

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Fiecare flacon conține daptomicină 350 mg.

Un ml conține daptomicină 50 mg după reconstituire cu 7 ml clorură de sodiu soluție 9 mg/ml (0,9 %).

Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Fiecare flacon conține daptomicină 500 mg.

Un ml conține daptomicină 50 mg după reconstituire cu 10 ml clorură de sodiu soluție 9 mg/ml (0,9 %).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Pulbere liofilizată sau aglomerat liofilizat de culoare galben deschis până la maroniu deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Cubicin este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1).

- Pacienți adulți, copii și adolescenți (1 până la 17 ani) cu infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (cSSTI).
- Pacienți adulți cu endocardită infecțioasă dreaptă (RIE) datorată *Staphylococcus aureus*. Se recomandă ca decizia de a utiliza daptomicina să aibă în vedere sensibilitatea antibacteriană a organismului și trebuie să aibă la bază sfatul unui expert. Vezi pct. 4.4 și 5.1.
- Pacienți adulți și copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani) cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (SAB). La adulți, se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei atunci când aceasta este asociată cu RIE sau cu cSSTI, în timp ce la pacienții copii și adolescenți, se utilizează pentru tratamentul bacteriemiei atunci când aceasta este asociată cu cSSTI.

Daptomicina este activă exclusiv împotriva bacteriilor Gram pozitiv (vezi pct. 5.1). În cazul infecțiilor mixte, în care sunt suspectate bacterii Gram negativ și/sau anumite tipuri de bacterii anaerobe, Cubicin trebuie administrat concomitent cu un medicament(medicamente) antibacterian(antibacteriene) adecvat(adequate).

Trebuie acordată atenție deosebită recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Studiile clinice la pacienți au utilizat perfuzarea daptomicinei în decurs de cel puțin 30 minute. Nu există experiență clinică la pacienți cu administrarea daptomicinei ca injecție în decurs de 2 minute. Acest mod de administrare a fost studiat doar la subiecți sănătoși. Cu toate acestea, la compararea cu aceleași doze administrate sub formă de perfuzii intravenoase în decurs de 30 minute, nu au existat diferențe clinic importante în farmacocinetica și profilul de siguranță al daptomicinei (vezi pct. 4.8 și 5.2).

## Doze

### Adulți

- cSSTI fără SAB concomitentă: Cubicin 4 mg/kg este administrat la fiecare 24 ore timp de 7-14 zile sau până la vindecarea infecției (vezi pct. 5.1).
- cSSTI cu SAB concomitentă: Cubicin 6 mg/kg este administrat la fiecare 24 ore. Vezi mai jos pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Poate fi nevoie ca durata tratamentului să fie mai mare de 14 zile, în conformitate cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient.
- RIE cunoscută sau suspectată datorată *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg este administrat la fiecare 24 ore. Vezi mai jos pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Durata tratamentului trebuie să corespundă cu recomandările oficiale disponibile.

Cubicin este administrat intravenos cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 6.6). Cubicin nu trebuie administrat mai des de o dată pe zi.

Concentrațiile de creatin fosfokinază (CPK) trebuie măsurate la momentul inițial și la intervale regulate de timp (cel puțin săptămânal) în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

### Insuficiență renală

Daptomicina este eliminată, în principal, pe cale renală.

Datorită experienței clinice limitate (vezi tabelul și notele de subsol de mai jos), Cubicin trebuie utilizat la pacienții adulți cu un anumit grad de insuficiență renală (ClCr < 80 ml/min) numai dacă se consideră că beneficiul clinic prevăzut depășește riscul potențial. La toți pacienții cu orice grad de insuficiență renală trebuie monitorizate cu atenție răspunsul la tratament, funcția renală și concentrațiile creatin fosfokinazei (CPK) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Schema terapeutică de administrare a dozelor pentru Cubicin la pacienții copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Ajustările dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală în funcție de indicație și clearance-ul creatininei

Indicația de utilizare	Clearance-ul creatininei	Doza recomandată	Comentarii
cSSTI fără SAB	≥ 30 ml/min	4 mg/kg o dată pe zi	Vezi pct. 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg la fiecare 48 ore	(1, 2)
RIE sau cSSTI asociată cu SAB	≥ 30 ml/min	6 mg/kg o dată pe zi	Vezi pct. 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg la fiecare 48 ore	(1, 2)
<p>cSSTI = infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi; SAB = bacteriemie cu <i>S. aureus</i></p> <p>(1) Siguranța și eficacitatea intervalului de modificare a dozei nu au fost evaluate în studii clinice controlate și recomandarea are la bază studii și rezultatele modelelor farmacocinetice (vezi pct. 4.4 și 5.2).</p> <p>(2) Aceleași modificări ale dozei, care sunt bazate pe date farmacocinetice la voluntari, inclusiv rezultatele modelelor FC sunt recomandate pentru pacienții care efectuează hemodializă (HD) sau dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC). De câte ori este posibil, Cubicin trebuie administrat, în zilele cu dializă, după efectuarea dializei (vezi pct. 5.2).</p>			

### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării Cubicin pacienților cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată (Clasa Child-Pugh B) (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C). Astfel, este necesară prudență dacă se administrează Cubicin la acești pacienți.

### Vârstnici

Doza recomandată trebuie utilizată la vârstnici, cu excepția celor cu insuficiență renală severă (vezi mai sus și pct. 4.4).

### Copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani)

Schemele terapeutice recomandate de administrare a dozelor pentru pacienții copii și adolescenți în funcție de vârstă și de indicație sunt prezentate mai jos.

Categoria de vârstă	Indicație			
	cSSTI fără SAB		cSSTI asociată cu SAB	
	Schema terapeutică de administrare a dozelor	Durata tratamentului	Schema terapeutică de administrare a dozelor	Durata tratamentului
12 la 17 ani	5 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute	Până la 14 zile	7 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute	(1)
7 la 11 ani	7 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute		9 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 30 minute	
2 la 6 ani	9 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute		12 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute	
1 la < 2 ani	10 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute		12 mg/kg o dată la fiecare 24 ore, perfuzate pe durata a 60 minute	
cSSTI = infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi; SAB = <i>S. aureus</i> bacteriemie; (1) Durata minimă a tratamentului cu Cubicin pentru SAB la copii și adolescenți trebuie să fie în concordanță cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient. Este posibil ca durata tratamentului cu Cubicin să fie mai mare de 14 zile în concordanță cu riscul observat de apariție a complicațiilor la pacient. În studiul de evaluare a SAB la copii și adolescenți, durata medie a tratamentului cu Cubicin i.v. a fost de 12 zile, cu un interval cuprins între 1 până la 44 zile. Durata tratamentului trebuie să fie în concordanță cu recomandările oficiale disponibile.				

Cubicin este administrat intravenos în soluție salină 0,9 % (vezi pct. 6.6). Cubicin nu trebuie utilizat mai frecvent decât o dată pe zi.

Concentrațiile de creatin fosfokinază (CPK) trebuie măsurate la momentul inițial și la intervale regulate de timp (cel puțin săptămânal) în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub un an nu trebuie să li se administreze Cubicin din cauza riscului apariției unor posibile efecte asupra sistemului muscular, neuromuscular și/sau nervos (periferic și/sau central) care au fost observate la câini nou-născuți (vezi pct. 5.3).

#### Mod de administrare

La adulți, Cubicin se utilizează sub formă de perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.6) și se administrează pe o perioadă de 30 minute sau prin injecție intravenoasă (vezi pct. 6.6) și se administrează pe o perioadă de 2 minute.

La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani, Cubicin este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute (vezi pct. 6.6). La pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 6 ani, Cubicin este administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 60 minute (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Generalități

Dacă, după începerea tratamentului cu Cubicin, este identificată o infecție localizată, alta decât cSSTI sau RIE, trebuie avută în vedere instituirea unui tratament antibacterian alternativ, care s-a dovedit a fi eficient în tratamentul tipului(tipurilor) specific(e) de infecție(infecții) prezent(e).

#### Anafilaxie/reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate anafilaxie/reacții de hipersensibilitate la administrarea de Cubicin. Dacă apare o reacție alergică la administrarea de Cubicin, întrerupeți administrarea și instituiți un tratament adecvat.

#### Pneumonie

S-a demonstrat în cadrul studiilor clinice că medicamentul Cubicin nu este eficace în tratarea pneumoniei. Ca urmare, Cubicin nu este indicat pentru tratamentul pneumoniei.

#### RIE cauzată de *Staphylococcus aureus*

Datele clinice privind utilizarea Cubicin pentru a trata RIE cauzată de *Staphylococcus aureus* sunt limitate la 19 pacienți adulți (vezi „Eficacitate clinică la adulți” la pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea Cubicin la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu endocardită infecțioasă dreaptă (RIE) datorată *Staphylococcus aureus* sau cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (SAB) atunci când este asociată cu RIE sau cSSTI nu au fost stabilite.

Nu a fost demonstrată eficacitatea Cubicin la pacienții cu infecții ale protezelor valvelor sau cu endocardită infecțioasă stângă datorată *Staphylococcus aureus*.

#### Infecții cu localizare profundă

Pacienții cu infecții cu localizare profundă trebuie supuși oricăror intervenții chirurgicale necesare (de exemplu, debridări, îndepărtarea dispozitivelor proteză, intervenție chirurgicală de înlocuire valvulară) fără întârziere.

#### Infecții datorate enterococilor

Nu există dovezi suficiente pentru a putea trage concluzii cu privire la posibila eficacitate clinică a Cubicin împotriva infecțiilor datorate enterococilor, inclusiv *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*. În plus, nu au fost identificate dozele de daptomicină care ar putea fi adecvate pentru tratamentul infecțiilor enterococice, cu sau fără bacteriemie. Au fost raportate eșecuri ale tratamentului cu daptomicină în cazul infecțiilor enterococice care au fost, majoritatea, însoțite de bacteriemie. În unele cazuri, eșecul terapeutic a fost asociat cu selecția unor organisme cu sensibilitate redusă sau cu rezistență francă la daptomicină (vezi pct. 5.1).

### Microorganisme nesusceptibile

Utilizarea medicamentelor antibacteriene poate provoca dezvoltarea excesivă a microorganismelor nesusceptibile. Dacă apare o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie luate măsurile adecvate.

### Diaree asociată cu *Clostridioides difficile*

Nu s-a raportat diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DACD) la administrarea de Cubicin (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează sau se confirmă DACD, poate fi necesară întreruperea administrării de Cubicin și trebuie instituit un tratament adecvat așa cum este clinic indicat.

### Interacțiuni medicamentoase/analize de laborator

Au fost observate prelungirea aparentă a timpului de protrombină (TP) și creșterea raportului normalizat internațional (INR) când sunt utilizați anumiți reactivi recombinanți de tromboplastină pentru studiu (vezi pct. 4.5).

