МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кубицин®

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 350 мг и 500 мг

ФАРЕВА Мирабель, Франция

Изменение № 3

021221

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**
Взрослые	**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.	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	***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.	Рекомендуемая доза для взрослых составляет 4 мг/кг в/в (в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций) 1 раз в сутки в течение 7-14 дней или до исчезновения признаков инфекции.
Бактериемия, вызванная Staphylococcus aureus, включая правосторонний инфекционный эндокардит	***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.	Рекомендуемая доза для взрослых составляет 6 мг/кг в/в (в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций) 1 раз в сутки в течение 2-6 недель по усмотрению лечащего врача.
Дети (1-17 лет)	**Дети (1-17 лет)**
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями	***Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными грамположительными бактериями***

137333

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

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.	* 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.	***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	Рекомендуемый режим дозирования в зависимости от возраста детей с бактериемией, вызванной

Старая редакция

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 соответствии с оцененным риском развития осложнений индивидуально для каждого пациента.

Новая редакция

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 для инъекций) 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 соответствии с оцененным риском развития осложнений индивидуально для каждого пациента.

Старая редакция

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 пери-

Новая редакция

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 пери-

Старая редакция	Новая редакция
тонеальном 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. ***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	тонеальном 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. ***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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 для инъекций 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.

Старая редакция	Новая редакция
Взрослые	***Взрослые***
Приготовление раствора для в/в инъекции (с длительностью введения не менее 2-х минут)	*Приготовление раствора для в/в инъекции (с длительностью введения не менее 2-х минут)*
- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.	- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
- Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.	- 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.	- 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)	*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.	- Полученный раствор доводят до конечного объема (50 мл) с помощью 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.
- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.	- Замените иглу на новую иглу для в/в введения.
- Удалите из шприца воздух, крупные пузырьки и любой избыток раствора для получения необходимой дозы.	- 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.	- Восстановленный и разбавленный раствор следует вводить медленно в вену в течение периода не менее 30 минут.
Дети (1-17 лет)	***Дети (1-17 лет)***
Приготовление раствора для в/в инфузии (с длительностью введения не менее 30-ти или 60-ти минут)	*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	- 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

Старая редакция	Новая редакция
уровне 1,67 мл/мин в течение минимум 30 минут.	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.	- 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.**	- **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®	*Правила введения и хранения раствора препарата Кубицин®*
Раствор препарата следует вводить в вену сразу после его приготовления!	*Раствор препарата следует вводить в вену сразу после его приготовления!*
Введение раствора препарата Кубицин® в вену проводят в асептических условиях.	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 температуре 2-8°С.	*Химическая и физическая стабильность растворенного препарата во флаконе сохраняется до 12 часов при комнатной температуре (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 комнатной температуре (25°С) или в течение 48 часов при 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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 гиперчувствительно-	**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 *Clostridioides 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 гиперчувствитель-

Старая редакция	Новая редакция
сти, 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.	ности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, эозинофильные инфильтраты в легких, ощущения набухания слизистой оболочки ротоглотки.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - снижение аппетита, гипергликемия.	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто - снижение аппетита, гипергликемия.
Нарушения со стороны психики: часто - тревога, бессонница.	*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 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 органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - вертиго.
Нарушения со стороны сердца: нечасто - наджелудочковая тахикардия, экстрасистолия.	*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 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.	*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.	*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 печени и желчевыводящих путей:* редко - желтуха.
Нарушения со стороны кожи и подкожных	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - сыпь, зуд; нечасто - крапивница; частота неизвестна - острый генерализованный экзантематозный пустулез, везикуло-буллезная

Старая редакция	Новая редакция
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 полу-	сыпь с или без поражения слизистой оболочки (синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)), лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). *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 при введении препарата (в т.ч. такие симптомы, как тахикардия, хрипы, лихорадка, покраснение кожных покровов, озноб, головокружение, обморок, металлический привкус во рту), повышение температуры тела, астения; нечасто - усталость, 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.

Старая редакция	Новая редакция
чена 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.*	* - 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.*
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Поскольку препарат не оказывает индуцирующего или ингибирующего влияния на систему цитохрома P450 (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)	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ** Поскольку препарат не оказывает индуцирующего или ингибирующего влияния на систему цитохрома P450 (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)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 каки-	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. 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 каки-

Старая редакция	Новая редакция
ми-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.	ми-либо препаратами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (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 необхо-	**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 *Clostridioides difficile*. В случае развития диареи, вызванной *Clostridioides difficile*, на фоне применения препарата, лечение следует прекратить и при необ-

Старая редакция	Новая редакция
димости назначить соответствующую терапию. В таких случаях следует избегать применения препаратов, угнетающих перистальтику кишечника.	ходимости 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.	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.	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	**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.	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	- Следует информировать пациентов, получающих лечение препаратом Кубицин®, о необходимости немедленно сообщать врачу о развитии

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получающих терапию другими препаратами, способными вызывать миопатию, за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает возможный риск.	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).	**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.	**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.

Старая редакция	Новая редакция
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. **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 результатами адекватных и строго	**Тяжелые кожные побочные реакции** При применении даптомицина были зарегистрированы тяжелые кожные побочные реакции, включая лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) и везикуло-буллезную сыпь с или без поражения слизистой оболочки (синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)), которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел «Побочное действие»). При назначении препарата пациента необходимо проинформировать о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций, и необходимо тщательно наблюдать за пациентами. При появлении признаков и симптомов, указывающих на данные реакции, применение препарата Кубицин® следует немедленно отменить и рассмотреть возможность альтернативного лечения. Если при применении даптомицина у пациента развились тяжелые кожные побочные реакции, никогда нельзя возобновлять применение даптомицина у этого пациента. **Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)** В ходе пострегистрационного применения даптомицина был зарегистрирован ТИН. Пациенты, у которых на фоне применения препарата Кубицин® была впервые диагностирована, либо усугубилась ранее существовавшая почечная недостаточность, должны быть тщательным образом обследованы. При подозрении на 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.*	**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 результатами 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.*

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

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3

137333