МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КУБИЦИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-005067/09

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кубицин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: даптомицин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

СОСТАВ

1 флакон содержит:

Активное вещество: даптомицин 350 мг или 500 мг.

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.

КОД АТХ: 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,

127320

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 dysgalactiae**

*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 у взрослых 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 взрослых добровольцев при применении даптомицина в виде в/в инфузии в течение 30 минут и в/в в виде 2-минутной инъекции.

Распределение

У здоровых взрослых 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.

Дети

Фармакокинетика даптомицина была изучена у детей в 3 фармакокинетических исследованиях с однократным применением препарата. После однократного введения препарата Кубицин® в дозе 4 мг/кг общий клиренс и период полувыведения даптомицина у подростков (12-17 лет) с грамположительными инфекциями были сходными с таковыми у взрослых. После однократной дозы препарата Кубицин® 4 мг/кг общий клиренс даптомицина у детей в возрасте 7-11 лет с грамположительными инфекциями был выше по сравнению с подростками, в то время как период полувыведения был короче. После однократного введения препарата Кубицин® в дозе 4, 8 или 10 мг/кг общий клиренс и период полувыведения даптомицина у детей в возрасте 2-6 лет были сходными при различных дозах, общий клиренс был выше, а период полувыведения короче по сравнению с подростками. После однократной дозы препарата Кубицин® 6 мг/кг общий клиренс и период полувыведения даптомицина у детей в возрасте 13-24 месяцев были сходными с таковыми у детей в возрасте 2-6 лет, получавших препарат однократно в дозе 4-10 мг/кг. Результаты данных исследований показывают, что экспозиция (AUC) у детей при применении различных доз даптомицина в целом ниже по сравнению со взрослыми 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 длительностью не менее 30 минут у взрослых 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 взрослыми 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 взрослых пациентов с умеренным (индекс массы тела (ИМТ) 25-40 кг/м^2) и

127320

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 (18 лет и старше) и детей (1-17 лет), вызванные чувствительными грамположительными бактериями;
- правосторонний инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), у взрослых (18 лет и старше);
- бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), у взрослых (18 лет и старше) и детей (1-17 лет). У взрослых препарат применяют при бактериемии, ассоциированной с правосторонним инфекционным эндокардитом или с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. У детей препарат применяют при бактериемии, ассоциированной с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к даптомицину или вспомогательным веществам.
- Детский возраст до 1 года – по всем показаниям.
- Детский возраст до 18 лет – по показанию правосторонний инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), в т.ч. ассоциированный с бактериемией.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин), выраженным ожирением, а также у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Кубицин® одновременно с тобрамицином.

Препарат необходимо с осторожностью применять вместе с потенциально нефротоксичными препаратами, рекомендуется регулярный контроль функции почек независимо от исходного состояния функции почек у пациентов.

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

Взрослые

Препарат Кубицин® вводится путем в/в инъекции длительностью не менее 2-х минут или путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут. Препарат нельзя применять более одного раза в сутки.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями

Рекомендуемая доза для взрослых 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 для взрослых 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.

Дети (1-17 лет)

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями

Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от возраста детей представлен в таблице 1. Препарат Кубицин® вводится внутривенно (в 0,9% растворе натрия хлорида)

1 раз каждые 24 часа в течение периода не превышающего 14 дней.

В отличие от взрослых не следует применять препарат Кубицин® путем в/в инъекции (длительностью не менее 2-х минут) у детей.

Таб. 1 Рекомендованный режим дозирования препарата Кубицин® у детей (1-17 лет) с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей в зависимости от возраста

Возрастная группа	Рекомендованная доза*	Длительность терапии
12-17 лет	5 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	Не дольше 14 дней
7-11 лет	7 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	
2-6 лет	9 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 60 минут	
от 1 до 2 лет	10 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 60 минут	

* Рекомендованная доза предназначена для детей (1-17 лет) с нормальной функцией почек. Коррекция дозы для детей с нарушениями функции почек не установлена.

Бактериемия, вызванная Staphylococcus aureus (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), ассоциированная с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей.

Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от возраста детей с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), ассоциированной с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, представлен в таблице 2. Препарат Кубицин® вводится внутривенно (в 0,9% растворе натрия хлорида) 1 раз каждые 24 часа в течение периода не превышающего 42 дня.