### Creatin fosfokinază și miopatie

În timpul tratamentului cu Cubicin s-au semnalat creșteri ale valorilor creatin fosfokinazei plasmatice (CPK; izoenzima MM), asociate cu dureri și/sau slăbiciune musculară și cazuri de miozită, mioglobinemie și rabdomioliză (vezi pct. 4.5, 4.8 și 5.3). În cadrul studiilor clinice, au avut loc mai frecvent creșteri pronunțate ale CPK plasmatice la >5x decât Limita Superioară a Valorilor Normale (LSVN), fără simptome musculare, la pacienții tratați cu Cubicin (1,9 %) decât la cei cărora li s-au administrat comparatori (0,5 %). Astfel, se recomandă:

- Valorile CPK plasmatice trebuie determinate inițial și la intervale regulate (cel puțin o dată pe săptămână) în timpul tratamentului tuturor pacienților.
- Valorile CPK trebuie determinate mai des (de exemplu la fiecare 2-3 zile, cel puțin în primele două săptămâni de tratament) la pacienții cu risc crescut de miopatie. De exemplu, pacienții cu orice grad de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min; vezi pct. 4.2), inclusiv cei supuși hemodializei sau DPAC și pacienții care utilizează alte medicamente cunoscute a fi asociate cu miopatia (de exemplu inhibitorii reductazei HMG-CoA, fibrați și ciclosporină).
- Nu se poate exclude faptul că pacienții cu valori inițiale ale CPK de peste 5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale prezintă risc sporit de creșteri și mai mari în timpul tratamentului cu daptomicină. Acest lucru trebuie avut în vedere la începerea tratamentului cu daptomicină și, dacă se administrează daptomicină, acești pacienți trebuie monitorizați mai frecvent de o dată pe săptămână.
- Cubicin nu trebuie administrat pacienților care utilizează alte medicamente asociate cu miopatie decât dacă se consideră că beneficiile pentru pacient sunt mai mari decât riscurile.
- Pacienții trebuie examinați periodic în timpul tratamentului pentru a se detecta orice semne sau simptome care pot reprezenta miopatia.
- Oricărui pacient care dezvoltă dureri musculare, sensibilitate, slăbiciune sau crampe inexplicabile trebuie să i se monitorizeze valorile CPK la fiecare 2 zile. Administrarea de Cubicin trebuie întreruptă la apariția unor simptome musculare inexplicabile în cazul în care valorile CPK devin mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale.

### Neuropatie periferică

Pacienții care manifestă semne sau simptome care pot reprezenta o neuropatie periferică în timpul tratamentului cu Cubicin trebuie investigați și trebuie avută în vedere întreruperea administrării daptomicinei (vezi pct. 4.8 și 5.3).

### Copii și adolescenți

Pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub un an nu trebuie să li se administreze Cubicin din cauza riscului apariției unor posibile efecte asupra sistemului muscular, neuromuscular și/sau nervos (periferice și/sau centrale) care au fost observate la puii nou-născuți de câine (vezi pct. 5.3).

### Pneumonie eozinofilică

Pneumonia eozinofilică a fost raportată la pacienți cărora li se administrează Cubicin (vezi pct. 4.8). În majoritatea cazurilor raportate asociate cu Cubicin, pacienții au prezentat febră, dispnee cu insuficiență respiratorie hipoxică și infiltrate pulmonare difuze sau pneumonie focală. Majoritatea cazurilor au avut

loc la mai mult de 2 săptămâni de tratament cu Cubicin, iar starea lor s-a ameliorat când tratamentul cu Cubicin a fost întrerupt și terapia cu steroizi inițiată. A fost raportată recidiva pneumoniei eozinofilice la o nouă expunere la medicament. Pacienții care dezvoltă aceste semne și simptome în timpul tratamentului cu Cubicin trebuie să se supună unei evaluări medicale prompte, inclusiv, dacă este cazul, unui lavaj bronhoalveolar, pentru a exclude alte cauze (de exemplu, infecție bacteriană, infecție fungică, paraziți, alte produse medicamentoase). Tratamentul cu Cubicin trebuie întrerupt imediat, iar tratamentul cu steroizi sistemici trebuie inițiat când este cazul.

#### Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (RACS) inclusiv reacții adverse induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS - *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) și erupție cutanată tranzitorie vesiculobuloasă cu sau fără implicarea mucoasei (sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale, au fost raportate pentru daptomicină (vezi pct. 4.8). În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu Cubicin trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă cutanată severă la utilizarea daptomicinei, tratamentul cu daptomicină nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

#### Nefrită tubulointerstițială

Nefrita tubulointerstițială (TIN - *tubulointerstitial nephritis*) a fost raportată pentru daptomicină din experiența după punerea pe piață. Pacienții care prezintă febră, erupție cutanată tranzitorie, eozinofilie periferică și/sau apariția sau agravarea insuficienței renale în timp ce li se administrează Cubicin trebuie să fie supuși unei evaluări medicale. Dacă se suspectează TIN, tratamentul cu Cubicin trebuie întrerupt imediat și instituit un tratament adecvat.

#### Insuficiență renală

S-au semnalat cazuri de insuficiență renală în timpul tratamentului cu Cubicin. Insuficiența renală severă poate să predisună ea însăși, de asemenea, la creșteri ale concentrațiilor de daptomicină care pot mări riscul de dezvoltare a miopatiei (vezi mai sus).

O ajustare a intervalului de dozare a Cubicin este necesară la pacienții adulți al căror clearance al creatininei este  $< 30$  ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Siguranța și eficacitatea intervalului de modificare a dozei nu au fost evaluate în studii clinice controlate, iar recomandarea, în principal, se bazează pe datele modelelor farmacocinetice. Cubicin trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiul clinic estimat este mai mare decât riscul potențial.

Se recomandă prudență la administrarea Cubicin pacienților care au deja un anumit grad de insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $< 80$  ml/min.) înainte începerii tratamentului cu Cubicin. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 5.2).

De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale în timpul administrării concomitente a unor medicamente cu potențial nefrotoxic, indiferent de starea preexistentă a funcției renale a pacientului (vezi pct. 4.5).

Schema terapeutică de administrare a dozelor de Cubicin la pacienții copii și adolescenți nu a fost stabilită.

#### Obezitate

La subiecții obezi cu un indice al masei corporale (IMC)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>, dar cu clearance al creatininei  $> 70$  ml/min., ASC<sub>0-∞</sub> a daptomicinei a crescut semnificativ (în medie cu 42% mai mare) în comparație cu determinările corespondente la pacienții care nu sunt obezi. Există informații limitate privind siguranța și eficacitatea daptomicinei la pacienții foarte obezi, prin urmare recomandându-se prudență. Cu toate acestea, în prezent nu există dovezi că ar fi necesară o reducere a dozei (vezi pct. 5.2).

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Daptomicina este puțin sau chiar deloc metabolizată pe calea Citocromului P450 (CYP450). Este improbabil ca daptomicina să inhibe sau să inducă metabolismul medicamentelor metabolizate de sistemul P450.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile Cubicin cu aztreonam, tobramicină, warfarină și probenecid. Daptomicina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii warfarinei sau probenecidului, și nici aceste medicamente nu au modificat farmacocinetica daptomicinei. Farmacocinetica daptomicinei nu a fost modificată semnificativ de aztreonam.

Deși au fost observate mici modificări ale farmacocineticii daptomicinei și tobramicinei în timpul administrării concomitente prin perfuzie intravenoasă într-o perioadă de 30 de minute, utilizând o doză de Cubicin de 2 mg/kg, modificările nu au fost statistic semnificative. Nu se cunoaște interacțiunea dintre daptomicină și tobramicină administrate cu o doză aprobată de Cubicin. Administrarea concomitentă de Cubicin cu tobramicină necesită precauție.

Experiența privind administrarea concomitentă de Cubicin și warfarină este limitată. Nu au fost efectuate studii privind administrarea Cubicin cu anticoagulante, altele decât warfarina. Activitatea anticoagulantelor la pacienți cărora li se administrează Cubicin și warfarină trebuie monitorizată în primele câteva zile după începerea tratamentului cu Cubicin.

Există experiență limitată privind administrarea concomitentă a daptomicinei cu alte medicamente care pot declanșa miopatia (de exemplu inhibitori ai HMG-CoA reductazei). Cu toate acestea, s-au produs unele cazuri de creșteri pronunțate ale valorilor CPK și cazuri de rabdomioliză la pacienții adulți care au utilizat unul din aceste medicamente în același timp cu Cubicin. Se recomandă ca alte medicamente asociate cu miopatia să fie, dacă este posibil, întrerupte temporar în timpul tratamentului cu Cubicin, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente sunt mai mari decât riscurile. Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, valorile CPK trebuie determinate mai des de o dată pe săptămână, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se detecta orice semne sau simptome care pot reprezenta miopatia. Vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.3.

Daptomicina se elimină, în principal, prin filtrare renală și astfel concentrațiile plasmatice pot fi crescute în timpul administrării concomitente a altor medicamente care scad filtrarea renală (de exemplu AINS și inhibitorii de COX-2). De asemenea, există un potențial de apariție a unei interacțiuni farmacodinamice în timpul administrării concomitente datorită efectelor renale aditive. Astfel, se recomandă prudență atunci când daptomicina este administrată concomitent cu orice alt medicament despre care se știe că reduce filtrarea renală.

În timpul supravegherii post-autorizare, s-au semnalat cazuri de interferență între daptomicină și anumiți reactivi utilizați în anumite teste ale timpului de protrombină/raportului normalizat internațional (TP/INR). Această interferență a condus la o falsă prelungire a TP și o aparentă creștere a INR. În cazul în care se observă anomalii inexplicabile ale TP/INR la pacienții care utilizează daptomicină, trebuie avută în vedere o eventuală interacțiune *in vitro* cu analiza de laborator. Posibilitatea unor rezultate greșite poate fi minimizată prin prelevarea de probe pentru analize pentru TP sau INR în apropierea momentului în care concentrațiile plasmatice ale daptomicinei sunt minime (vezi pct. 4.4).



## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Pentru daptomicină nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cubicin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, cu excepția cazului în care beneficiile anticipate sunt mai mari decât eventualele riscuri.

### Alăptarea

Într-un singur studiu de caz la om, Cubicin a fost administrat zilnic, intravenos, timp de 28 de zile, unei mame care alăpta, la o doză de 500 mg/zi, fiind prelevate mostre din laptele pacientei într-un interval de timp de 24 de ore în ziua 27. Concentrația cea mai mare măsurată de daptomicină din laptele matern a fost de 0,045 µg/ml, fiind un nivel scăzut al concentrației. Ca urmare, până la dobândirea unei experiențe mai vaste, alăptarea trebuie întreruptă când se administrează Cubicin femeilor care alăptează.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea pentru daptomicină. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pe baza reacțiilor adverse raportate, se presupune că este puțin probabil ca administrarea de Cubicin să producă efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, 2011 subiecți adulți au primit Cubicin. În cadrul acestor studii 1221 subiecți au primit o doză zilnică de 4 mg/kg, din care 1108 au fost pacienți și 113 voluntari sănătoși; 460 subiecți au primit o doză zilnică de 6 mg/kg, din care 304 au fost pacienți și 156 voluntari sănătoși. În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți, 372 pacienți au primit Cubicin, dintre care 61 au primit o doză unică și 311 au urmat o schemă terapeutică pentru cSSTI sau SAB (doze zilnice cuprinse între 4 mg/kg și 12 mg/kg). Reacțiile adverse (respectiv cele considerate de investigator a fi posibil, probabil sau în mod clar asociate medicamentului) au fost raportate la frecvențe similare pentru Cubicin și schemele de tratament comparatoare.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (reacții frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )) sunt:

