МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КУБИЦИН

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005067/09 - 180416
СОГЛАСОВАНО

• Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.

• Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

• Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-005067/09

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Кубицин

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): даптомицин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

СОСТАВ:

1 флакон содержит:

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения содержат: *активное вещество* – даптомицин 350 мг или 500 мг, а также *вспомогательные вещества*: натрия гидроксида раствор 3Н – достаточное количество для доведения pH до 4,0-5,0.

ОПИСАНИЕ:

Лиофилизат от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антибактериальный препарат для системного применения.

АТХ КОД: J01XX09

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Даптомицин является циклическим липопептидом природного происхождения, активным в отношении аэробных грамположительных бактерий, включая антибиотико-резистентные штаммы (штаммы резистентные к метициллину, ванкомицину и линезолиду). *In vitro* спектр активности даптомицина охватывает большинство клинически значимых грамположительных бактерий.

Даптомицин связывается с клеточной мембраной бактериальной клетки и вызывает её

деполяризацию, что приводит к быстрому ингибированию синтеза ДНК, РНК, белка, и вызывает гибель клетки.

В настоящее время механизм развития резистентности к даптомицину изучен не полностью. Также не установлены возможные изменения генома бактериальной клетки, подтверждающие развитие резистентности. Не выявлено развития перекрестной резистентности к даптомицину, основанной на механизмах развития резистентности, присущих другим классам антибиотиков.

При применении даптомицина были получены сообщения о неэффективности лечения у пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными штаммами *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. При применении даптомицина в исследованиях *in vitro* и *in vivo* препарат оказывал быстрое дозозависимое бактерицидное действие.

In vitro даптомицин оказывал синергическое антибактериальное действие при применении вместе с аминогликозидами, β-лактамными антибиотиками и рифампицином в отношении ряда штаммов *Staphylococcus* (включая некоторые метициллин-резистентные штаммы) и *Enterococcus* (включая некоторые ванкомицин-резистентные штаммы). Даптомицин не оказывал антагонистического эффекта при взаимодействии с другими антибиотиками.

Чувствительные микроорганизмы:

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus spp. коагулазонегативные штаммы

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus dysqalactiae**

*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus spp. группы G

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp.

Природно-резистентные микроорганизмы:

Грамотрицательные микроорганизмы

*виды с доказанной чувствительностью к даптомицину по результатам клинических исследований.

Фармакокинетика

При применении даптомицина в дозах 4-12 мг/кг 1 раз в сутки путем внутривенной (в/в) инфузии длительностью 30 минут в течение 14 дней фармакокинетика в основном имеет линейный (дозозависимый) характер; равновесная концентрация достигается после

применения 3-х суточных доз даптомицина.

При применении даптомицина в дозах 4-6 мг в виде 2-х минутной в/в инъекции фармакокинетика имела дозозависимый характер. Сопоставимая экспозиция (C_{max} и AUC) продемонстрирована у здоровых добровольцев при применении даптомицина в виде в/в инфузии в течение 30 минут и в/в в виде 2-минутной инъекции.

Распределение

У здоровых добровольцев объем распределения даптомицина в равновесном состоянии составляет около 0,1 л/кг независимо от дозы препарата.

В экспериментальных исследованиях у животных при однократном или повторном применении даптомицина проникновение его через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьеры было минимальным.

Даптомицин обратимо связывается с белками плазмы человека независимо от его концентрации. У здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (<9 баллов по шкале Чайлд-Пью) связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 90-93%. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) или пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, или находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, даптомицин связывается с белками плазмы крови в меньшей степени (84-88%).

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* даптомицин не метаболизируется в печени путем микросомального окисления. Поскольку препарат не оказывает какого-либо влияния на систему изоферментов цитохрома Р450 (изоферменты 1А2, 2А6, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4), взаимодействие даптомицина с препаратами, метаболизирующимися с помощью данной системы, маловероятно.

В плазме крови метаболиты даптомицина не выявляются. В моче определяются 4 неактивных метаболита даптомицина: 3 продукта окислительного метаболизма и 1 продукт, путь метаболизма которого не установлен. В настоящее время неизвестно, где даптомицин подвергается метаболизму.

Выведение

Даптомицин выводится в основном почками. Активной тубулярной секреции даптомицина в почках практически не происходит. После в/в введения плазменный клиренс даптомицина составлял около 7-9 мл/ч/кг, почечный клиренс – 4-7 мл/ч/кг. При однократном применении 78% даптомицина выводится почками и 6% - через кишечник. Около 52% дозы препарата выводится в неизмененном виде почками.