Таб. 2 Рекомендованный режим дозирования препарата Кубицин® у детей (1-17 лет) с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы), ассоциированной с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, в зависимости от возраста

Возрастная группа	Рекомендованная доза*	Длительность терапии[1]
12-17 лет	7 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	Не дольше 42 дней
7-11 лет	9 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 30 минут	
1-6 лет	12 мг/кг 1 раз каждые 24 часа путем в/в инфузии длительностью не менее 60 минут	

* Рекомендованная доза предназначена для детей (1-17 лет) с нормальной функцией почек. Коррекция дозы для детей с нарушениями функции почек не установлена.

[1] – Минимальная длительность терапии у детей с бактериемией должна устанавливаться в

127320

соответствии с оцененным риском развития осложнений индивидуально для каждого пациента.

Пациенты с нарушениями функции почек

С учетом ограниченного клинического опыта у пациентов с КК <80 мл/мин препарат Кубицин® следует применять с осторожностью; у взрослых 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 взрослых пациентов с нарушением функции почек представлены в таблице 3.

Таб. 3 Коррекции режима дозирования у взрослых 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.

127320

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 содержит 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!

- Удалите полипропиленовый «flip off» колпачок для обнаружения центральной части резиновой пробки.
- Протрите поверхность резиновой пробки тампоном, смоченным спиртом или раствором другого антисептика, дождитесь высыхания поверхности. Не дотрагивайтесь до поверхности пробки.
- Медленно введите требуемое количество 0,9% раствора натрия хлорида во флакон с препаратом (10 мл для флакона 500 мг или 7 мл для флакона 350 мг) через центр резиновой пробки. Следует использовать скошенную стерильную иглу размера 21G или меньшего диаметра, или безыгольное устройство, направляя иглу к стенке флакона.
- Убедитесь, что порошок препарата полностью смочен, осторожно вращая флакон.
- Оставьте флакон на 10 минут.
- Для обеспечения полного растворения препарата вращайте флакон в течение нескольких минут.
- Медленно наберите получившийся раствор с концентрацией даптомицина 50 мг/мл в шприц, используя иглу размера 21G или меньшего диаметра.

Взрослые

Приготовление раствора для в/в инъекции (с длительностью введения не менее 2-х минут)

- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
- Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для

получения необходимой дозы.

- Восстановленный раствор следует вводить медленно в вену в течение периода не менее 2-х минут.

Приготовление раствора для в/в инфузии (с длительностью введения не менее 30-ти минут)

- Полученный раствор доводят до конечного объема (50 мл) с помощью 0,9% раствора натрия хлорида.
- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
- Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.
- Восстановленный и разбавленный раствор следует вводить медленно в вену в течение периода не менее 30 минут.

Дети (1-17 лет)

Приготовление раствора для в/в инфузии (с длительностью введения не менее 30-ти или 60-ти минут)

- Для приготовления раствора для в/в инфузии для детей 7-17 лет (с длительностью введения не менее 30-ти минут) соответствующий объем восстановленного раствора препарата Кубицин® (концентрация 50 мг/мл) далее разбавляют в асептических условиях в инфузионном мешке, содержащем 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Скорость инфузии следует поддерживать на уровне 1,67 мл/мин в течение минимум 30 минут.
- Для приготовления раствора для в/в инфузии для детей 1-6 лет (с длительностью введения не менее 60-ти минут) соответствующий объем восстановленного раствора препарата Кубицин® (концентрация 50 мг/мл) далее разбавляют в асептических условиях в инфузионном мешке, содержащем 25 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Скорость инфузии следует поддерживать на уровне 0,42 мл/мин в течение минимум 60 минут.
- **В отличие от взрослых не следует применять препарат Кубицин® путем в/в инъекции (длительностью не менее 2-х минут) у детей.**

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 комнатной температуре (25°С); до 48 часов при

127320

температуре 2-8°С.