Infecții fungice, infecție a căilor urinare, infecție cu candida, anemie, anxietate, insomnie, amețeli, cefalee, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, durere gastrointestinală și abdominală, greață, vărsături, constipație, diaree, flatulență, balonare și distensie abdominală, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), ale aspartataminotransferazei (AST) sau ale fosfatazei alcaline (FAL)), erupție cutanată tranzitorie, prurit, durere la nivelul membrelor, valori crescute ale creatin fosfokinazei serice (CPK), reacții la locul de perfuzare, pirexie, astenie.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent, dar mai grave, includ reacții de hipersensibilitate, pneumonie eozinofilică (ocazional prezentându-se sub formă de pneumonie focală), reacții adverse induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), angioedem și rabdomioliză.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse s-au raportat în timpul tratamentului și în timpul urmăririi, cu frecvențe care corespund la foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1 Reacții adverse provenite din studii clinice și din raportări de după punerea pe piață**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	<i>Frecvente:</i>  <i>Mai puțin frecvente:</i>  <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Infecții micotice, infecția tractului urinar, infecție cu candida Fungemie Diaree asociată cu <i>Clostridioides difficile</i> **
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Rare:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Anemie Trombocitemie, eozinofilie, raport internațional normalizat (INR) crescut, leucocitoză Timp de protrombină prelungit (TP) Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Hipersensibilitate**, manifestată prin raportări spontane izolate, care cuprind și nu se limitează la angioedem, eozinofilie pulmonară, senzație de umflare orofaringiană, anafilaxie**, reacții la locul de perfuzare care cuprind următoarele simptome: tahicardie, respirație șuierătoare, pirexie, rigiditate, eritem sistemic, vertij, sincopă și gust metalic
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Apetit alimentar scăzut, hiperglicemie, dezechilibru electrolitic
Tulburări psihice	<i>Frecvente:</i>	Anxietate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Amețeală, cefalee Parestezie, tulburări de gust, tremor, iritație oculară Neuropatie periferică**
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij
Tulburări cardiace	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Tahicardie supraventriculară, extrasistole
Tulburări vasculare	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Pneumonie eozinofilică <sup>1**</sup> , tuse
Tulburări gastrointestinale	<i>Frecvente:</i>  <i>Mai puțin frecvente:</i>	Durere gastrointestinală și abdominală, greață, vărsături, constipație, diaree, flatulență, umflare și distensie Dispepsie, glosită
Tulburări hepatobiliare	<i>Frecvente:</i>	Valori anormale ale testelor funcției hepatice <sup>2</sup>

	<i>Rare:</i>	(alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST) sau fosfatază alcalină (ALP) crescute) Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Erupție cutanată tranzitorie, prurit Urticarie  Pustuloză exantematică acută generalizată (AGEP - <i>Acute generalised exanthematous pustulosis</i> ), reacții adverse induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)**, erupție cutanată tranzitorie veziculobuloasă cu sau fără implicarea mucoasei (SSJ sau NET)**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Durere la nivelul membrelor, valoare crescută a creatin fosfokinazei serice (CPK) <sup>2</sup> Miozită, valori mari de mioglobină, slăbiciune musculară, durere musculară, artralgie, valoare crescută a lactatdehidrogenazei serice (LDH), crampe musculare Rabdomioliză <sup>3**</sup>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută*:</i>	Insuficiență renală, inclusiv afectare renală și blocaj renal, valoare crescută a creatininei serice Nefrită tubulointerstițială (TIN)**
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vaginită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Reacții la locul de administrare a perfuziei, pirexie, astenie Fatigabilitate, durere

\* Pe baza raportărilor de după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de la o populație de dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea certă a frecvenței acestora care este, prin urmare, clasificată ca fiind necunoscută.

\*\* Vezi pct. 4.4.

<sup>1</sup> În timp ce incidența exactă a pneumoniei eozinofilice asociată cu daptomicina este necunoscută, în prezent, rata raportărilor spontane este foarte redusă (< 1/10000).

<sup>2</sup> În unele cazuri de miopatie, care implică valori crescute ale CPK și simptome musculare, pacienții au prezentat și valori crescute ale transaminazelor. Este posibil ca aceste valori crescute ale transaminazelor să fie legate de efectele musculo-scheletice. Majoritatea valorilor crescute ale transaminazelor au fost asociate cu toxicitate de grad 1-3 și au dispărut la întreruperea tratamentului.

<sup>3</sup> Când au fost disponibile informații clinice privind pacienții pentru a se putea exprima o opinie, aproximativ 50 % dintre cazuri au apărut la pacienți cu insuficiență renală preexistentă sau la pacienți cărora li s-au administrat medicații concomitente despre care se cunoaște că pot determina rabdomioliză.

Datele privind siguranța de administrare a daptomicinei prin injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute sunt derivate din două studii farmacocinetice la voluntari adulți sănătoși. Pe baza rezultatelor acestor studii, ambele metode de administrare a daptomicinei, injecția intravenoasă de 2 minute și perfuzia intravenoasă cu durată de 30 minute, au avut un profil de siguranță și tolerabilitate similar. Nu au existat diferențe relevante de tolerabilitate locală sau cu privire la natura și frecvența reacțiilor adverse.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj, se recomandă tratament de susținere. Daptomicina se elimină lent din organism prin hemodializă (aproximativ 15 % din doza administrată este eliminată în 4 ore) sau prin dializă peritoneală (aproximativ 11 % din doza administrată este eliminată în 48 de ore).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic, Alte antibacteriene, codul ATC: J01XX09

#### Mecanism de acțiune

Daptomicina este un lipopeptid ciclic natural activ exclusiv pe bacteriile Gram pozitiv.

Mecanismul de acțiune presupune legarea (în prezența ionilor de calciu) de membranele bacteriene ale celulelor atât în fază de creștere, cât și staționară, producând depolarizarea și ducând la o inhibare rapidă a sintezei proteinelor, ADN-ului și ARN-ului. Acest lucru duce la moartea celulelor bacteriene cu o liză neglijabilă a celulelor.

#### Relația FC/FD

Daptomicina prezintă *in vitro* și la modele animale *in vivo* o activitate bactericidă rapidă, dependentă de concentrație, împotriva organismelor Gram pozitiv. La modelele animale, ASC/CIM și  $C_{max}/CIM$  se corelează cu eficacitatea și distrugerea anticipată a bacteriilor *in vivo* la doze unice echivalente dozelor la adult de 4 mg/kg și 6 mg/kg o dată pe zi.

#### Mecanisme de rezistență

Tulpinile cu sensibilitate scăzută la daptomicină au fost raportate îndeosebi în timpul tratamentului pacienților cu infecții greu tratabile și/sau după administrarea pe perioade îndelungate de timp. În special la pacienți infectați cu *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* sau *Enterococcus faecium*, inclusiv pacienți cu bacteriemie, au fost raportate eșecuri terapeutice, care au fost asociate cu selecția unor organisme cu sensibilitate redusă sau rezistență francă la daptomicină.

Mecanismul(ele) de rezistență la daptomicină nu este (sunt) complet înțeles(e).

#### Valorile critice

Valorile critice ale concentrației inhibitorii minime (CIM) stabilite de Comisia Europeană privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru stafilococi și streptococi (cu excepția *S. pneumoniae*) sunt: sensibilitate  $\leq 1$  mg/l și rezistență  $> 1$  mg/l.

#### Sensibilitate

Prevalența rezistenței poate varia în spațiu și timp la speciile selectate și sunt necesare informații locale referitoare la rezistență, în special când se tratează infecții severe. În funcție de caz, trebuie solicitată consultanță de specialitate atunci când prevalența locală a rezistenței are o valoare care face ca utilizarea medicamentului pentru cel puțin unele tipuri de infecții să fie discutabilă.

<b>Specii sensibile în mod frecvent</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Stafilococi coagulazo-negativ
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subspecia <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococi de grupa G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
<b>Organisme inerent rezistente</b>
Organisme Gram negative

\* denotă specia împotriva căreia se consideră că activitatea a fost demonstrată în mod satisfăcător în cadrul studiilor clinice.

#### Eficacitate clinică la adulți

În două studii clinice la adulți pentru infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate, 36 % din pacienți tratați cu Cubicin au îndeplinit criteriile privind sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS). Cel mai frecvent tip de infecție tratată a fost infecția plăgilor (38 % din pacienți), în timp ce 21 % au avut abcese majore. Aceste limitări ale populației de pacienți tratate trebuie avute în vedere atunci când se va decide utilizarea Cubicin.

Într-un studiu controlat, randomizat, cu design deschis care a inclus 235 pacienți adulți cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus* (adică cel puțin o cultură pozitivă din sânge cu *Staphylococcus aureus* înainte de a primi prima doză), 19 din cei 120 pacienți tratați cu Cubicin au întrunit criteriile pentru RIE. Dintre acești 19 pacienți, 11 au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* metilicilin-sensibil și 8 cu *Staphylococcus aureus* metilicilin-rezistent. Procentele de succes la pacienții cu RIE sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Populație	Daptomicină	Comparator	Diferențe ale succesului
	n/N (%)	n/N (%)	Procente (ÎI 95 %)
Populație ITT (intenție de tratament)			
RIE	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6, 31,3)
Populație PP (per protocol)			
RIE	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7, 44,7)

Eșecul tratamentului datorită infecțiilor persistente sau recurente cu *Staphylococcus aureus* a fost observat la 19/120 (15,8 %) pacienți tratați cu Cubicin, 9/53 (16,7 %) pacienți tratați cu vancomicină și 2/62 (3,2 %) pacienți tratați cu o penicilină de semi-sinteză anti-stafilococică. Dintre aceste eșecuri, șase pacienți tratați cu Cubicin și un pacient tratat cu vancomicină au fost infectați cu *Staphylococcus aureus* care a determinat o creștere a CIM a daptomicinei în timpul sau după tratament (vezi mai sus „Mecanisme de rezistență”). Majoritatea pacienților la care tratamentul a eșuat datorită infecției persistente sau recurente cu *Staphylococcus aureus* au avut infecții profunde și nu li s-a efectuat intervenția chirurgicală necesară.

#### Eficacitate clinică la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea daptomicinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (Studiul DAP-PEDS-07-03) cu cSSTI cauzat de agenți patogeni Gram pozitivi. Pacienții au fost înrolați treptat în grupe bine definite de vârstă și li s-au administrat doze în funcție de vârstă, o dată pe zi, timp de până la 14 zile, după cum urmează:

- Grupa de vârstă 1 (n=113): 12 până la 17 ani, tratați cu daptomicină în doze de 5 mg/kg sau comparatorul reprezentat de îngrijire medicală standard (standard-of-care comparator (SOC));
- Grupa de vârstă 2 (n=113): 7 până la 11 ani, tratați cu daptomicină în doze de 7 mg/kg sau SOC;

- Grupa de vârstă 3 (n=125): 2 până la 6 ani, tratați cu daptomicină în doze de 9 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 4 (n=45): 1 până la < 2 ani, tratați cu daptomicină în doze de 10 mg/kg sau SOC.

Criteriul principal al Studiului DAP-PEDS-07-03 a fost evaluarea siguranței tratamentului. Criteriile secundare au inclus o evaluare a eficacității dozelor de daptomicină administrată intravenos în funcție de vârstă în comparație cu tratamentul standard de îngrijire. Criteriul principal final de evaluare a eficacității a fost rezultatul clinic definit de sponsor la testarea tratamentului (test-of-cure (TOC)), care a fost definit de un director medical în sistem „orb”. Un total de 389 subiecți au fost tratați în studiu, incluzând 256 subiecți cărora li s-a administrat daptomicină și 133 subiecți care au primit îngrijire medicală standard. La toate grupele de pacienți, ratele succesului clinic au fost comparabile între brațele de tratament în care s-a administrat daptomicină și SOC, susținând analiza primară a eficacității la populația ITT.

Rezumatul rezultatului clinic definit de sponsor la TOC:

	Succes clinic pentru cSSTI la copii și adolescenți		
	Daptomicină n/N (%)	Comparator n/N (%)	% diferență
Intenție de tratare	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Intenție de tratare modificată	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Evaluabil clinic	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Evaluabil microbiologic (EM)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Rata de răspuns terapeutic global a fost, de asemenea, similară pentru brațele de tratament în care s-a administrat daptomicină și SOC pentru infecțiile cauzate de MRSA, MSSA și *Streptococcus pyogenes* (vezi tabelul de mai jos; populație EM); în rândul acestor agenți patogeni frecvent întâlniți, ratele de răspuns au fost > 94% pentru ambele brațe de tratament.

Rezumatul răspunsului terapeutic global după tipul de agent patogen la momentul inițial (populație EM):

Agent patogen	Rata succesului global pentru cSSTI la copii și adolescenți <sup>a</sup> n/N (%)	
	Daptomicină	Comparator
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

<sup>a</sup> Subiecții care au obținut succes clinic (Răspuns clinic „Vindecare” sau „Ameliorare”) și succes microbiologic (răspuns la nivelul agentului patogen de „Eradicat” sau „Presupus eradicat”) sunt clasificați ca succes terapeutic general.

