubicin není známo, že by ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Cubicin podává

Přípravek Cubicin Vám bude zpravidla podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Dospělí (18 let a starší)

Podávaná dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti a typu infekce, pro kterou se léčíte. Obvyklá dávka pro dospělé je 4 mg na jeden kilogram (kg) tělesné hmotnosti jednou denně u infekcí kůže nebo 6 mg na jeden kg tělesné hmotnosti u infekcí srdce nebo krve spojené s infekcí kůže nebo srdce.

U dospělých se tato dávka podává přímo do krevního oběhu (do žíly), buď infuzí trvajících přibližně 30 minut, nebo injekcí trvajících přibližně 2 minuty. Stejná dávka se doporučuje u osob starších než 65 let za předpokladu, že jejich ledviny fungují správně.

Pokud Vaše ledviny nefungují správně, můžete dostávat přípravek Cubicin méně často, např. jednou za dva dny. Pokud v den, kdy Vám má být podán přípravek Cubicin, podstupujete dialýzu, bude Vám přípravek Cubicin obvykle podán až po dialýze.

Děti a dospívající (1 rok až 17 let)

Dávka u dětí a dospívajících (1 rok až 17 let) bude záviset na věku pacienta a typu léčené infekce. Tato dávka se podává přímo do krevního oběhu (do žíly), jako infuze trvajících přibližně 30 – 60 minut.

Doba léčby zpravidla trvá 1 až 2 týdny u infekcí kůže. O tom, jak dlouho máte být léčen(a) u infekcí krve nebo srdce a infekcí kůže, rozhodne Váš lékař.

Podrobný návod k použití a zacházení jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Velmi vzácné závažné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů)

V některých případech byly během podávání přípravku Cubicin hlášeny reakce přecitlivělosti (závažné alergické reakce včetně anafylaxe, angioedém, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)). Takto závažná alergická reakce vyžaduje okamžité lékařské ošetření.

Neprodleně sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, že máte některý z dále uvedených příznaků:

- Bolest nebo svírání na hrudi,
- Vyrážka s puchýřky, někdy se vyskytující v ústech nebo na genitáliích,
- Otok hrdla,
- Rychlý nebo slabý tep,
- Sípání,
- Horečka,
- Třes nebo chvění,
- Návaly horka,
- Závratě,
- Mdloba,

- Pocit kovové chuti.

Okamžitě oznamte svému lékaři, že jste měl(a) nevysvětlené bolesti svalů, citlivost na dotek nebo slabost. Ve velmi vzácných případech (hlášeno u méně než 1 z každých 10 000 pacientů) mohou být svalové potíže vážné, včetně rozpadu svalů (rhabdomyolýza), který může vyústit v poruchu funkce ledvin.

Závažné nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů)
U pacientů, kterým byl podáván přípravek Cubicin ve většině případů déle jak dva týdny, byla vzácně hlášena potenciálně závažná plicní porucha zvaná eozinofilní pneumonie. Příznaky mohou zahrnovat dechové potíže, nově vzniklý nebo zhoršený kašel, nebo novou či zhoršenou horečku. Pokud se u Vás tyto potíže vyskytnou, informujte ihned svého lékaře nebo sestru.
Jestliže se Vám na kůži na velké ploše těla objeví vyvýšené nebo tekutinou naplněné skvrny, neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- Plísňové infekce, jako např. moučnivka (soor),
- Infekce močových cest,
- Snížený počet červených krvinek (anemie),
- Závratě, úzkost, poruchy spánku,
- Bolest hlavy,
- Horečka, slabost (astenie),
- Vysoký nebo nízký krevní tlak,
- Zácpa, bolest břicha,
- Průjem, nevolnost (nauzea) nebo zvracení,
- Plynatost,
- Otoky břicha a nadýmání,
- Kožní vyrážka nebo svědění,
- Bolest, svědění nebo zarudnutí v místě podání infuze,
- Bolest horních nebo dolních končetin,
- Krevní testy ukazující zvýšení hodnot jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy (CPK).

