

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КУБІЦИН (CUBICIN®)

Склад:

діюча речовина: daptomicyn;

1 флакон містить 350 мг або 500 мг даптоміцину;

допоміжна речовина: натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X09.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування бактеріємії, спричиненої *Staphylococcus aureus*, включаючи правосторонні інфекційні ендокардити.

- Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин.

Кубіцин активний тільки проти грампозитивних бактерій. При лікуванні захворювань, спричинених змішаними інфекціями, Кубіцин слід призначати у складі комбінованої терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до даптоміцину або до допоміжних речовин. Дитячий вік до 18 років.

Не застосовується для лікування пневмонії.

Спосіб застосування та дози.

Кубіцин вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом більше 30 хв.

Бактеріємія, спричинена Staphylococcus aureus, включаючи правосторонні ендокардити. Рекомендована доза для дорослих становить 6 мг/кг 1 раз на добу протягом 2 - 6 тижнів, залежно від діагнозу та особливостей перебігу захворювання.

Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин. Рекомендована доза для дорослих становить 4 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом 7 - 14 днів.

Пацієнти з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв). Пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв не потребується коригування дози препарату Кубіцин. Необхідно ретельно контролювати реакцію на лікування та ниркову функцію у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв). Інтервали між окремими дозами мають бути збільшені до 48 годин у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Клінічну відповідь на лікування та стан ниркової функції слід ретельно контролювати у таких пацієнтів. Таке ж саме коригування дози рекомендоване для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі.

Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю. Пацієнтам літнього віку з тяжкою нирковою недостатністю застосовувати Кубіцин не рекомендується.

Печінкова недостатність. Пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня не потребується коригування дози препарату Кубіцин. Немає даних для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю).

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку приймають ліки у рекомендованих дозах.

Побічні реакції.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції, інфекції сечостатевої системи.

Порушення крові та лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, тромбоцитоз.

Порушення метаболізму та харчування: зниження апетиту, гіперглікемія.

Психічні порушення: тривога, безсоння.

Порушення з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парестезія, порушення смаку.

Порушення слуху та лабіринту: вертиго.

Порушення з боку серця: суправентрикулярна аритмія.

Васкулярні порушення: припливи, артеріальна гіпертензія, гіпотензія.

Шлунково-кишкові порушення: біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

Гепатобіліарні порушення: жовтяниця.

Порушення шкіри та підшкірних тканин: висип, свербіж, кропив'янка.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин: артралгія, м'язовий біль, м'язова слабкість.

Порушення з боку нирок та сечової системи: ниркова недостатність.

Порушення з боку репродуктивної системи: вагініти.

Загальні порушення та стан місця введення: стомлюваність, гіпертермія, озноб, слабкість, реакції у місці введення.

Лабораторні аналізи: порушення електролітного балансу, збільшення креатинфосфокінази, збільшення креатиніну, порушення показників печінкових тестів (збільшення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та лужної фосфатази), збільшення рівня молочної дегідрогенази.

Порушення з боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, анафілаксія, легенева еозинофілія.

Порушення у скелетних м'язах, сполучній тканині та кістках: рабдоміоліз.

Передозування.

Симптоми передозування не описані. У випадку підозри щодо передозування проводять відповідну симптоматичну терапію. Даптоміцин повільно виводиться з організму шляхом гемодіалізу (приблизно 15 % дози, що застосовується, виводиться понад 4 години) або шляхом перитонеального діалізу (приблизно 11 % дози, що застосовується, виводиться понад 48 годин).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності Кубіцин слід застосовувати лише у випадках, коли очікувана користь для матері переважає потенційну небезпеку для плода.

Немає даних про проникнення даптоміцину в грудне молоко. Жінкам, які годують груддю, необхідно на час застосування препарату припинити годування груддю.

Діти.

Дослідження у дітей віком до 18 років не проводилося. Тому Кубіцин не рекомендується застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії.

Особливості застосування.

Загальні.

Застосування антибіотиків може зумовити розвиток резистентних до препарату мікроорганізмів. Якщо суперінфекція виникає протягом терапії, необхідно вжити відповідних заходів.

Доповідалося про асоційовані з застосуванням антибіотиків коліти та псевдомембранозні коліти від помірного до тяжкого ступеня тяжкості практично для всіх антибактеріальних засобів. Це важливо для пацієнтів, у яких на даний момент є або можлива діарея.