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте старше 75 лет

При применении препарата в дозе 4 мг/кг в/в в течение 30 минут общий клиренс даптомицина составлял в среднем на 35% ниже, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) была в среднем на 58% выше по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте менее 75 лет. Максимальная концентрация (C_{max}) даптомицина не изменялась.

Пациенты в возрасте младше 18 лет

Фармакокинетика даптомицина после однократного применения препарата в дозе 4 мг/кг была изучена у пациентов трех возрастных подгрупп с инфекциями, вызванными грамположительными возбудителями.

Фармакокинетические параметры даптомицина у подростков в возрасте от 12 до 17 лет были сходными с таковым у здоровых взрослых пациентов. У пациентов двух подгрупп младшего возраста (7-11 лет и 2-6 лет) общий клиренс даптомицина был выше по сравнению с пациентами в возрасте 11-17 лет, что приводило к снижению системной биодоступности (C_{max} и AUC) и уменьшению периода полувыведения. У пациентов в возрасте от 2 до 6 лет клиренс и период полувыведения были схожи при применении препарата в дозе 8 или 10 мг/кг и в дозе 4 мг/кг. В исследовании у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев после однократного применения препарата в дозе 4 мг/кг и у детей в возрасте от 13 до 24 месяцев после однократного применения препарата в дозе 6 мг/кг клиренс и период полувыведения были схожими с таковыми у пациентов в возрасте от 2 до 6 лет, получавших препарат однократно в дозе 4, 8 или 10 мг/кг. Результаты данных исследований показывают, что экспозиция у детей младше 12 лет при применении различных доз даптомицина ниже по сравнению со взрослыми пациентами при применении в сопоставимых дозах.

Пациенты с нарушениями функции почек

При применении препарата в дозе 4 или 6 мг/кг однократно в виде в/в инфузии в течение 30 минут у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести отмечалось снижение клиренса и повышение AUC даптомицина. У пациентов с КК <30 мл/мин и пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, средняя AUC была приблизительно в 2 и 3 раза больше соответственно по сравнению с пациентами с неизмененной функцией почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика даптомицина по сравнению со здоровыми добровольцами не изменялась.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика даптомицина не изучалась.

Пациенты с избыточной массой тела (ожирение)

У пациентов с умеренным (индекс массы тела (ИМТ) 25-40 кг/м^2) и выраженным (ИМТ > 40 кг/м^2) ожирением отмечалось повышение AUC на 28% и 42% соответственно по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

Пол

Не отмечено клинически значимого влияния пола на фармакокинетику даптомицина.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату аэробными грамположительными микроорганизмами:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых, вызванные чувствительными грамположительными бактериями;
- бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus*, включая правосторонний инфекционный эндокардит у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к даптомицину или вспомогательным веществам.

Поскольку применение даптомицина у пациентов младше 18 лет не изучалось, не следует применять препарат Кубицин у пациентов данной категории.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушеним функции почек легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин), ожирением, нарушением функции печени тяжелой степени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), а также у пациентов в возрасте старше 65 лет.

Препарат необходимо с осторожностью применять вместе с потенциально нефротоксичными препаратами, обеспечив дополнительный регулярный контроль функции почек у всех пациентов (независимо от исходного состояния функции почек).

Применять препарат Кубицин следует только в том случае если ожидаемая польза превышает возможный риск в следующих ситуациях:

- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин);
- при одновременной терапии препаратами, способными вызвать миопатию.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Кубицин у беременных женщин не изучалось. В доклинических исследованиях даптомицин не оказывал отрицательного влияния на фертильность, течение беременности, формирование и созревание плода, роды и постнатальное развитие. Данные по влиянию препарата Кубицин на фертильность мужчин и женщин отсутствуют. Применять препарат при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Кубицин в период лактации в дозе 500 мг/сут в/в в течение 28 дней концентрация даптомицина в грудном молоке была низкой, не более 0,045 мкг/мл. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Кубицин вводится путем в/в инъекции в течение минимум 2-х минут или путем в/в инфузии в течение 30 минут. Препарат нельзя применять более одного раза в сутки.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями

Рекомендуемая доза составляет 4 мг/кг в/в (в 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз в сутки в течение 7-14 дней или до исчезновения признаков инфекции.

Бактериемия, вызванная Staphylococcus aureus, включая правосторонний инфекционный эндокардит

Рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг в/в (в 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз в сутки в течение 2-6 недель по усмотрению лечащего врача.