Přípravek Cubicin může způsobit také další nežádoucí účinky popsány níže:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů)

- Poruchy krve (např. zvýšení počtu malých částic v krvi nazývaných krevní destičky, což může zvýšit krevní srážlivost, nebo zvýšení hladin některých typů bílých krvinek),
- Snížení chuti k jídlu,
- Brnění nebo necitlivost rukou a nohou, poruchy chuti,
- Třes,
- Poruchy srdečního rytmu, zrudnutí,
- Poruchy trávení (dyspepsie), zánět jazyka,
- Svědivá vyrážka na kůži,
- Bolest svalů, křeče nebo svalová slabost, zánět svalů (myozitida), bolest kloubů,
- Problémy s ledvinami,
- Zánět nebo podráždění pochvy,
- Celková bolest nebo slabost, únava (vyčerpanost),
- Krevní testy ukazující zvýšené hladiny cukru, sérového kreatininu, myoglobinu nebo laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi, prodloužení doby srážlivosti krve nebo nerovnováhu solí,
- Svědění očí.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů)

- Zežloutnutí kůže a očí,
- Prodloužení protrombinového času.

Četnost není známá (frekvenci nelze stanovit z dostupných údajů)

Kolitidy spojené s antibakteriální léčbou, včetně pseudomembranózní kolitidy (silný nebo trvalý průjem obsahující krev a/nebo hlen, spojený s bolestí břicha nebo horečkou), snadná tvorba modřin, krvácení dásní nebo krvácení z nosu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cubicin uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cubicin obsahuje

- Léčivou látkou je daptomycinum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 350 mg daptomycinu.
- Další složkou je hydroxid sodný.

Jak přípravek Cubicin vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cubicin prášek pro injekční/infuzní roztok se dodává jako bledě žlutý až světle hnědý koláč nebo prášek ve skleněné injekční lahvičce. Před podáním se smíchá s rozpouštědlem tak, aby vznikla tekutina.

Přípravek Cubicin je dostupný v balení, které obsahuje 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

Výrobce

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 - Anagni (FR)
Itálie

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
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
msd-medizin@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
clic@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

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím si přečtete Souhrn údajů o přípravku

Návod k použití a zacházení s přípravkem

Balení 350 mg:

U dospělých pacientů může být daptomycin podáván intravenózně buď jako 30minutová infuze nebo jako 2minutová injekce. Na rozdíl od dospělých pacientů, u pediatrických pacientů nemá být daptomycin podáván 2minutovou injekcí. Pediatrickým pacientům ve věku 7 až 17 let má být daptomycin podáván infuzně po dobu 30minut. U pediatrických pacientů mladších 7 let, kterým má být podána dávka 9 - 12 mg/kg, má být daptomycin podáván po dobu 60minut. Příprava infuzního roztoku vyžaduje další krok ředění, jak je podrobně popsáno níže.

Přípravek Cubicin podávaný jako intravenózní infuze v průběhu 30 nebo 60 minut

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin pro infuzi dosáhnete rekonstitucí lyofilizovaného přípravku se 7 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 15 minut. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní infuzi dodržujte následující postup:

Při rekonstituci nebo naředění lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

Pro rekonstituci:

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transerční jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu vstříknete středem pryžové zátky do injekční lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že prášek je v roztoku, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá bledě žlutá až světle hnědá.
5. Rekonstituovaný roztok je pak třeba naředit s použitím 0,9% roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (obvyklý objem 50 ml).

Pro naředění:

1. Pomalým převrácením lahvičky umožníte, aby roztok dotekl až k zátku a za použití nové sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z obrácené injekční lahvičky. S použitím stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl požadovaný roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
2. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.

3. Přeneste potřebnou rekonstituovanou dávku do 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml)
4. Rekonstituovaný a naředěný roztok se aplikuje intravenózní infuzí v průběhu 30 nebo 60 minut.

Přípravek Cubicin není fyzikálně ani chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. U následujících sloučenin byla prokázána kompatibilita s infuzním roztokem obsahujícím přípravek Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin a lidokain.

Součet doby uchovávání (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku) při teplotě 25 °C nesmí překročit 12 hodin (24 hodin při uchovávání v chladničce).

Stabilita naředěného roztoku v infuzních vacích je stanovena na 12 hodin při teplotě 25 °C, nebo 24 hodiny pokud je roztok uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Cubicin podávaný 2minutovou intravenózní injekcí (pouze dospělí pacienti)

K rekonstrukci přípravku Cubicin podávaného intravenózní injekcí nesmí být použita voda. Přípravek Cubicin smí být rekonstituován pouze s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin pro injekci dosáhnete rekonstitucí lyofilizovaného přípravku se 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného.