Siguranța și eficacitatea daptomicinei a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (Studiul DAP-PEDBAC-11-02) cu bacteriemie cauzată de *Staphylococcus aureus*. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 în următoarele grupe de vârstă și li s-au administrat doze în funcție de vârstă, o dată pe zi, timp de până la 42 zile, după cum urmează:

- Grupa de vârstă 1 (n=21): 12 până la 17 ani, tratați cu daptomicină în doze de 7 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 2 (n=28): 7 până la 11 ani, tratați cu daptomicină în doze de 9 mg/kg sau SOC;
- Grupa de vârstă 3 (n=32): 1 până la 6 ani, tratați cu daptomicină în doze de 12 mg/kg sau SOC;

Criteriul principal al Studiului DAP-PEDBAC-11-02 a fost evaluarea siguranței administrării intravenoase cu daptomicină versus antibiotice SOC. Criteriile secundare au inclus: rezultatul clinic bazat pe evaluarea răspunsului clinic, realizată de evaluator în „orb” (succes [tratament, ameliorat],

eșec, sau care nu poate fi evaluat) la vizita TOC; și răspuns microbiologic (succes, eșec; sau care nu poate fi evaluat) bazat pe evaluarea agentului patogen la momentul inițial la TOC.

Un total de 81 subiecți au fost tratați în studiu, incluzând 55 subiecți cărora li s-a administrat daptomicină și 26 subiecți care au primit îngrijire medicală standard. Niciun pacient cu vârsta cuprinsă între 1 până la <2 ani nu a fost înrolat în studiu. La toate grupele de pacienți, ratele succesului clinic au fost comparabile între brațele de tratament la care s-a administrat daptomicină și SOC.

Rezumatul rezultatului clinic definit de evaluator în „orb” la TOC

	<b>Succes clinic pentru SAB la copii și adolescenți</b>		
	<b>Daptomicină</b> n/N (%)	<b>Comparator</b> n/N (%)	<b>% diferență</b>
Intenție de tratare modificată (ITM)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Intenție de tratare modificată microbiologic (ITMm)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Evaluabil clinic	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Rezumatul microbiologic la TOC pentru brațele de tratament în care s-a administrat daptomicină sau SOC pentru infecții cauzate de MRSA și MSSA sunt prezentate în tabelul de mai jos (populația ITMm):

<b>Agent patogen</b>	<b>Rata succesului microbiologic pentru SAB la copii și adolescenți<sup>a</sup></b> <b>n/N (%)</b>	
	<b>Daptomicină</b>	<b>Comparator</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica daptomicinei este, în general, liniară și independentă de timp la doze de 4 până la 12 mg/kg administrate ca doză zilnică unică prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 minute timp de maxim 14 zile la voluntari adulți sănătoși. Concentrațiile în starea de echilibru sunt obținute la a treia doză zilnică.

Daptomicina administrată sub formă de injecție intravenoasă timp de 2 minute a prezentat, de asemenea, o farmacocinetică proporțională cu doza în intervalul de doză terapeutic aprobat de 4 până la 6 mg/kg. O expunere comparabilă (ASC și  $C_{max}$ ) a fost demonstrată la subiecți adulți sănătoși în urma administrării de daptomicină sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 minute sau sub formă de injecție intravenoasă timp de 2 minute.

Studiile la animale au arătat că daptomicina nu este absorbită într-o măsură semnificativă în urma administrării orale.

### Distribuție

Volumul de distribuție al daptomicinei în starea de echilibru la subiecți adulți sănătoși a fost de aproximativ 0,1 l/kg și independent de doză. Studiile privind distribuția în țesuturi la șobolan au arătat că daptomicina pare să traverseze într-o proporție minimă bariera hemato-encefalică și bariera placentară în urma unor doze unice și multiple.

Daptomicina se leagă reversibil de proteinele plasmatice umane într-un mod independent de concentrație. La voluntarii adulți sănătoși și la pacienții adulți tratați cu daptomicină, legarea proteică a fost, în medie, de aproximativ 90 % incluzând subiecții cu insuficiență renală.

### Metabolizare

În studiile *in vitro*, daptomicina nu a fost metabolizată de microzomii hepatici umani. Studiile *in vitro* cu hepatocite umane indică faptul că daptomicina nu inhibă sau nu induce activitatea următoarelor izoforme ale citocromului uman P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Este improbabil ca daptomicina să inhibe sau să inducă metabolismul medicamentelor metabolizate de sistemul P450.

După perfuzarea <sup>14</sup>C-daptomicinei la adulți sănătoși, radioactivitatea plasmatică a fost similară concentrației determinate prin evaluare microbiologică. Metaboliți inactivi au fost detectați în urină, așa cum s-a determinat prin diferența dintre concentrațiile radioactive totale și concentrațiile microbiologic active. Într-un studiu separat, nu au fost observați metaboliți în plasmă și au fost detectate în urină cantități minore din trei metaboliți obținuți prin oxidare și un compus neidentificat. Nu a fost identificat locul metabolizării.

### Eliminare

Daptomicina este excretată, în principal, pe cale renală. Administrarea concomitentă de probenecid și daptomicină nu are nici un efect asupra farmacocineticii daptomicinei la om, sugerând o secreție tubulară a daptomicinei minimă spre inactivă.

În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al daptomicinei este de aproximativ 7 până la 9 ml/hr/kg, iar clearance-ul renal este de 4 până la 7 ml/hr/kg.

Într-un studiu de echilibru al maselor utilizând substanțe marcate radioactiv, 78 % din doza administrată a fost regăsită în urină pe baza radioactivității totale, în timp ce recuperarea urinară a daptomicinei nemodificate a fost de aproximativ 50 % din doză. Aproximativ 5 % din substanțele marcate radioactiv administrate s-au excretat în fecale.

### Populații speciale

#### *Vârstnici*

În urma administrării intravenoase a unei doze unice de 4 mg/kg de Cubicin într-o perioadă de 30 de minute, clearance-ul mediu total al daptomicinei a fost mai mic cu aproximativ 35 %, iar media  $ASC_{0-\infty}$  a fost mai mare cu aproximativ 58% la pacienți vârstnici ( $\geq 75$  de ani) în comparație cu subiecții tineri, sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 30 de ani). Nu există diferențe privind  $C_{max}$ . Diferențele observate sunt, cel mai probabil, determinate de scăderea normală a funcției renale observate la populația geriatrică.

Nu este necesară ajustarea dozei doar pe baza vârstei. Cu toate acestea, funcția renală trebuie evaluată, iar doza trebuie redusă dacă există semne de insuficiență renală severă.

#### *Copii și adolescenți (vârstă cuprinsă între 1 până la 17 ani)*

Farmacocinetica daptomicinei a fost evaluată la subiecți copii și adolescenți în 3 studii farmacocinetice cu doze unice. După administrarea unei doze unice de 4 mg/kg de Cubicin, clearance-ul total normalizat al daptomicinei în funcție de greutate și timpul de înjumătățire, la adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu infecție cu germeni Gram pozitivi a fost similar cu cel de la adulți. După o doză unică de 4 mg/kg de Cubicin, clearance-ul total al daptomicinei la copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani cu infecție cu germeni Gram pozitivi a fost mai mare decât cel de la adolescenți, în timp ce timpul de înjumătățire a fost mai scurt. După o doză unică de 4, 8 sau 10 mg/kg de Cubicin, clearance-ul total și timpul de înjumătățire ale daptomicinei la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani a fost similar la doze diferite; clearance-ul total a fost mai mare iar timpul de înjumătățire a fost mai scurt decât la adolescenți. După administrarea unei doze unice de 6 mg/kg de Cubicin, clearance-ul și timpul de înjumătățire ale daptomicinei la copii cu vârsta cuprinsă între 13 și 24 luni au fost similare cu cele de la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani cărora li s-a administrat o doză unică de 4-10 mg/kg. Rezultatele acestor studii arată că expunerea (ASC) la pacienții copii și adolescenți pe tot intervalul de doze sunt în general mai mici decât cele de la adulți la doze comparabile.



### *Pacienți copii și adolescenți cu cSSTI*

Un studiu clinic de fază 4 (DAP-PEDS-07-03) a fost efectuat pentru a evalua siguranța, eficacitatea și proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu cSSTI produs de germenii Gram pozitivi. Proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei la pacienții din acest studiu sunt sumarizate în Tabelul 2. După administrarea unor doze multiple, expunerea la daptomicină a fost similară în rândul diferitelor grupe de vârstă după ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală și vârstă. Expunerile plasmatice obținute cu aceste doze au fost conform celor obținute în studiul la adulți cu cSSTI (după administrarea a 4 mg/kg o dată pe zi, la adulți).

**Tabelul 2 Proprietăți farmacocinetice medii ale daptomicinei la pacienți copii și adolescenți cu cSSTI (vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) din studiul DAP-PEDS-07-03**

Interval de vârstă	12-17 ani (N=6)	7-11 ani (N=2) <sup>a</sup>	2-6 ani (N=7)	1 până la <2 ani (N=30) <sup>b</sup>
Doză	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Durata perfuziei	30 minute	30 minute	60 minute	60 minute
ASC <sub>0-24hr</sub> (μg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C <sub>max</sub> (μg/ml)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
t <sub>1/2</sub> aparent (hr)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/G (ml/hr/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5)	21,5

Valorile parametrilor farmacocinetici estimate printr-o analiză noncompartimentală

<sup>a</sup>Valori individuale raportate întrucât doar doi pacienți din acest grup de vârstă au furnizat probe pentru a permite analiza farmacocinetică; ASC, t<sub>1/2</sub> aparent și Cl/G au fost determinate doar pentru unul din cei doi pacienți

<sup>b</sup>Analiza farmacocinetică efectuată ținând cont de profilul farmacocinetic obținut cu rezultate cumulate pe baza concentrațiilor medii din rândul subiecților, la fiecare perioadă de timp stabilită

### *Pacienți cu SAB*

Un studiu de fază 4 (DAP-PEDBAC-11-02) a fost efectuat pentru a evalua siguranța, eficacitatea și proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, inclusiv) cu SAB. Proprietățile farmacocinetice ale daptomicinei ale pacienților din acest studiu sunt sumarizate în Tabelul 3. După administrarea unor doze multiple, expunerea la daptomicină a fost similară în rândul diferitelor grupe de vârstă după ajustarea dozei în funcție de greutate corporală și vârstă. Expunerile plasmatice obținute cu aceste doze au fost conform celor obținute în studiul la adulți cu SAB (după administrarea a 6 mg/kg o dată pe zi la adulți).

**Table 3 Proprietăți farmacocinetice medii ale daptomicinei la pacienți copii și adolescenți cu cSSTI (vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) din studiul DAP-PEDBAC-11-02**

Interval de vârstă	12-17 ani (N=13)	7-11 ani (N=19)	1 până la 6 ani (N=19)*
Doză	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Durata perfuziei	30 minute	30 minute	60 minute
ASC <sub>0-24hr</sub> (μg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C <sub>max</sub> (μg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
t <sub>1/2</sub> aparent (hr)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/G (ml/hr/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Valorile estimate ale parametrilor farmacocinetici folosind abordarea modelelor farmacocinetice cu probe rar colectate de la pacienții din studiu.

\*Valoarea medie (deviația standard) calculată pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 până la 6 ani, deoarece niciun pacient cu vârsta cuprinsă între 1 până la <2 ani nu a fost înrolat în studiu. Simularea efectuată utilizând un model de studiu farmacocinetic populațional a demonstrat faptul că valorile ASC (aria de sub curba concentrație-timp la starea de echilibru) pentru daptomicina administrată în doză de 12 mg/kg o dată pe zi, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 până la <2 ani, sunt comparabile cu cele obținute la pacienți adulți cărora li s-a administrat 6 mg/kg o dată pe zi.