Пациенты с нарушениями функции почек

С учетом ограниченного клинического опыта у пациентов с КК <80 мл/мин препарат Кубицин следует применять с осторожностью; у пациентов с КК <30 мл/мин применение препарата возможно только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск. Рекомендации по коррекции режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек представлены в таб 1.

Таб. 1 Коррекции режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек

Показание к применению	КК, мл/мин	Рекомендованная доза
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	≥30	4 мг/кг 1 раз в сутки
	<30	4 мг/кг 1 раз каждые 48 часов
Бактериемия, вызванная Staphylococcus aureus, включая правосторонний инфекционный эндокардит	≥30	6 мг/кг 1 раз в сутки
	<30	6 мг/кг 1 раз каждые 48 часов

У пациентов с *осложненными инфекциями кожи и мягких тканей* при КК менее 30 мл/мин или пациентов, находящихся на гемодиализе, проходящих процедуру гемодиализа, или находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, препарат Кубицин следует вводить в дозе 4 мг/кг 1 раз каждые 48 часов (по возможности, в день гемодиализа после завершения процедуры).

У пациентов с *бактериемией, вызванной Staphylococcus aureus, включая правосторонний инфекционный эндокардит* с КК менее 30 мл/мин или пациентов, находящихся на гемодиализе, проходящих процедуру гемодиализа, или находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, препарат Кубицин следует вводить в дозе 6 мг/кг 1 раз каждые 48 часов (по возможности, в день гемодиализа после завершения процедуры).

У пациентов с КК ≥30 мл/мин коррекции интервала дозирования не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется.

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетические параметры даптомицина не изучались, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории.

Пациенты в возрасте старше 65 лет

У пациентов старше 65 лет при отсутствии нарушения функции почек тяжелой степени (КК ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты в возрасте младше 18 лет

Поскольку эффективность и безопасность препарата Кубицин у детей и подростков не установлена, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

Пол

Коррекции дозы препарата в зависимости от пола не требуется.

Ожирение

Коррекции дозы препарата у пациентов с ожирением не требуется.

Правила приготовления раствора препарата Кубицин

Один флакон препарата содержит 350 мг или 500 мг стерильного лиофилизата для приготовления раствора для в/в введения. Препарат не содержат консервантов или бактериостатических веществ.

Приготовление раствора препарата проводят в асептических условиях.

Перед введением следует визуально оценить качество растворения препарата и цвет

раствора. Раствор препарата должен быть от бледно-желтого до светло-коричневого цвета. При изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц раствор препарата использовать нельзя.

Во избежание вспенивания во время приготовления раствора флакон нельзя встряхивать!

Для получения раствора для в/в инъекции в течение 2-х минут следует:

1. Удалить полипропиленовый «flip off» колпачок для обнаружения центральной части резиновой пробки.
2. Протрите поверхность резиновой пробки тампоном, смоченным спиртом или раствором другого антисептика, дождитесь высыхания поверхности. Не дотрагивайтесь до поверхности пробки.
3. Медленно введите требуемое количество 0,9% раствора натрия хлорида во флакон с препаратом через центр резиновой пробки, направляя иглу к стенке флакона. Следует использовать иглу размера 21G или меньшего диаметра.

Для получения раствора с концентрацией даптомицина 50 мг/мл:

a. 350 мг лиофилизата растворяют в 7 мл 0,9% раствора натрия хлорида;
b. 500 мг лиофилизата растворяют в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

4. Убедитесь что порошок препарата полностью смочен, осторожно вращая флакон.
5. Оставьте флакон на 10 минут.
6. Для обеспечения полного растворения препарата вращайте флакон в течение нескольких минут.
7. Медленно наберите получившийся раствор даптомицина с концентрацией 50 мг/мл в шприц, используя иглу размера 21G или меньшего диаметра.
8. Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
9. Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.
10. Восстановленный раствор следует вводить медленно в вену в течение 2-х минут.

Для получения раствора для в/в инфузии в течение 30-ти минут следует:

1. Удалить полипропиленовый «flip off» колпачок для обнаружения центральной части резиновой пробки.
2. Протрите поверхность резиновой пробки тампоном, смоченным спиртом или раствором другого антисептика, дождитесь высыхания поверхности. Не дотрагивайтесь до поверхности пробки.
3. Медленно введите требуемое количество 0,9% раствора натрия хлорида во флакон с препаратом через центр резиновой пробки, направляя иглу к стенке флакона. Следует использовать иглу размера 21G или меньшего диаметра.