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 15 minut. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní injekci dodržujte následující postup:

Při rekonstrukci lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otfete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 7 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transference jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu vstříknete středem pryžové zátky do injekční lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že prášek je již zcela rozpuštěn, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvička se otočí, aby roztok dotekl k zátce. S použitím nové stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehla se nahradí novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
9. Rekonstituovaný roztok by měl být aplikován pomalou intravenózní injekcí v průběhu 2 minut.

Chemická a fyzikální stabilita pro použití rekonstituovaného roztoku v lahvičce byla stanovena na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nicméně, z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud se rekonstituce/naředění neprováděly v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou výše uvedených.

Injekční lahvičky s přípravkem Cubicin jsou pouze na jedno použití. Všechn nepoužitý přípravek zbylý v injekční lahvičce musí být zlikvidován.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cubicin 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok daptomycinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cubicin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cubicin podáván
3. Jak se přípravek Cubicin podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cubicin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cubicin a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Cubicin prášek pro injekční/infuzní roztok je daptomycin. Daptomycin je antibakteriální látka, která může zastavit růst určitých bakterií. Přípravek Cubicin se používá u dospělých a dětí a dospívajících (ve věku od 1 do 17 let) k léčbě infekcí kůže a tkání pod kůží. Používá se také k léčbě infekcí krve (otravy krve), pokud jsou doprovázeny infekcí kůže.

Přípravek Cubicin se také používá u dospělých k léčbě infekcí tkání, které vystylají vnitřek srdce (včetně srdečních chlopní) způsobených typem bakterie nazývaným *Staphylococcus aureus*. Používá se také k léčbě infekcí krve způsobených stejným typem bakterie, pokud jsou doprovázeny infekcí srdce.

V závislosti na typu infekce(i), kterou (ými) trpíte, Vám lékař v průběhu léčby přípravkem Cubicin může předepsat také jiná antibakteriální léčiva.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cubicin podáván

Přípravek Cubicin Vám nesmí být podáván

Jestliže jste alergický(á) na daptomycin nebo na hydroxid sodný nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás toto týká, oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Domníváte-li se, že byste mohl(a) být alergický(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cubicin se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s ledvinami. Lékař může někdy potřebovat upravit dávkování přípravku Cubicin (viz bod 3 této příbalové informace).
- U pacientů, kterým je podáván přípravek Cubicin, se občas může vyskytnout citlivost nebo bolest svalů nebo svalová slabost (podrobnosti viz bod 4 této příbalové informace). Jestliže k tomu dojde, oznamte to svému lékaři. Váš zajistí lékař provedení krevních testů a zvaží, zda

pokračovat v podávání přípravku Cubicin, či nikoli. Příznaky zpravidla zmizí během několika dnů od zastavení léčby přípravkem Cubicin.

- Jestliže máte velkou nadváhu. Je možné, že hladiny přípravku Cubicin ve Vaší krvi by mohly být vyšší než hladiny u osob s průměrnou tělesnou hmotností a možná bude zapotřebí pečlivé sledování v případě výskytu nežádoucích účinků.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než je Vám přípravek Cubicin podán.

Okamžitě oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků:

- Vážné akutní alergické reakce byly pozorovány u pacientů léčených takřka všemi antibakteriálními léky, včetně přípravku Cubicin. Okamžitě oznamte lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás projeví příznaky připomínající alergickou reakci, jako je dušnost, potíže s dýcháním, otoky obličeje, krku a hrdla, vyrážky a kopřivka, horečka (více informací viz bod 4 této Příbalové informace).
- Jakékoli neobvyklé brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, ztrátu citu nebo potíže při pohybu. Pokud k tomu dojde, oznamte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude pokračovat v léčbě.
- Průjem, zejména se stopami krve nebo hlenu, nebo pokud je průjem silný nebo trvalý.
- Nově vzniklá nebo zhoršená horečka, kašel nebo dechové potíže. Tyto mohou být příznaky vzácné, ale závažné plicní poruchy zvané eozinofilní pneumonie. Váš lékař zkontroluje stav Vašich plic a rozhodne, zda máte přerušit léčbu přípravkem Cubicin.