### *Obezitate*

Comparativ cu subiecții ne-obezi, expunerea sistemică la daptomicină măsurată prin determinarea ASC a fost mai mare cu aproximativ 28% la subiecții moderat obezi (Indice al masei corporale de 25-40 kg/m<sup>2</sup>) și cu 42 % mai mare la subiecții extrem de obezi (Indice al masei corporale de > 40 kg/m<sup>2</sup>). Cu toate acestea, nu se consideră necesară o ajustare a dozei doar pe baza obezității.

### *Sex*

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic legate de sex în farmacocinetica daptomicinei.

### *Rasă*

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica daptomicinei la subiecții de rasă neagră sau subiecții japonezi comparativ cu subiecții de rasă caucaziană.

### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de 4 mg/kg sau de 6 mg/kg daptomicină, administrată intravenos, pe o perioadă de 30 minute subiecților adulți cu diverse grade de insuficiență renală, clearance-ul (CL) total al daptomicinei a scăzut și expunerea sistemică (ASC) a crescut pe măsură ce funcția renală (clearance-ul creatininei) a scăzut.

Pe baza datelor și modelului farmacocinetice, ASC a daptomicinei, pe durata primei zile de administrare a unei doze de 6 mg/kg la pacienți adulți cu HD sau DPAC, a fost de 2 ori mai mare decât cea observată la pacienți adulți cu funcție renală normală cărora li s-a administrat aceeași doză. În a doua zi de la administrarea unei doze de 6 mg/kg pacienților adulți cu HD și DPAC, ASC a daptomicinei a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare decât cea observată după a doua doză de 6 mg/kg la pacienți adulți cu funcție renală normală. În acest context, se recomandă ca pacienților adulți cu HD sau DPAC să li se administreze daptomicină o dată la 48 ore, la doza recomandată pentru tipul de infecție tratat (vezi pct. 4.2).

La pacienți copii și adolescenți, schema terapeutică de administrare a dozelor de Cubicin nu a fost stabilită.

### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica daptomicinei nu se modifică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea insuficienței hepatice Child-Pugh B) în comparație cu voluntarii sănătoși de sex, vârstă și greutate corespunzătoare în urma administrării unei doze unice de 4 mg/kg. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea daptomicinei pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Farmacocinetica daptomicinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh C) nu a fost evaluată.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Administrarea daptomicinei a fost asociată cu modificări degenerative/regenerative minime până la ușoare ale musculaturii scheletice la șobolan și câine. Modificările microscopice la nivelul mușchiului scheletic au fost minime (aproximativ 0,05 % miofibre afectate) și dozele mari au fost însoțite de creșteri ale CPK. Nu s-a observat fibroză sau rhabdomioliză. În funcție de durata studiului, toate efectele musculare, incluzând modificările microscopice, au fost complet reversibile în 1-3 luni după întreruperea administrării. Nu s-au observat modificări funcționale sau patologice ale musculaturii netede sau cardiace.

Concentrația cea mai mică cu efecte observabile (lowest observable effect level = LOEL) de miopatie la șobolani și câini a apărut la niveluri de expunere de 0,8 până la 2,3 ori concentrațiile terapeutice la om, la pacienții cu funcție renală normală cărora li s-a administrat 6 mg/kg (perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute). Deoarece farmacocinetica (vezi pct. 5.2) este comparabilă, marjele de siguranță pentru ambele moduri de administrare sunt foarte asemănătoare.

Un studiu efectuat la câini a demonstrat că miopatia scheletică a fost redusă prin administrarea o dată pe zi comparativ cu administrarea fracționată a aceleiași doze totale zilnice, sugerând că efectele miopatice la animale au fost, în primul rând, asociate cu timpul dintre administrări.

S-au observat efecte asupra nervilor periferici la doze mai mari decât cele asociate cu efectele asupra musculaturii scheletice la șobolani și câini adulți și acestea au fost dependente, în primul rând, de  $C_{max}$  plasmatică. Modificările nervilor periferici s-au caracterizat printr-o degenerare axonală minimă până la ușoară și au fost însoțite frecvent de modificări funcționale. Reversibilitatea efectelor microscopice și a celor funcționale a fost completă în 6 luni de la ultima doză. Marjele de siguranță pentru reacțiile asupra nervilor periferici la șobolani și la câini sunt de 8 ori și, respectiv 6 ori mai mari pe baza comparației valorilor  $C_{max}$  la concentrația fără efecte observate (NOEL) cu  $C_{max}$  obținută prin administrarea a 6 mg/kg prin perfuzie intravenoasă de 30 minute o dată pe zi la pacienții cu funcție renală normală.

Datele obținute din studiile *in vitro* și din unele studii *in vivo* destinate investigării mecanismului miotoxiciității daptomicinei indică faptul că ținta toxicității daptomicinei este membrana plasmatică a celulelor musculare scheletice diferențiate, cu contracție spontană. Componenta celulară specifică de suprafață direct afectată nu a fost identificată. S-a observat, de asemenea, pierderea/deteriorarea mitocondrială; totuși, sunt necunoscute rolul și însemnătatea acestei concluzii în patologia generală. Aceasta concluzie nu a fost asociată cu niciun efect asupra contracției musculare.

Spre deosebire de câinii adulți, câinii tineri au părut să fie mai sensibili la leziunile nervilor periferici comparativ cu miopatia scheletică. Câinii tineri au dezvoltat leziuni ale nervilor periferici și ale nervilor spinali la doze mai mici decât cele asociate cu toxicitatea musculară scheletică.

La puii nou-născuți de câine, daptomicina a determinat semne clinice accentuate de spasme musculare, rigiditate musculară la nivelul membrelor și afectarea capacității funcționale a membrelor, ceea ce a dus la scădere în greutate și scăderea condiției generale a organismului, la administrarea de doze de  $\geq 50$  mg/kg și zi, și a necesitat o întrerupere prematură a tratamentului la aceste grupe de dozare. La administrarea de doze mai mici (25 mg/kg și zi), au fost observate semne clinice ușoare și reversibile de spasme musculare și un incident de rigiditate musculară, fără efecte asupra greutății corporale. Nu a existat nicio corelare histopatologică la nivelul sistemului nervos periferic și central sau la nivelul mușchilor scheletici, indiferent de doză, și, prin urmare, mecanismul și relevanța clinică a semnelor clinice adverse sunt necunoscute.

Analize ale toxicității asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte asupra fertilității, dezvoltării embriofetale sau postnatale. Cu toate acestea, daptomicina poate traversa placenta la femelele de șobolan gestante (vezi pct. 5.2). Nu a fost studiată excreția daptomicinei în laptele animalelor care alăptează.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate pe termen lung la rozătoare. Daptomicina nu a avut efecte mutagene sau clastogene într-o serie de teste de genotoxicitate *in vivo* și *in vitro*.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

Cubicin nu este compatibil din punct de vedere fizic sau chimic cu soluțiile care conțin glucoză. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire: Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite din flacon a fost demonstrată până la 12 ore la 25°C și până la 48 de ore la 2 °C – 8 °C. Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate în pungile de perfuzie este stabilită la 12 ore la 25°C sau 24 de ore la 2°C – 8°C.

Pentru perfuzia intravenoasă cu durata de 30 minute, timpul de păstrare combinat (soluția reconstituită din flacon și soluția diluată din punga de perfuzie; vezi pct. 6.6) la 25°C nu trebuie să depășească 12 ore (sau 24 ore la 2 °C – 8 °C).

Pentru injecția intravenoasă cu durata de 2 minute, timpul de păstrare al soluției reconstituite din flacon (vezi pct. 6.6) la 25°C nu trebuie să depășească 12 ore (sau 48 la 2 °C – 8 °C).

Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Acest medicament nu conține agenți conservanți sau bacteriostatici. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C decât dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

#### Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Flacoane pentru o singură utilizare din sticlă transparentă de tip I, de 10 ml, cu dopuri din cauciuc de tip I și sisteme de închidere din aluminiu cu capace „flip-off” din plastic de culoare galbenă.

#### Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Flacoane pentru o singură utilizare din sticlă transparentă de tip I, de 10 ml, cu dopuri din cauciuc de tip I și sisteme de închidere din aluminiu cu capace „flip-off” din plastic de culoare albastră.

Disponibil în ambalaje cu câte 1 flacon sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

La adulți, daptomicina poate fi administrată intravenos sub formă de perfuzie în decurs de 30 sau 60 minute sau sub formă de injecție în decurs de 2 minute. Daptomicina nu trebuie administrată sub formă de injecție în decurs de 2 minute la pacienții copii și adolescenți. Pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani trebuie să li se administreze daptomicina sub formă de perfuzie în decurs de 30 minute. La pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 7 ani, cărora li se administrează o doză de daptomicină de 9-12 mg/kg, aceasta trebuie administrată în decurs de 60 minute (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pentru prepararea soluției perfuzabile este necesar un pas de diluare suplimentar detaliat mai jos.

#### Cubicin administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 sau 60 minute

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg pulbere pentru perfuzie se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin 500 mg pulbere pentru perfuzie se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

#### *Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă*

Pentru a prepara Cubicin pentru perfuzie intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea sau diluarea liofilizatului Cubicin.

##### Pentru reconstituire:

1. Capacul „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înainte de utilizare. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată cu clorură de sodiu sau 9 mg/ml (0,9%) (volum obișnuit 50 ml).

##### Pentru diluare:

1. Extrageți lent lichidul reconstituit corespunzător (50 mg daptomicină/ml) din flacon utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic și răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția corespunzătoare din flaconul răsturnat.
2. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
3. Transferați doza reconstituită corespunzătoare în 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
4. Soluția reconstituită și diluată trebuie apoi perfuzată intravenos timp de 30 sau 60 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

#### *Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă*

Pentru a prepara Cubicin pentru perfuzie intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea sau diluarea liofilizatului Cubicin.

##### Pentru reconstituire:

1. Capacul „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.

2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înainte de utilizare. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată cu clorură de sodiu sau 9 mg/ml (0,9%) (volum obișnuit 50 ml).

Pentru diluare:

1. Extrageți lent lichidul reconstituit corespunzător (50 mg daptomicină/ml) din flacon utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic și răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția corespunzătoare din flaconul răsturnat.
2. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
3. Transferați doza reconstituită corespunzătoare în 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
4. Soluția reconstituită și diluată trebuie apoi perfuzată intravenos timp de 30 sau 60 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Următoarele medicamente au fost demonstrate ca fiind compatibile atunci când sunt adăugate la soluțiile perfuzabile care conțin Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicină, fluconazol, levofloxacin, dopamină, heparină și lidocaină.

Cubicin administrat sub formă de injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute (numai la pacienți adulți)

Nu trebuie să se utilizeze apă pentru reconstituirea Cubicin pentru injecție intravenoasă. Cubicin trebuie reconstituit doar cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg pulbere pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg pulbere pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

*Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă*

Pentru a prepara Cubicin pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Cubicin.

1. Capacul fără filet „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.

3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înaintea utilizării. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Extrageți lent lichidul reconstituit (50 mg daptomicină/ml) din flacon, utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic.
6. Răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă nouă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul cu unul nou pentru administrarea injecției intravenoase.
8. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
9. Soluția reconstituită trebuie apoi injectată intravenos lent timp de 2 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

*Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă*

Pentru a prepara Cubicin pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să respectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Cubicin.