Для получения раствора с концентрацией даптомицина 50 мг/мл:

a. 350 мг лиофилизата растворяют в 7 мл 0,9% раствора натрия хлорида;

b. 500 мг лиофилизата растворяют в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

4. Убедитесь, что порошок препарата полностью смочен осторожно вращая флакон.

5. Оставьте флакон на 10 минут.

6. Для обеспечения полного растворения препарата вращайте флакон в течение нескольких минут.

7. Медленно наберите получившийся раствор даптомицина с концентрацией 50 мг/мл в шприц, используя иглу размера 21G или меньшего диаметра.

8. Полученный раствор доводят до конечного объема (50 мл) с помощью 0,9% раствора натрия хлорида.

9. Замените иглу на новую иглу для в/в введения.

10. Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.

11. Восстановленный и разбавленный раствор следует вводить медленно в вену в течение 30 минут.

Правила введения и хранения раствора препарата Кубицин

Раствор препарата следует вводить в вену сразу после его приготовления!

Введение раствора препарата Кубицин в вену проводят в асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность растворенного препарата во флаконе сохраняется до 12 часов при температуре до 25°С; до 48 часов при температуре 2-8°С.

Химическая и физическая стабильность разведенного раствора в инфузионном мешке сохраняется в течение 12 часов при температуре до 25°С или в течение 48 часов при 2-8°С.

Суммарный срок хранения раствора даптомицина во флаконе и разведенного раствора препарата в инфузионном мешке не должен превышать 12 часов при температуре 25°С или 48 часов при 2-8°С.

После однократного введения препарата Кубицин оставшийся во флаконе неиспользованный раствор препарата повторно применять нельзя.

После использования раствора препарата утилизацию всех материалов следует проводить надлежащим образом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Кубицин в клинических исследованиях отмечались следующие нежелательные явления (НЯ), для оценки частоты развития НЯ использованы

следующие критерии): очень часто – ≥ 1/10, часто - ≥ 1/100 - < 1/10, нечасто - ≥ 1/1 000 - < 1/100; редко ≥ 1/10000 - < 1/1 000, очень редко - ≤ 1/10000.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции, вызванные грибками рода Candida; нечасто - фунгемия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия; нечасто - тромбоцитоз, эозинофилия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - снижение аппетита, гипергликемия, нарушение водно-электролитного баланса.

Нарушения со стороны психики: часто - тревога, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - парестезия, вкусовые нарушения, тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – наджелудочковая аритимия, экстрасистолия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления, снижение артериального давления; нечасто – «приливы» крови к лицу.

Нарушение со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечная боль, запор, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, вздутие живота, напряжение живота; нечасто – диспепсия, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, зуд; нечасто - крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - боль в конечностях; нечасто – миозит, увеличение концентрации миоглобина, артралгия, мышечная боль, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - нарушения функции почек, включая почечную недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - вагинит.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: часто - реакции в месте введения препарата (в т.ч. такие симптомы, как тахикардия, хрипы, лихорадка, дрожь, покраснение кожных покровов, вертиго, синкопальное состояние, металлический привкус во рту), повышение температуры тела, астения; нечасто - повышенная утомляемость, озноб, боль.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности креатинин-фосфокиназы (КФК), изменение лабораторных показателей функции печени (повышение

активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ); нечасто - повышение активности лактатдегидрогеназы крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, увеличение международного нормализованного отношения (МНО); редко: увеличение протромбинового времени.

При применении препарата Кубицин в клинической практике в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ (частота которых неизвестна, в связи с тем, что спонтанные сообщения о НЯ поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера).

Нарушение со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эозинофильные инфильтраты в легких, везикуло-буллезная сыпь с поражением слизистой оболочки и ощущением набухания слизистой оболочки ротоглотки.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия.

Инфекционные и паразитарные заболевания: диарея, вызванная *Clostridium difficile.*

Нарушения со стороны кожи и подкожных–тканей: везикуло-буллезная сыпь с/без поражения слизистых оболочек.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: эозинофильная пневмония, кашель.

Передозировка

При передозировке препаратом рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Даптомицин медленно выводится из организма путем гемодиализа (около 15% принятой дозы выводится через 4 ч) или с помощью перитонеального диализа (около 11% введенной дозы удаляется через 48 ч).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку препарат не оказывает индуцирующего или ингибирующего влияния на систему цитохрома Р450 (CYP450), развитие CYP450-зависимых взаимодействий у человека маловероятно.