Přípravek Cubicin může ovlivnit výsledky laboratorních testů určených ke zjištění srážlivosti krve. Výsledky mohou ukazovat na špatnou srážlivost krve, i když ve skutečnosti je vše v pořádku. Proto je důležité, aby Váš lékař věděl, že užíváte přípravek Cubicin. Informujte proto, prosím, svého lékaře o tom, že jste léčeni přípravkem Cubicin.

Váš lékař bude ještě před začátkem léčby i opakovaně během léčby přípravkem Cubicin provádět krevní vyšetření, aby zjistil, zda jsou Vaše svaly zdravé.

Děti a dospívající

Přípravek Cubicin nemá být podáván dětem do jednoho roku věku, protože studie na zvířatech naznačily, že se v této věkové skupině mohou objevit závažné nežádoucí účinky.

Použití u starších osob

Osoby starší 65 let mohou dostávat stejné dávky jako ostatní dospělí, pokud jejich ledviny správně fungují.

Další léčivé přípravky a přípravek Cubicin

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Důležité je zejména informovat je o následujícím:

- Léky zvané statiny nebo fibráty (na snížení cholesterolu) nebo cyklosporin (léčivý přípravek používaný při transplantacích za účelem prevence odvržení orgánů nebo pro jiné zdravotní stavy, jako je např. revmatoidní artritida nebo atopická dermatitida). Je možné, že riziko nežádoucích účinků působících na svaly může být vyšší, jestliže je v průběhu léčby přípravkem Cubicin užíván některý z těchto léčebných přípravků (a některých dalších, které mohou působit na svalstvo). Váš lékař se může rozhodnout nepodávat Vám přípravek Cubicin nebo dočasně přerušit podávání onoho jiného léku.
- Léky utišující bolest zvané nesteroidní antiflogistika (NSAID) nebo inhibitory COX-2 (např. celecoxib). Ty mohou v ledvinách zasahovat do účinku přípravku Cubicin.
- Perorální antikoagulancia (např. warfarin), což jsou léky přijímané ústy, které zamezují srážení krve. Může být nezbytné, aby Váš lékař sledoval dobu srážení krve.

Těhotenství a kojení

Přípravek Cubicin se obvykle nepodává těhotným ženám. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Je-li Vám podáván přípravek Cubicin, nekojte, protože by se lék mohl dostat do mateřského mléka a poškodit zdraví kojence.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

O přípravku Cubicin není známo, že by ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Cubicin podává

Přípravek Cubicin Vám bude zpravidla podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Dospělí (18 let a starší)

Podávaná dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti a typu infekce, pro kterou se léčíte. Obvyklá dávka pro dospělé je 4 mg na jeden kilogram (kg) tělesné hmotnosti jednou denně u infekcí kůže nebo 6 mg na jeden kg tělesné hmotnosti u infekcí srdce nebo krve spojené s infekcí kůže nebo srdce.

U dospělých se tato dávka podává přímo do krevního oběhu (do žíly), buď infuzí trvajících přibližně 30 minut nebo injekcí trvajících přibližně 2 minuty. Stejná dávka se doporučuje u osob starších než 65 let za předpokladu, že jejich ledviny fungují správně.

Pokud Vaše ledviny nefungují správně, můžete dostávat přípravek Cubicin méně často, např. jednou za dva dny. Pokud v den, kdy Vám má být podán přípravek Cubicin, podstupujete dialýzu, bude Vám přípravek Cubicin obvykle podán až po dialýze.

Děti a dospívající (1 rok až 17 let)

Dávka u dětí a dospívajících (1 rok až 17 let) bude záviset na věku pacienta a typu léčené infekce. Tato dávka se podává přímo do krevního oběhu (do žíly), jako infuze trvajících přibližně 30 – 60 minut. Doba léčby zpravidla trvá 1 až 2 týdny u infekcí kůže. O tom, jak dlouho máte být léčen(a) u infekcí krve nebo srdce a infekcí kůže, rozhodne Váš lékař.

Podrobný návod k použití a zacházení jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Velmi vzácné závažné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů)

V některých případech byly během podávání přípravku Cubicin hlášeny reakce přecitlivělosti (závažné alergické reakce včetně anafylaxe, angioedém, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)). Takto závažná alergická reakce vyžaduje okamžité lékařské ošetření.