1. Capacul „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înaintea utilizării. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Extrageți lent lichidul reconstituit (50 mg daptomicină/ml) din flacon, utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic.
6. Răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă nouă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul cu unul nou pentru administrarea injecției intravenoase.
8. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
9. Soluția reconstituită trebuie apoi injectată intravenos lent timp de 2 minute conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Flacoanele de Cubicin sunt destinate exclusiv pentru o singură utilizare.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 Ianuarie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 noiembrie 2010

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 1 FLACON**  
**CUTIE PENTRU 5 FLACOANE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
daptomicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține daptomicină 350 mg.  
Un ml asigură 50 mg daptomicină după reconstituire cu 7 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient: Hidroxid de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon  
5 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare pentru indicații privind reconstituirea.  
Când administrarea se face prin injecție, reconstituiți doar cu clorură de sodiu 0,9 %.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Citiți în prospect perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/328/001	1 flacon
EU/1/05/328/003	5 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
daptomicină  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Când se administrează prin injecție, reconstituiți doar cu clorură de sodiu 0,9 %.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

350 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 1 FLACON**  
**CUTIE PENTRU 5 FLACOANE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
daptomicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține daptomicină 500 mg.  
Un ml asigură 50 mg daptomicină după reconstituire cu 10 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient: Hidroxid de sodiu

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon  
5 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare pentru indicații privind reconstituirea.  
Când administrarea se face prin injecție, reconstituiți doar cu clorură de sodiu 0,9 %.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Citiți în prospect perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/328/002	1 flacon
EU/1/05/328/004	5 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**19. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**20. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
daptomicină  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Când se administrează prin injecție, reconstituiți doar cu clorură de sodiu 0,9 %.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Cubicin 350 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă daptomicină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Cubicin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Cubicin
3. Cum se administrează Cubicin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cubicin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cubicin și pentru ce se utilizează**

Substanța activă din Cubicin pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă este daptomicina. Daptomicina este un medicament antibacterian care poate opri dezvoltarea anumitor bacterii. Cubicin este utilizat la adulți și la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) pentru tratamentul infecțiilor pielii și ale țesuturilor de sub piele. Este utilizat, de asemenea, pentru a trata infecții ale sângelui atunci când sunt asociate cu infecții la nivelul pielii.

Cubicin este utilizat, de asemenea, la adulți pentru tratamentul infecțiilor din țesuturile care captează interiorul inimii (inclusiv valvele cardiace), cauzate de un tip de bacterie numită *Staphylococcus aureus*. Este utilizat, de asemenea, pentru a trata infecții ale sângelui produse de același tip de bacterie atunci când sunt asociate cu infecții la nivelul inimii.

În funcție de tipul infecției (infecțiilor) pe care o (le) aveți, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și alte medicamente antibacteriene în timp ce vi se administrează tratamentul cu Cubicin.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Cubicin**

##### **Nu trebuie să vi se administreze Cubicin**

Dacă sunteți alergic la daptomicină sau hidroxid de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

##### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Cubicin:

- Dacă aveți, sau ați avut anterior, afecțiuni la nivelul rinichilor. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să modifice doza de Cubicin (vezi pct. 3 din acest prospect).
- Ocazional, pacienții cărora li se administrează Cubicin pot dezvolta o sensibilitate sau dureri musculare sau slăbiciune musculară (pentru informații suplimentare vezi pct. 4 din acest

prospect). În cazul în care vi se întâmplă acest lucru informați medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va efectua o analiză a sângelui și vă va recomanda dacă să continuați sau nu tratamentul cu Cubicin. Simptomele dispar, în general, în câteva zile de la încetarea tratamentului cu Cubicin.

- Dacă ați avut vreodată o erupție trecătoare severă pe piele sau descuamare a pielii, vezicule și/sau ulcerații la nivelul gurii, sau probleme grave la nivelul rinichilor după ce ați luat daptomicină.
- Dacă sunteți supraponderal(ă). Există posibilitatea ca valorile dumneavoastră sanguine de Cubicin să fie mai ridicate decât cele întâlnite la persoanele cu greutate medie și este posibil să aveți nevoie de o monitorizare atentă în cazul reacțiilor adverse.

Dacă oricare din aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Cubicin.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale imediat dacă apar oricare din următoarele simptome:**

- Au fost observate reacții alergice grave, acute, la pacienții tratați cu aproape toți agenții antibacterieni, inclusiv Cubicin. Simptomele pot include respirație șuierătoare, dificultate în respirație, umflare a feței, gâtului în exterior și interior, erupție trecătoare pe piele și urticarie, sau febră.
- Afecțiuni grave ale pielii au fost raportate la utilizarea Cubicin. Simptomele care însoțesc aceste afecțiuni ale pielii pot include:
  - debutul sau agravarea febrei,
  - pete roșii proeminente sau pline cu lichid la nivelul pielii care pot să vă apară la nivelul axilelor sau pe piept sau la nivel inghinal și care se pot răspândi pe o suprafață mare a corpului dumneavoastră,
  - vezicule sau ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul organelor genitale.
- O problemă gravă la nivelul rinichilor a fost raportată la utilizarea Cubicin. Simptomele pot include febră sau erupție trecătoare pe piele.
- Orice furnicături sau amorțeli neobișnuite ale mâinilor sau picioarelor, pierderea simțului tactil sau dificultăți în mișcări. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă trebuie să continuați tratamentul.
- Diaree, în special dacă observați sânge sau mucus sau dacă diareea devine severă sau persistentă.
- Febră nouă sau agravată, tuse sau dificultate la respirație. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni pulmonare rare, dar grave, numită pneumonie eozinofilică. Medicul dumneavoastră va verifica starea plămânilor dumneavoastră și va decide dacă trebuie să continuați tratamentul cu Cubicin sau nu.

Cubicin poate afecta analizele de laborator care măsoară capacitatea de coagulare a sângelui dumneavoastră. Rezultatele pot sugera o coagulare nesatisfăcătoare a sângelui când, de fapt, nu este nicio problemă de acest gen. Prin urmare, este important ca medicul dumneavoastră să țină cont de faptul că vi se administrează Cubicin. Vă rugăm să vă informați medicul că sunteți tratat cu Cubicin.

Medicul dumneavoastră va efectua analize ale sângelui pentru a monitoriza sănătatea mușchilor dumneavoastră atât înainte de începerea tratamentului, cât și în mod frecvent în timpul tratamentului cu Cubicin.

**Copii și adolescenți**

Cubicin nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub un an deoarece studiile la animale au indicat faptul că această categorie de vârstă poate prezenta reacții adverse severe.

**Utilizarea la vârstnici**

Persoanelor cu vârste de peste 65 ani li se poate administra aceeași doză ca și altor adulți, cu condiția ca rinichii acestora să funcționeze normal.

**Cubicin împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este deosebit de important să menționați următoarele:

- Medicamente numite statine sau fibrati (pentru scăderea colesterolului) sau ciclosporină (un medicament utilizat în transplanturi pentru a preveni respingerea organului sau pentru alte afecțiuni, de exemplu, artrită reumatoidă sau dermatită atopică). Este posibil ca riscul reacțiilor adverse care afectează musculatura să fi mai mare atunci când oricare dintre aceste medicamente (și altele care pot afecta musculatura) sunt administrate în timpul tratamentului cu Cubicin. Medicul dumneavoastră poate decide să nu vă administreze Cubicin sau să oprească administrarea celui alt medicament pentru un timp.
- Analgezicele numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau inhibitori COX-2 (de exemplu celecoxib). Acestea ar putea interacționa cu reacțiile Cubicin la nivelul rinichilor.
- Anticoagulante orale (de exemplu warfarină), medicamente care împiedică coagularea sângelui. Poate fi necesar ca doctorul dumneavoastră să vă monitorizeze timpii de coagulare a sângelui.

### **Sarcina și alăptarea**

Cubicin nu se administrează, de obicei, femeilor gravide. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu alăptați dacă vi se administrează Cubicin deoarece acesta poate trece în laptele matern și poate afecta copilul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cubicin nu prezintă efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Cubicin conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează Cubicin**

De obicei, Cubicin vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă.

### **Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste)**

Doza depinde de greutatea dumneavoastră și de tipul infecției tratate. Doza obișnuită pentru adulți este de 4 mg pentru fiecare kilogram (kg) corp o dată pe zi pentru infecțiile cutanate sau de 6 mg pentru fiecare kg corp o dată pe zi pentru o infecție a inimii sau o infecție a sângelui asociată unei infecții a pielii sau a inimii. La pacienții adulți, această doză vă este administrată direct în fluxul sanguin (într-o venă), fie sub formă de perfuzie cu durata de aproximativ 30 minute, fie sub formă de injecție cu durata de aproximativ 2 minute. Aceeași doză este recomandată pentru persoanele cu vârste de peste 65 ani cu condiția ca rinichii acestora să funcționeze normal.

Dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corespunzător, este posibil să vi se administreze Cubicin mai rar, de exemplu, o dată la două zile. Dacă efectuați dializă, iar următoarea doză de Cubicin corespunde zilei în care se efectuează dializa, în mod normal Cubicin vi se va administra după ședința de dializă.

### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)**

Doza la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) va fi în funcție de vârsta pacientului și de tipul de infecție pentru care este tratat. Această doză este administrată direct în circulația sangvină (direct în venă), sub formă de perfuzie cu durata de aproximativ 30-60 minute.

Pentru infecțiile pielii, un ciclu de tratament durează, de obicei, 1 până la 2 săptămâni. Pentru infecții ale sângelui sau ale inimii și infecții ale pielii medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să fiți tratat.

Instrucțiuni detaliate privind utilizarea și manipularea sunt prezentate la sfârșitul prospectului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse sunt prezentate mai jos:

**Reacții adverse grave cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- O reacție de hipersensibilitate (reacție alergică gravă, incluzând anafilaxie și angioedem) a fost raportată în unele cazuri în timpul administrării Cubicin. Această reacție alergică gravă necesită atenție medicală imediată. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă resimțiți oricare din următoarele simptome:
  - Durere în piept sau constricție a pieptului,
  - Erupții trecătoare pe piele sau urticarie,
  - Umflături în jurul gâtului,
  - Puls rapid sau slab,
  - Respirație șuierătoare,
  - Febră,
  - Tremor sau frisoane,
  - Bufeuri,
  - Amețeală,
  - Leșin,
  - Gust metalic.
- Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă resimțiți durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă. Problemele musculare pot fi grave, incluzând distrugere musculară (rabdmioliză), care poate conduce la leziuni la nivelul rinichilor.

Alte reacții adverse grave care au fost raportate la utilizarea Cubicin sunt:

- O tulburare la nivelul plămânilor rară, dar posibil gravă, numită pneumonie eozinofilică, în special după mai mult de 2 săptămâni de tratament. Simptomele pot include dificultate în respirație, debutul sau agravarea tusei, sau debutul sau agravarea febrei.
- Afecțiuni grave ale pielii. Simptomele pot include:
  - debutul sau agravarea febrei,
  - pete roșii proeminente sau pline cu lichid la nivelul pielii care pot să vă apară la nivelul axilelor sau pe piept sau la nivel inghinal și care se pot răspândi pe o suprafață mare a corpului dumneavoastră,
  - vezicule sau ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul organelor genitale.
- O problemă gravă la nivelul rinichilor. Simptomele pot include febră sau erupție trecătoare pe piele.

Dacă prezentați aceste simptome, adresați-vă imediat medicului sau asistentei dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua analize suplimentare pentru a stabili un diagnostic.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt descrise mai jos:

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții micotice, cum sunt aftele,
- Infecții ale căilor urinare,
- Număr mic de celule roșii în sânge (anemie),
- Amețeli, anxietate, dificultate de somn,
- Durere de cap,
- Febră, slăbiciune (astenie),
- Tensiune arterială mare sau scăzută,
- Constipație, durere abdominală,
- Diaree, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături),
- Flatulență,
- Umflare sau balonare abdominală,

- Erupții trecătoare pe piele sau mâncărime,
- Durere, mâncărimi sau roșeață la locul de perfuzare,
- Durere la nivelul brațelor sau picioarelor,
- Analize ale sângelui care indică concentrații ridicate ale enzimelor hepatice sau creatin fosfokinazei (CPK).