При применении даптомицина вместе с азтреонамом, варфарином и пробенецидом, не отмечалось значимого изменения фармакокинетических параметров препаратов.

Опыт одновременного применения даптомицина с варфарином ограничен. Изучения

взаимодействия даптомицина с другими антикоагулянтами не проводилось. При применении препарата Кубицин вместе с варфарином необходимо контролировать свертываемость крови в течение первых дней применения.

При применении даптомицина (в дозе 2 мг/кг) вместе с тобрамицином путем в/в инфузии в течение 30 минут наблюдались незначительные изменения фармакокинетических параметров (статистически недостоверные). Однако опыта одновременного применения даптомицина в терапевтических дозах (4 мг/мл и 6 мг/мл) и тобрамицина нет. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Кубицин одновременно с тобрамицином.

- Опыт применения даптомицина с другими препаратами, способными вызывать миопатию (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (гиполипидемические средства)), ограничен. Несмотря на ограниченный опыт такого применения, получены сообщения об увеличении активности КФК и случаях развития рабдомиолиза у пациентов, получающих терапию одним из таких препаратов одновременно с даптомицином. По возможности у пациентов, получающих терапию препаратом Кубицин, следует временно приостановить прием препаратов, способных вызывать миопатию, за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает возможный риск. При невозможности избежать одновременного применения следует определять активность КФК чаще 1 раза в неделю, при этом следует обеспечить тщательное наблюдение пациента с целью выявления признаков или симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии миопатии (см. раздел *«Особые указания»*).

При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ингибиторы циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), возможно повышение концентрации даптомицина в сыворотке крови. В клинической практике отмечались случаи взаимодействия даптомицина со специфическим реагентом, используемым при определении протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПВ/МНО) – рекомбинантным тромбопластином. Это взаимодействие приводило к выраженному дозазависимому удлинению ПВ и повышению МНО. При выявлении отклонения ПВ/МНО у пациентов, получающих лечение препаратом Кубицин, следует учитывать возможность взаимодействия даптомицина *in vitro* с лабораторным реактивом. Вероятность ошибки в определении ПВ или МНО можно свести минимуму, если произвести забор крови при максимально низкой концентрации даптомицина в плазме крови.

При выявлении у пациента выраженного повышения ПВ/МНО на фоне терапии препаратом Кубицин следует:

1. Произвести повторное определение ПВ/МНО, при этом забор крови должен производиться при максимально низкой концентрации даптомицина в плазме крови. Если при повторном определении показатели ПВ и МНО окажутся выше ожидаемого значения, необходимо провести определение ПВ/МНО альтернативным путем (без применения рекомбинантного тромбопластина).

2. Провести оценку всех других случаев повышения показателей ПВ и МНО.

Фармакологическая несовместимость

Нельзя смешивать препарат Кубицин с растворами, содержащими декстрозу.

В настоящее время имеются ограниченные данные о совместимости препарата с другими лекарственными средствами при в/в введении, поэтому не следует смешивать препарат Кубицин во флаконе или в инфузионной системе с какими-либо препаратами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида (см. раздел «Способ применения»). При необходимости введения препарата и другого лекарственного средства через одну инфузионную систему, необходимо промыть данную систему до и после введения препарата Кубицин.

При необходимости препарат можно вводить через одну инфузионную систему вместе с азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, гентамицином, флуконазолом, левофлоксацином, допамином, гепарином и лидокаином.

Особые указания

При подозрении на развитие инфекции смешанной этиологии (включая грамотрицательные и/или анаэробные микроорганизмы) препарат Кубицин необходимо применять в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, эффективными в отношении грамотрицательных и/или анаэробных бактерий.

При применении препарата Кубицин отмечалось развитие анафилактических реакций/ реакций гиперчувствительности. В случае развития аллергических реакций на фоне применения препарата, лечение следует прекратить и провести соответствующую терапию.

Применение препарата Кубицин не эффективно у пациентов с внебольничной пневмонией, поскольку даптомицин связывается с легочным сурфактантом в альвеолах и инактивируется им.

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая препарат Кубицин, отмечалось развитие диареи, вызванной *Clostridium difficile*. В случае развития диареи, вызванной *Clostridium difficile,* на фоне применения препарата, лечение следует прекратить и при необходимости назначить соответствующую терапию. В таких случаях

следует избегать применения препаратов, угнетающих перистальтику кишечника.