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

Суммарный срок хранения раствора препарата *во флаконе* и разведенного раствора препарата в *инфузионном мешке* не должен превышать 12 часов при комнатной температуре (25°С) или 48 часов при температуре 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 и в пострегистрационном опыте применения отмечались перечисленные ниже нежелательные явления (НЯ). Для оценки частоты развития НЯ использованы следующие критерии: очень часто - ≥1/10, часто - ≥1/100 - <1/10, нечасто - ≥1/1000 - <1/100; редко - ≥1/10000 - <1/1000, очень редко - ≤1/10000, частота неизвестна* - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

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

Отмечались случаи эозинофильной пневмонии, иногда представленной картиной организующейся пневмонии.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции, вызванные грибками рода Candida; нечасто - фунгемия; частота неизвестна - диарея, вызванная *Clostridium difficile*.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эозинофильные инфильтраты в легких, везикуло-буллезная сыпь с или без поражения слизистой оболочки и ощущения набухания слизистой оболочки ротоглотки.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - снижение аппетита, гипергликемия.

127320

Нарушения со стороны психики: часто - тревога, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - парестезия, нарушения вкуса, тремор, раздражение глаз; частота неизвестна - периферическая нейропатия.

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто - наджелудочковая тахикардия, экстрасистолия.

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

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

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; частота неизвестна - острый генерализованный экзантематозный пустулез.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - нарушения функции почек, включая почечную недостаточность; частота неизвестна - тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН).

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, покраснение кожных покровов), повышение температуры тела, астения, металлический привкус во рту, синкопальное состояние (обморок); нечасто - повышенная утомляемость, дрожь, боль.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности креатинфосфокиназы (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), нарушение водно-

электролитного баланса; редко - увеличение протромбинового времени.

* - Поскольку информация о данных НЯ получена методом спонтанных сообщений и точное число пациентов, принимавших препарат, не определено, оценить частоту возникновения данных реакций не представляется возможным, в связи с чем для данных НЯ указано «частота неизвестна».

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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.

Были проведены исследования лекарственных взаимодействий препарата Кубицин® с азтреонамом, тобрамицином, варфарином, симвастатином и пробенецидом у взрослых пациентов. Даптомицин не оказывал влияния на фармакокинетику варфарина и пробенецида, а эти препараты, в свою очередь, не влияли на фармакокинетику даптомицина. Азтреонам не оказывал существенного влияния на фармакокинетику даптомицина.

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 к 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.

127320

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 и дозы»). 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.

Противопоказано применение у детей младше 1 года из-за риска потенциального влияния на мышечную, нейромышечную и/или нервную системы (как периферическую, так и центральную).

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, диффузными легочными инфильтратами или организующейся пневмонией. 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.

Лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) и тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)

В ходе пострегистрационного применения даптомицина были зарегистрированы DRESS-синдром и ТИН. Пациенты, у которых на фоне применения препарата Кубицин® развилась лихорадка, кожная сыпь, периферическая эозинофилия и/или были впервые диагностированы либо усугубились ранее существовавшие нарушения функции почек или других органов, должны быть тщательным образом обследованы. При подозрении на DRESS-синдром и/или ТИН следует немедленно отменить применение препарата Кубицин® и назначить соответствующее лечение.

Нарушения функции почек

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

127320

Пациенты с выраженным ожирением

У пациентов с выраженным ожирением (ИМТ >40 кг/м^2) и клиренсом креатинина >70 мл/мин, отмечалось существенное повышение $AUC_{0-\infty}$ даптомицина (в среднем на 42%) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с выраженным ожирением в связи с недостаточностью информации об эффективности и безопасности применения даптомицина у данной группы пациентов. Тем не менее в настоящее время нет доказательств необходимости уменьшения дозы.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения препарата Кубицин® у детей в возрасте 1-17 лет подтверждена разультатами адекватных и строго контролируемых исследований у взрослых, данными исследований фармакокинетики у детей, а также дополнительными данными двух проспективных исследований у детей в возрасте 1-17 лет с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными грамположительными бактериями, и у детей в возрасте 2-17 лет с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus*.

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.

1 флакон и инструкцию по применению помещают в картонную пачку, на пачке может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

127320

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Патеон Италия С.п.А., Италия

Patheon Italia S.P.A., Italy

Viale G.B. Stucchi, 110 - 20900 Monza (MB), Italy

Выпускающий контроль качества:

Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, France

Route de Marsat, Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.Г. Самолюк

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2
ФГБУ НЦЭСМП

127320