Neprodlužte sdělení svému lékaři nebo zdravotní sestře, že máte některý z dále uvedených příznaků:

- Bolest nebo svírání na hrudi,
- Vyrážka s puchýřky, někdy se vyskytující v ústech nebo na genitáliích,
- Otok hrdla,
- Rychlý nebo slabý tep,
- Sípání,
- Horečka,
- Třes nebo chvění,

- Návaly horka,
- Závratě,
- Mdloba,
- Pocit kovové chuti.

Okamžitě oznamte svému lékaři, že jste měl(a) nevysvětlené bolesti svalů, citlivost na dotek nebo slabost. Ve velmi vzácných případech (hlášeno u méně než 1 z každých 10 000 pacientů) mohou být svalové potíže vážné, včetně rozpadu svalů (rhabdomyolýza), který může vyústit v poruchu funkce ledvin.

Závažné nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů)
 U pacientů, kterým byl podáván přípravek Cubicin ve většině případů déle jak dva týdny, byla vzácně hlášena potenciálně závažná plicní porucha zvaná eozinofilní pneumonie. Příznaky mohou zahrnovat dechové potíže, nově vzniklý nebo zhoršený kašel, nebo novou či zhoršenou horečku. Pokud se u Vás tyto potíže vyskytnou, informujte ihned svého lékaře nebo sestru.
 Jestliže se Vám na kůži na velké ploše těla objeví vyvýšené nebo tekutinou naplněné skvrny, neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- Plísňové infekce, jako např. moučnivka (soor),
- Infekce močových cest,
- Snížený počet červených krvinek (anemie),
- Závratě, úzkost, poruchy spánku,
- Bolest hlavy,
- Horečka, slabost (astenie),
- Vysoký nebo nízký krevní tlak,
- Zácpa, bolest břicha,
- Průjem, nevolnost (nauzea) nebo zvracení,
- Plynatost,
- Otoky břicha a nadýmání,
- Kožní vyrážka nebo svědění,
- Bolest, svědění nebo zarudnutí v místě podání infuze,
- Bolest horních nebo dolních končetin,
- Krevní testy ukazující zvýšení hodnot jaterních enzymů nebo kreatinfosfokinázy (CPK).

Přípravek Cubicin může způsobit také další nežádoucí účinky popsány níže:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů)

- Poruchy krve (např. zvýšení počtu malých částic v krvi nazývaných krevní destičky, což může zvýšit krevní srážlivost, nebo zvýšení hladin některých typů bílých krvinek),
- Snížení chuti k jídlu,
- Brnění nebo necitlivost rukou a nohou, poruchy chuti,
- Třes,
- Poruchy srdečního rytmu, zrudnutí,
- Poruchy trávení (dyspepsie), zánět jazyka,
- Svědivá vyrážka na kůži,
- Bolest svalů, křeče nebo svalová slabost, zánět svalů (myozitida), bolest kloubů,
- Problémy s ledvinami,
- Zánět nebo podráždění pochvy,
- Celková bolest nebo slabost, únava (vyčerpanost),
- Krevní testy ukazující zvýšené hladiny cukru, sérového kreatininu, myoglobinu nebo laktátdehydrogenázy (LDH) v krvi, prodloužení doby srážlivosti krve nebo nerovnováhu solí,
- Svědění očí.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů)

- Zežloutnutí kůže a očí,
- Proloužení protrombinového času.

Četnost není známá (frekvenci nelze stanovit z dostupných údajů)

Kolitidy spojené s antibakteriální léčbou, včetně pseudomembranózní kolitidy (silný nebo trvalý průjem obsahující krev a/nebo hlen, spojený s bolestí břicha nebo horečkou), snadná tvorba modřin, krvácení dásní nebo krvácení z nosu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cubicin uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cubicin obsahuje

- Léčivou látkou je daptomycinum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 500 mg daptomycinu.
- Další složkou je hydroxid sodný.

Jak přípravek Cubicin vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cubicin prášek pro injekční/infuzní roztok se dodává jako bledě žlutý až světle hnědý koláč nebo prášek ve skleněné injekční lahvičce. Před podáním se smíchá s rozpouštědlem tak, aby vznikla tekutina.