Если на фоне применения препарата Кубицин наблюдаются ухудшение течения или рецидив бактериемии/эндокардита, вызванных *Staphylococcus aureus*, или отмечается низкая клиническая эффективность препарата, следует провести повторное выделение возбудителя из крови пациента. Если при этом повторно обнаружен *Staphylococcus aureus,* необходимо установить чувствительность возбудителя к антибиотикам (определить минимальную ингибирующую концентрацию), а также провести обследование пациента с целью выявления скрытых очагов инфекции. Для достижения клинического эффекта могут потребоваться соответствующие хирургические вмешательства (в т.ч. санация раны, удаление протезов, протезирование клапанов сердца) или применение другого антибактериального препарата.

У пациентов, получающих лечение антибиотиками, включая препарат Кубицин, возможно развитие резистентности к препарату. При развитии антибиотикорезистентности к даптомицину необходимо принять соответствующие меры.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы

При применении препарата Кубицин отмечались случаи повышения активности КФК, развития мышечной боли, слабости и/или рабдомиолиза, в связи с чем следует придерживаться нижеуказанных рекомендаций.

- Следует информировать пациентов, получающих лечение препаратом Кубицин, о необходимости немедленно сообщать врачу о развитии болей в мышцах или слабости, особенно в ногах.
- Следует определять активность КФК плазмы крови до начала терапии и во время лечения препаратом Кубицин с регулярными интервалами (как минимум 1 раз в неделю) у всех пациентов.
- У пациентов с высоким риском развития миопатии определение активности КФК плазмы крови следует проводить чаще (например, каждые 2-3 дня на протяжении как минимум первых двух недель терапии препаратом). Например, к данной категории относятся пациенты с нарушением функции почек любой степени тяжести (КК <80 мл/мин), в том числе пациенты, находящиеся на гемодиализе или проходящие процедуру гемодиализа в амбулаторных условиях, а также пациенты, получающие препарат Кубицин одновременно с другими лекарственными препаратами, способными вызывать миопатию (например, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), фибраты и циклоспорин.
- При повышении активности КФК необходимо контролировать данный показатель чаще 1 раза в неделю.
- У пациентов с жалобами на боль в мышцах, болезненность мышц, слабость, спазм

мышц следует контролировать активность КФК каждые 2 дня.

- Лечение препаратом следует прекратить при повышении активности КФК до 1000 МЕ/л и более (приблизительно ≥ 5 раз превышающее верхнюю границу нормы (ВГН), ≥ 5×ВГН) в сочетании с симптомами миопатии, а также у пациентов без симптомов миопатии при повышении активности КФК до 2000 МЕ/л и более (≥10×ВГН).
- Не следует применять препарат Кубицин у пациентов, получающих терапию другими препаратами, способными вызывать миопатию, за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает возможный риск.

Периферическая нейропатия

При применении препарата Кубицин следует контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков периферической нейропатии.

Эозинофильная пневмония

На фоне применения препарата Кубицин в течение первых 2-4 недель были отмечены случаи развития эозинофильной пневмонии, сопровождающиеся лихорадкой, одышкой с гипоксической дыхательной недостаточностью и диффузными легочными инфильтратами. При отмене препарата Кубицин и начале глюкокортикостероидной терапии отмечалось клиническое улучшение. Сообщалось о случаях повторного возникновения эозинофильной пневмонии при возобновлении терапии препаратом Кубицин.

При развитии проявлений эозинофильной пневмонии на фоне применения препарата Кубицин следует немедленно отменить лечение препаратом, провести обследование пациента, включая, при необходимости, бронхоальвеолярный лаваж для исключения других причин заболевания (в т.ч. бактериальной, грибковой, паразитарной инфекций, а также воздействия других лекарственных средств). Следует немедленно начать системную глюкокортикостероидную терапию.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек следует контролировать функцию почек и активность КФК чаще 1 раза в неделю.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. Однако, учитывая возможность развития нежелательных явлений, связанных с применением препарата Кубицин, не исключена возможность негативного влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 350 мг и 500 мг во флакон из бесцветного стекла вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой желтого (для дозировки 350 мг) и синего (для дозировки 500 мг) цвета.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре 2 – 8 °С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма ГмбХ, Германия

Novartis Pharma AG, Switzerland, manufactured by Novartis Pharma GmbH, Germany

Адрес:

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария/Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования обращения лекарственных средств ООО «Новартис Фарма»