Alte reacții adverse care pot apărea după tratamentul cu Cubicin sunt descrise mai jos:

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Tulburări ale sângelui (de exemplu, un număr crescut de mici particule din sânge numite trombocite, care poate intensifica tendința de coagulare a sângelui, sau concentrații crescute ale anumitor tipuri de celule albe din sânge),
- Poftă scăzută de mâncare,
- Furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor, tulburări ale gustului,
- Tremor,
- Modificări ale ritmului inimii, eritem facial,
- Indigestie (dispepsie), inflamarea limbii,
- Erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime,
- Durere, crampe sau slăbiciune musculară, inflamarea mușchilor (miozită), dureri articulare,
- Probleme la nivelul rinichilor,
- Inflamarea și iritarea vaginului,
- Durere sau slăbiciune generală, oboseală (fatigabilitate),
- Analize ale sângelui care indică concentrații crescute ale zahărului din sânge, creatininei serice, mioglobinei sau lactatdehidrogenazei (LDH), timp prelungit de coagulare a sângelui sau un dezechilibru al sărurilor,
- Mâncărime la nivelul ochilor.

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Îngălbenirea pielii și ochilor,
- Timp prelungit de protrombină.

**Frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Colită asociată medicamentelor antibacteriene, inclusiv colită pseudomembranoasă (diaree severă sau persistentă, conținând sânge și/sau mucus, asociată cu durere abdominală sau febră), învinețire ușoară a pielii, sângerare a gingiilor sau sângerări nazale.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice posibile reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Cubicin

- Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Ce conține Cubicin**

- Substanța activă este daptomicină. O fiolă de pulbere conține 350 mg daptomicină.
- Celălalt component este hidroxidul de sodiu.



**Cum arată Cubicin și conținutul ambalajului**

Cubicin pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă este un aglomerat sau o pulbere de culoare galben deschis până la maro deschis, disponibil într-un flacon de sticlă. Acesta este amestecat cu un solvent pentru a forma un lichid înainte de a fi administrat.

Cubicin este disponibil în ambalaje cu câte 1 flacon sau 5 flacoane.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 299 8700

medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd\_lv@merck.com.

**Portugal**

Merck Sharp &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204 201

msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății**

Important: Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului înainte de prescrierea medicamentului.

### Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și manipularea

Prezentare 350 mg:

La adulți, daptomicina poate fi administrată intravenos sub formă de perfuzie în decurs de 30 minute sau sub formă de injecție în decurs de 2 minute. Spre deosebire de adulți, la pacienții copii și adolescenți, daptomicina nu trebuie administrată prin injecție în decurs de 2 minute. Pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani trebuie să li se administreze daptomicina sub formă de perfuzie în decurs de 30 minute. La pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 7 ani cărora li se administrează o doză de daptomicină de 9-12 mg/kg, aceasta trebuie administrată în decurs de 60 minute. Pentru prepararea soluției perfuzabile este necesar un pas de diluare suplimentar detaliat mai jos.

### **Cubicin administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 sau 60 minute**

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin pentru perfuzie se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Pentru a prepara Cubicin pentru perfuzie intravenoasă, vă rugăm să repsectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea sau diluarea liofilizatului Cubicin.

#### *Pentru reconstituire:*

1. Capacul „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înainte de utilizare. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată cu clorură de sodiu sau 9 mg/ml (0,9 %) (volum obișnuit 50 ml).

#### *Pentru diluare:*

1. Extrageți lent lichidul reconstituit corespunzător (50 mg daptomicină/ml) din flacon utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic și răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage soluția corespunzătoare din flaconul răsturnat.

2. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
3. Transferați doza reconstituită corespunzătoare în 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
4. Soluția reconstituită și diluată trebuie apoi perfuzată intravenos timp de 30 sau 60 minute.

Cubicin nu este compatibil din punct de vedere fizic sau chimic cu soluțiile care conțin glucoză. Următoarele medicamente au fost demonstrate ca fiind compatibile atunci când sunt adăugate la soluțiile perfuzabile care conțin Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxonă, gentamicină, fluconazol, levofloxacină, dopamină, heparină și lidocaină.

Timpul de păstrare combinat (soluția reconstituită din flacon și soluția diluată din punga de perfuzie) la 25 °C nu trebuie să depășească 12 ore (24 ore dacă se păstrează la frigider).

Stabilitatea soluției diluate în pungile de perfuzie este stabilită la 12 ore la 25°C sau la 24 ore dacă se păstrează la frigider la 2 °C – 8 °C.

### **Cubicin administrat sub formă de injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute (numai pacienți adulți)**

Nu trebuie să se utilizeze apă pentru reconstituirea Cubicin pentru injecție intravenoasă. Cubicin trebuie reconstituit doar cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Pentru a prepara Cubicin pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să repsectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Cubicin.

1. Capacul fără filet „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 7 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înainte de utilizare. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Extrageți lent lichidul reconstituit (50 mg daptomicină/ml) din flacon, utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic.
6. Răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă nouă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul cu unul nou pentru administrarea injecției intravenoase.

8. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
9. Soluția reconstituită trebuie apoi injectată intravenos lent timp de 2 minute.

Stabilitatea chimică și fizică înainte de utilizare a soluției reconstituite din flacon a fost demonstrată până la 12 ore la 25 °C și până la 48 de ore dacă se păstrează la frigider (2 °C – 8 °C).

Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C decât dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai sus.

Flacoanele de Cubicin sunt exclusiv de unică folosință. Orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Cubicin 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă daptomicină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Cubicin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Cubicin
3. Cum se administrează Cubicin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cubicin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cubicin și pentru ce se utilizează**

Substanța activă din Cubicin pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă este daptomicina. Daptomicina este un medicament antibacterian care poate opri dezvoltarea anumitor bacterii. Cubicin este utilizat la adulți și la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) pentru tratamentul infecțiilor pielii și ale țesuturilor de sub piele. De asemenea, este utilizat pentru tratamentul infecțiilor sângelui atunci când sunt asociate cu infecții la nivelul pielii.

Cubicin este de asemenea utilizat la adulți pentru a trata infecții ale țesuturilor care căptușesc interiorul inimii (inclusiv valvele cardiace), cauzate de un tip de bacterie numită *Staphylococcus aureus*. Este de asemenea utilizat pentru tratamentul infecțiilor sângelui produse de același tip de bacterie atunci când sunt asociate cu infecții la nivelul inimii.

În funcție de tipul infecției (infecțiilor) pe care o (le) aveți, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și alte medicamente antibacteriene în timp ce vi se administrează tratamentul cu Cubicin.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Cubicin**

##### **Nu trebuie să vi se administreze Cubicin**

Dacă sunteți alergic la daptomicină sau hidroxid de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

##### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Cubicin:

- Dacă aveți, sau ați avut anterior, afecțiuni la nivelul rinichilor. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să modifice doza de Cubicin (vezi pct. 3 din acest prospect).
- Ocazional, pacienții cărora li se administrează Cubicin pot dezvolta o sensibilitate sau dureri musculare sau slăbiciune musculară (pentru informații suplimentare vezi pct. 4 din acest

prospect). În cazul în care vi se întâmplă acest lucru informați medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va efectua o analiză a sângelui și vă va recomanda dacă să continuați sau nu tratamentul cu Cubicin. Simptomele dispar, în general, în câteva zile de la încetarea tratamentului cu Cubicin.

- Dacă ați avut vreodată o erupție trecătoare severă pe piele sau descumare a pielii, vezicule și/sau ulcerații la nivelul gurii, sau probleme grave la nivelul rinichilor după ce ați luat daptomicină.
- Dacă sunteți supraponderal(ă). Există posibilitatea ca valorile dumneavoastră sanguine de Cubicin să fie mai ridicate decât cele întâlnite la persoanele cu greutate medie și este posibil să aveți nevoie de o monitorizare atentă în cazul reacțiilor adverse.

Dacă oricare din aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Cubicin.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale imediat dacă apar oricare din următoarele simptome:**

- Au fost observate reacții alergice grave, acute, la pacienții tratați cu aproape toți agenții antibacterieni, inclusiv Cubicin. Simptomele pot include respirație șuierătoare, dificultate în respirație, umflarea feței, gâtului în exterior și interior, erupție trecătoare pe piele și urticarie, sau febră.
- Afecțiuni grave ale pielii au fost raportate la utilizarea Cubicin. Simptomele care însoțesc aceste afecțiuni ale pielii pot include:
  - debutul sau agravarea febrei,
  - pete roșii proeminente sau pline cu lichid la nivelul pielii care pot să vă apară la nivelul axilelor sau pe piept sau la nivel inghinal și care se pot răspândi pe o suprafață mare a corpului dumneavoastră,
  - vezicule sau ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul organelor genitale.
- O problemă gravă la nivelul rinichilor a fost raportată la utilizarea Cubicin. Simptomele pot include febră sau erupție trecătoare pe piele.
- Orice furnicături sau amorțeli neobișnuite ale mâinilor sau picioarelor, pierderea simțului tactil sau dificultăți în mișcări. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră care va decide dacă trebuie să continuați tratamentul.
- Diaree, în special dacă observați sânge sau mucus sau dacă diareea devine severă sau persistentă.
- Febră nouă sau agravată, tuse sau dificultate la respirație. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni pulmonare rare, dar grave, numită pneumonie eozinofilică. Medicul dumneavoastră va verifica starea plămânilor dumneavoastră și va decide dacă trebuie să continuați tratamentul cu Cubicin sau nu.

Cubicin poate afecta analizele de laborator care măsoară capacitatea de coagulare a sângelui dumneavoastră. Rezultatele pot sugera o coagulare nesatisfăcătoare a sângelui când, de fapt, nu este nicio problemă de acest gen. Prin urmare, este important ca medicul dumneavoastră să țină cont de faptul că vi se administrează Cubicin. Vă rugăm să vă informați medicul că sunteți tratat cu Cubicin.

Medicul dumneavoastră va efectua analize ale sângelui pentru a monitoriza sănătatea mușchilor dumneavoastră atât înainte de începerea tratamentului, cât și în mod frecvent în timpul tratamentului cu Cubicin.

**Copii și adolescenți**

Cubicin nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub un an deoarece studiile la animale au indicat faptul că această categorie de vârstă poate prezenta reacții adverse severe.

**Utilizarea la vârstnici**

Persoanelor cu vârste de peste 65 ani li se poate administra aceeași doză ca și altor adulți, cu condiția ca rinichii acestora să funcționeze normal.

### **Cubicin împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este deosebit de important să menționați următoarele:

- Medicamente numite statine sau fibrati (pentru scăderea colesterolului) sau ciclosporină (un medicament utilizat în transplanturi pentru a preveni respingerea organului sau pentru alte afecțiuni, de exemplu, artrită reumatoidă sau dermatită atopică). Este posibil ca riscul reacțiilor adverse care afectează musculatura să fi mai mare atunci când oricare dintre aceste medicamente (și altele care pot afecta musculatura) sunt administrate în timpul tratamentului cu Cubicin. Medicul dumneavoastră poate decide să nu vă administreze Cubicin sau să oprească administrarea celui alt medicament pentru un timp.
- Analgezicele numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau inhibitori COX-2 (de exemplu celecoxib). Acestea ar putea interacționa cu reacțiile Cubicin la nivelul rinichilor.
- Anticoagulante orale (de exemplu warfarină), medicamente care împiedică coagularea sângelui. Poate fi necesar ca doctorul dumneavoastră să vă monitorizeze timpii de coagulare a sângelui.

### **Sarcina și alăptarea**

Cubicin nu se administrează, de obicei, femeilor gravide. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu alăptați dacă vi se administrează Cubicin deoarece acesta poate trece în laptele matern și poate afecta copilul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cubicin nu prezintă efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Cubicin conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează Cubicin**

De obicei, Cubicin vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă.