Přípravek Cubicin je dostupný v balení, které obsahuje 1 injekční lahvičku nebo 5 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

Výrobce

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 - Anagni (FR)
Itálie

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
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

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
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
msd-medizin@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
clie@merck.com

România

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

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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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.

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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím si přečtete Souhrn údajů o přípravku

Návod k použití a zacházení s přípravkem

Balení 500 mg:

U dospělých pacientů může být daptomycin podáván intravenózně buď jako 30minutová infuze nebo jako 2minutová injekce. Na rozdíl od dospělých pacientů, u pediatrických pacientů nemá být daptomycin podáván 2minutovou injekcí. Pediatrickým pacientům ve věku 7 až 17 let má být daptomycin podáván infuzně po 30minut. U pediatrických pacientů mladších 7 let, kterým má být podána dávka 9 - 12 mg/kg, má být daptomycin podáván po dobu 60minut. Příprava infuzního roztoku vyžaduje další krok ředění, jak je podrobně popsáno níže.

Přípravek Cubicin podávaný jako intravenózní infuze v průběhu 30 nebo 60 minut

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin pro infuzi dosáhnete rekonstitucí lyofilizovaného přípravku s 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 15 minut. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní infuzi dodržujte následující postup:

Při rekonstituci nebo zředění lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

Pro rekonstituci:

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transferní jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu vstříknete středem pryžové zátky do injekční lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že prášek je již zcela rozpuštěn, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Rekonstituovaný roztok má být naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) (obvyklý objem 50 ml).

Pro naředění:

1. Pomalým převrácením lahvičky umožníte, aby roztok dotekl až k zátce a za použití nové sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl požadovaný roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
2. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
3. Přeneste potřebnou rekonstituovanou dávku do 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

4. Rekonstituovaný a naředěný roztok se aplikuje intravenózní infuzí v průběhu 30 nebo 60 minut.

Přípravek Cubicin není fyzikálně ani chemicky kompatibilní s roztoky obsahujícími glukózu. U následujících sloučenin byla prokázána kompatibilita s infuzním roztokem obsahujícím přípravek Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, flukonazol, levofloxacin, dopamin, heparin a lidokain.

Součet doby uchovávání (rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce a naředěný roztok v infuzním vaku) při teplotě 25 °C nesmí překročit 12 hodin (24 hodin při uchovávání v chladničce).

Stabilita naředěného roztoku v infuzních vacích je stanovena na 12 hodin při teplotě 25 °C, nebo 24 hodiny pokud je roztok uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Cubicin podávaný 2minutovou intravenózní injekcí (pouze dospělí pacienti)

K rekonstituci přípravku Cubicin podávaného intravenózní injekcí nesmí být použita voda. Přípravek Cubicin smí být rekonstituován pouze s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Koncentrace 50 mg/ml přípravku Cubicin pro injekci dosáhnete rekonstitucí lyofilizovaného přípravku s 10 ml injekčního 0,9% roztokem chloridu sodného.

Rozpuštění lyofilizovaného přípravku trvá přibližně 15 minut. Zcela rekonstituovaný přípravek je čirý a může obsahovat malé množství bublinek nebo pěny u hrdla lahvičky.

Při přípravě přípravku Cubicin k intravenózní injekci dodržujte následující postup:

Při rekonstituci lyofilizovaného přípravku Cubicin používejte po celou dobu aseptickou techniku.