### **Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste)**

Doza depinde de greutatea dumneavoastră și de tipul infecției tratate. Doza obișnuită pentru adulți este de 4 mg pentru fiecare kilogram (kg) corp o dată pe zi pentru infecțiile cutanate sau de 6 mg pentru fiecare kg corp o dată pe zi pentru o infecție a inimii sau o infecție a sângelui asociată unei infecții a pielii sau a inimii. La pacienții adulți, această doză vă este administrată direct în fluxul sanguin (într-o venă), fie sub formă de perfuzie cu durata de aproximativ 30 minute, fie sub formă de injecție cu durata de aproximativ 2 minute. Aceeași doză este recomandată pentru persoanele cu vârste de peste 65 ani cu condiția ca rinichii acestora să funcționeze normal.

Dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corespunzător, este posibil să vi se administreze Cubicin mai rar, de exemplu, o dată la două zile. Dacă efectuați dializă, iar următoarea doză de Cubicin corespunde zilei în care se efectuează dializa, în mod normal Cubicin vi se va administra după ședința de dializă.

### **Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)**

Doza la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) va fi în funcție de vârsta pacientului și tipul de infecție pentru care este tratat. Această doză este administrată direct în circulația sanguină (direct în venă), sub formă de perfuzie pe o perioadă cuprinsă între 30-60 minute.

Pentru infecțiile pielii, un ciclu de tratament durează, de obicei, 1 până la 2 săptămâni. Pentru infecții ale sângelui sau ale inimii și infecții ale pielii medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să fiți tratat.



Instrucțiuni detaliate privind utilizarea și manipularea sunt prezentate la sfârșitul prospectului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse sunt prezentate mai jos:

**Reacții adverse grave cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

O reacție de hipersensibilitate (reacție alergică gravă, incluzând anafilaxie și angioedem), a fost raportată în unele cazuri în timpul administrării Cubicin. Această reacție alergică gravă necesită atenție medicală imediată. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei dacă resimțiți oricare din următoarele simptome:

- Durere în piept sau constricție a pieptului,
- Erupții trecătoare pe piele sau urticarie,
- Umflături în jurul gâtului,
- Puls rapid sau slab,
- Respirație șuierătoare,
- Febră,
- Tremor sau frisoane,
- Bufeuri,
- Amețeală,
- Leșin,
- Gust metalic.
- Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă resimțiți durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă. Problemele musculare pot fi grave, incluzând distrugere musculară (rabdomioliză), care poate conduce la leziuni la nivelul rinichilor.

Alte reacții adverse grave care au fost raportate la utilizarea Cubicin sunt:

- O tulburare la nivelul plămânilor rară, dar posibil gravă, numită pneumonie eozinofilică, în special după mai mult de 2 săptămâni de tratament. Simptomele pot include dificultate în respirație, debutul sau agravarea tusei, sau debutul sau agravarea febrei.
- Afecțiuni grave ale pielii. Simptomele pot include:
  - debutul sau agravarea febrei,
  - pete roșii proeminente sau pline cu lichid la nivelul pielii care pot să vă apară la nivelul axilelor sau pe piept sau la nivel inghinal și care se pot răspândi pe o suprafață mare a corpului dumneavoastră,
  - vezicule sau ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul organelor genitale.
- O problemă gravă la nivelul rinichilor. Simptomele pot include febră sau erupție trecătoare pe piele.

Dacă prezentați aceste simptome, adresați-vă imediat medicului sau asistentei dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua analize suplimentare pentru a stabili un diagnostic.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt descrise mai jos:

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții micotice, cum sunt aftele,
- Infecții ale căilor urinare,
- Număr mic de celule roșii în sânge (anemie),
- Amețeli, anxietate, dificultate de somn,
- Durere de cap,
- Febră, slăbiciune (astenie),
- Tensiune arterială mare sau scăzută,
- Constipație, durere abdominală,
- Diaree, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături),

- Flatulență,
- Umflare sau balonare abdominală,
- Erupții trecătoare pe piele sau mâncărime,
- Durere, mâncărimi sau roșeață la locul de perfuzare,
- Durere la nivelul brațelor sau picioarelor,
- Analize ale sângelui care indică concentrații ridicate ale enzimelor hepatice sau creatin fosfokinazei (CPK).

Alte reacții adverse care pot apărea după tratamentul cu Cubicin sunt descrise mai jos:

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Tulburări ale sângelui (de exemplu, un număr crescut de mici particule din sânge numite trombocite, care poate intensifica tendința de coagulare a sângelui, sau concentrații crescute ale anumitor tipuri de celule albe din sânge),
- Poftă scăzută de mâncare,
- Furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor, tulburări ale gustului,
- Tremor,
- Modificări ale ritmului inimii, eritem facial,
- Indigestie (dispepsie), inflamarea limbii,
- Erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime,
- Durere, crampe sau slăbiciune musculară, inflamarea mușchilor (miozită), dureri articulare,
- Probleme la nivelul rinichilor,
- Inflamarea și iritarea vaginului,
- Durere sau slăbiciune generală, oboseală (fatigabilitate),
- Analize ale sângelui care indică concentrații crescute ale zahărului din sânge, creatininei serice, mioglobinei sau lactatdehidrogenazei (LDH), timp prelungit de coagulare a sângelui sau un dezechilibru al sărurilor,
- Mâncărime la nivelul ochilor.

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Îngălbenirea pielii și ochilor,
- Timp prelungit de protrombină.

**Frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Colită asociată medicamentelor antibacteriene, inclusiv colită pseudomembranoasă (diaree severă sau persistentă, conținând sânge și/sau mucus, asociată cu durere abdominală sau febră), învinețire ușoară a pielii, sângerare a gingiilor sau sângerări nazale.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice posibile reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Cubicin**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Cubicin

- Substanța activă este daptomicină. O fiolă de pulbere conține 500 mg daptomicină.
- Celălalt component este hidroxidul de sodiu.

### Cum arată Cubicin și conținutul ambalajului

Cubicin pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă este un aglomerat sau o pulbere de culoare galben deschis până la maro deschis, disponibil într-un flacon de sticlă. Acesta este amestecat cu un solvent pentru a forma un lichid înainte de a fi administrat.

Cubicin este disponibil în ambalaje cu câte 1 flacon sau 5 flacoane.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

### Belgique/België/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

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

### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 299 8700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății**

Important: Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului înainte de prescrierea medicamentului.

### Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și manipularea

Prezentare 500 mg:

La adulți, daptomicina poate fi administrată intravenos sub formă de perfuzie în decurs de 30 minute sau sub formă de injecție în decurs de 2 minute. Spre deosebire de adulți, la pacienții copii și adolescenți, daptomicina nu trebuie administrată prin injecție în decurs de 2 minute. Pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani trebuie să li se administreze daptomicina sub formă de perfuzie în decurs de 30 minute. La pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 7 ani cărora li se administrează o doză de daptomicină de 9-12 mg/kg, aceasta trebuie administrată în decurs de 60 minute. Pentru prepararea soluției perfuzabile este necesar un pas de diluare suplimentar detaliat mai jos.

### **Cubicin administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 sau 60 minute**

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin pentru perfuzie se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Pentru a prepara Cubicin pentru perfuzie intravenoasă, vă rugăm să repsectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea sau diluarea liofilizatului Cubicin.

#### *Pentru reconstituire*

1. Capacul „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat în repaus timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înainte de utilizare. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată cu clorură de sodiu sau 9 mg/ml (0,9 %) (volum obișnuit 50 ml).

#### *Pentru diluare:*

1. Extrageți lent lichidul reconstituit corespunzător (50 mg daptomicină/ml) din flacon utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic și răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage soluția corespunzătoare din flaconul răsturnat.
2. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.

3. Transferați doza reconstituită corespunzătoare în 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
4. Soluția reconstituită și diluată trebuie apoi perfuzată intravenos timp de 30 sau 60 minute.

Cubicin nu este compatibil din punct de vedere fizic sau chimic cu soluțiile care conțin glucoză. Următoarele medicamente au fost demonstrate ca fiind compatibile atunci când sunt adăugate la soluțiile perfuzabile care conțin Cubicin: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxonă, gentamicină, fluconazol, levofloxacină, dopamină, heparină și lidocaină.

Timpul de păstrare combinat (soluția reconstituită din flacon și soluția diluată din punga de perfuzie) la 25 °C nu trebuie să depășească 12 ore (24 ore dacă se păstrează la frigider).

Stabilitatea soluției diluate în pungile de perfuzie este stabilită la 12 ore la 25°C sau la 24 ore dacă se păstrează la frigider la 2 °C – 8 °C.

### **Cubicin administrat sub formă de injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute (numai pacienți adulți)**

Nu trebuie să se utilizeze apă pentru reconstituirea Cubicin pentru injecție intravenoasă. Cubicin trebuie reconstituit doar cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

O concentrație de 50 mg/ml de Cubicin pentru injecție se obține prin reconstituirea medicamentului liofilizat cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Dizolvarea medicamentului liofilizat durează aproximativ 15 minute. Medicamentul complet reconstituit va avea un aspect limpede și poate avea unele mici bule sau spumă în jurul marginii flaconului.

Pentru a prepara Cubicin pentru injecție intravenoasă, vă rugăm să repsectați următoarele instrucțiuni: Pe tot parcursul procesului, trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru reconstituirea liofilizatului Cubicin.

1. Capacul fără filet „flip-off” din polipropilenă trebuie scos pentru a expune suprafața centrală a dopului de cauciuc. Ștergeți partea de sus a dopului de cauciuc cu un tampon cu alcool sau altă soluție antiseptică și lăsați să se usuce. După curățare, nu atingeți dopul de cauciuc sau nu permiteți ca acesta să atingă orice altă suprafață. Extrageți 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o seringă, utilizând un ac steril de transfer cu diametrul de 21 sau mai mic sau un dispozitiv fără ac, apoi injectați încet în flacon, prin centrul dopului de cauciuc, îndreptând acul spre peretele flaconului.
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura o umectare completă a medicamentului și apoi trebuie lăsat timp de 10 minute.
3. În final, flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute atât cât este necesar pentru a obține o soluție reconstituită limpede. Trebuie să se evite scuturarea/agitarea cu putere a medicamentului pentru a evita spumarea.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura că medicamentul concentrat a fost reconstituit în soluție și trebuie inspectată vizual pentru a asigura absența particulelor înainte de utilizare. Soluțiile reconstituite de Cubicin variază în colorit de la galben deschis la maron deschis.
5. Extrageți lent lichidul reconstituit (50 mg daptomicină/ml) din flacon, utilizând un ac steril, cu diametrul de 21 sau mai mic.
6. Răsturnați flaconul pentru a permite soluției să se scurgă spre dop. Folosind o seringă nouă, introduceți acul în flaconul răsturnat. Ținând flaconul răsturnat, poziționați vârful acului chiar la baza soluției din flacon la extragerea soluției în seringă. Înainte de a scoate acul din flacon, retrageți pistonul la maxim până la capătul cilindrului seringii pentru a extrage în totalitate soluția din flaconul răsturnat.
7. Înlocuiți acul cu unul nou pentru administrarea injecției intravenoase.
8. Eliminați aerul, bulele mari și orice soluție în exces pentru a obține doza dorită.
9. Soluția reconstituită trebuie apoi injectată intravenos lent timp de 2 minute.

Stabilitatea chimică și fizică înainte de utilizare a soluției reconstituite din flacon a fost demonstrată până la 12 ore la 25 °C și până la 48 de ore dacă se păstrează la frigider (2 °C – 8 °C).

Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C decât dacă reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai sus.

Flacoanele de Cubicin sunt exclusiv de unică folosință. Orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.