1. Odstraňte polypropylenové víčko, čímž se odkryje střední část pryžové zátky. Otřete pryžovou zátku tamponem namočeným v ethanolu nebo jiném antiseptickém roztoku a nechte jej oschnout. Po očištění se pryžové zátky nedotýkejte a zabraňte jejímu dotyku s jiným povrchem. Natáhněte 10 ml injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) do stříkačky nebo do bezjehlového zařízení za použití sterilní transerční jehly o průměru 21 G nebo menším, poté roztok pomalu vstříknete středem pryžové zátky do injekční lahvičky, přičemž jehla směřuje ke stěně injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou je třeba pomalu otáčet, aby bylo zajištěno dokonalé smáčení přípravku, a pak se nechá 10 minut stát.
3. Nakonec se injekční lahvičkou několik minut zlehka otáčí/krouží, což je nutné k získání čirého rekonstituovaného roztoku. Je třeba se vyvarovat prudkého protřepávání, aby se zamezilo zpěnění přípravku.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba pečlivě zkontrolovat a ujistit se tak, že prášek je již zcela rozpuštěn, a před použitím je třeba vizuálně zkontrolovat nepřítomnost nerozpuštěných částic v roztoku. Barva rekonstituovaného roztoku přípravku Cubicin bývá světle žlutá až světle hnědá.
5. Za použití sterilní jehly o průměru 21 G nebo menším pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok (50 mg daptomycinu/ml) z injekční lahvičky.
6. Injekční lahvička se otočí, aby roztok dotekl k zátku. S použitím nové stříkačky se jehla vpraví do obrácené injekční lahvičky. V roztoku v obrácené injekční lahvičce je třeba hrot jehly během nasávání roztoku do stříkačky umístit velmi nízko. Před odstraněním jehly z injekční lahvičky se píst zatáhne až na konec stříkačky tak, aby byl veškerý roztok z otočené injekční lahvičky přenesen do injekční stříkačky.
7. Jehla se nahradí novou jehlou pro intravenózní injekci.
8. Požadovaná dávka se získá odstraněním vzduchu, velkých bublin a přebytečného roztoku ze stříkačky.
9. Rekonstituovaný roztok by měl být aplikován pomalou intravenózní injekcí v průběhu 2 minut.

Chemická a fyzikální stabilita pro použití rekonstituovaného roztoku v lahvičce byla stanovena na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a až 48 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nicméně, z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba uchování neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud se rekonstituce/naředění neprováděly v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou výše uvedených.

Injekční lahvičky s přípravkem Cubicin jsou pouze na jedno použití. Všechn nepoužitý přípravek zbylý v injekční lahvičce musí být zlikvidován.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) daptomycinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Trombocytopenie byla zaznamenána v souvislosti s užíváním daptomycinu po uvedení na trh a toxické poškození kostní dřeně je uvedeno v plánu řízení rizik (RMP) jako významné potenciální riziko. Kumulativní přezkoumání odhalilo 144 případů, které zahrnovaly upřednostňované termíny trombocytopenie nebo snížený počet trombocytů. Z celkového počtu 144 případů bylo 95 případů závažných a v 31 případech bylo hlášeno úmrtí. V tomto hodnotícím období (12. září 2016 až 11. září 2017) bylo hlášeno 18 případů, z toho v 7 případech bylo hlášeno úmrtí. Souhrnně bylo zaznamenáno 13 případů popsaných upřednostňovanými termíny trombocytopenie nebo snížený počet trombocytů, u kterých byly obdrženy informace, zda po vysazení došlo k vymizení příznaků (pozitivní de-challenge) a k objevení příznaků při opětovném nasazení přípravku po jeho předchozím vysazení (pozitivní re-challenge). V 12 případech byla hlášena pozitivní de-challenge a v jednom případě byla hlášena pozitivní de-challenge i pozitivní re-challenge.

V kumulativním přezkoumání 31 fatálních případů, které zahrnovaly příhody popsané upřednostňovanými termíny trombocytopenie a/nebo snížený počet trombocytů, bylo v 9 případech hlášeno úmrtí v důsledku trombocytopenie a/nebo sníženého počtu trombocytů. Ve zbývajících 22 případech, včetně 3 případů z tohoto hodnotícího období, byla příčinou úmrtí jiná příhoda.

Na základě posouzení postmarketingových případů trombocytopenie a sníženého počtu trombocytů s ohledem na počet případů, časovou souvislost a výskyt pozitivní de-challenge, dospěl držitel rozhodnutí o registraci k závěru, že zde existuje možná kauzální souvislost. Držitel rozhodnutí o registraci nenavrhuje žádné další monitorování hematologických parametrů, protože u pacientů se závažnými grampozitivními infekcemi je v současnosti součástí standardní péče pečlivé monitorování kompletního krevního obrazu.

Proto, s ohledem na údaje předložené v posuzované PSUR, se výbor PRAC usnesl, že změny v informacích o léčivých přípravcích obsahujících daptomycin jsou opodstatněné. Trombocytopenie má být přidána do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku (nežádoucí účinky) pod poruchy krve a lymfatického systému jako nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“ a do bodu 4 příbalové informace.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se daptomycinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího daptomycin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.