Пацієнти з глибоко локалізованою інфекцією якнайшвидше мають отримувати необхідну хірургічну допомогу (наприклад, хірургічна обробка рани, видалення протезів, хірургічна заміна клапана).

Клінічне вивчення показало, що Кубіцин не є ефективним у лікуванні пневмоній у зв'язку зі зв'язуванням сурфактантом та наступною інактивацією.

Креатинфосфокіназа та міопатія.

Є повідомлення про збільшення у плазмі рівнів креатинфосфокінази (КФК), що асоціюється з м'язовими болями, слабкістю та/або гострим некрозом скелетних м'язів у процесі лікування Кубіцином.

Рекомендовано, щоб:

рівень плазмової КФК вимірювався по базовій лінії і через регулярні інтервали (принаймні один раз на тиждень) у процесі лікування у всіх пацієнтів. У пацієнтів із нез'ясованими підвищеннями КФК або з нез'ясованим м'язовим болем, болючістю, слабкістю рівень КФК необхідно контролювати частіше, ніж один раз на тиждень.

КФК необхідно контролювати частіше, ніж один раз на тиждень у пацієнтів з високим ризиком розвитку міопатії. До цієї групи пацієнтів включають пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнтів, які застосовують інше лікування у зв'язку з міопатією (напр., інгібітори ГМГ-КоА-редуктази).

За пацієнтами треба регулярно спостерігати в процесі терапії на наявність ознак або симптомів міопатії.

Прийом Кубіцину необхідно припинити пацієнтам із нез'ясованими м'язовими симптомами при зростанні рівня КФК вище, ніж 1000 Од/л (приблизно в 5 разів вище за норму) або пацієнтам без вказаних симптомів, у яких відзначали зростання рівнів КФК вище, ніж 2000 Од/л (≥ 10 вищого ліміту норми).

Нейропатія.

Треба ретельно контролювати пацієнтів протягом лікування на наявність ознак або симптомів нейропатії.

Ниркова недостатність.

Стан пацієнтів з нирковою недостатністю як з дисфункцією, так і з підвищенням рівнів КФК, треба контролювати частіше.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спеціальні рекомендації відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Даптоміцин не впливає на метаболізм, опосередкований цитохромом P₄₅₀ (CYP450).

Дані щодо спільного застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази та Кубіцину обмежені; отже, пацієнтам, які застосовують Кубіцин, необхідно тимчасово припинити використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Вивчали лікарські взаємодії Кубіцину з азтреонамом, тобраміцином, варфарином, симвастатином та пробенецидом. Кубіцин не впливає на біодоступність азтреонаму, варфарину та пробенециду. Клінічно значуща взаємодія між Кубіцином та тобраміцином невідома. Необхідно з обережністю застосовувати Кубіцин у поєднанні з тобраміцином. Клінічні дані щодо спільного застосування Кубіцину з симвастатином (інгібітором ГМГ-КоА-редуктази) обмежені, тому пацієнтам, які застосовують Кубіцин, необхідно тимчасово припинити застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Даптоміцин є антибактеріальним препаратом нового класу антибіотиків – циклічних ліпопептидів.

Даптоміцин – це натуральний продукт, який застосовують для лікування інфекцій, спричинених грамположитивними бактеріями. Даптоміцин зберігає активність проти антибіотикорезистентних грамполозитивних бактерій, включаючи культури, стійкі до метициліну, ванкоміцину та лінезоліду.

Механізм дії.

Механізм дії даптоміцину відмінний від будь-яких інших антибіотиків. Даптоміцин зв'язується з клітинними мембранами бактерій та спричиняє швидку деполаризацію мембранного потенціалу клітин як у фазі росту, так і в стаціонарній фазі. Ця втрата мембранного потенціалу спричиняє інгібіцію

протеїну, ДНК та синтезу РНК, внаслідок чого відбувається загибель бактеріальної клітини з її незначним лізісом.

Фармакокінетика.

Загальні характеристики.

Фармакокінетика даптоміцину зазвичай лінійна та дозозалежна в діапазоні доз від 4 до 12 мг/кг, що вводяться один раз на день протягом 14 діб. Стійка терапевтична концентрація досягається на третій день.

Розподіл.

Стійкий об'єм розподілу даптоміцину становить приблизно 0,1 л/кг у здорових дорослих добровольців з розподілом в основному у міжклітинному просторі. Даптоміцин переважно розподіляється у високоваскуляризованих тканинах та незначною мірою проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри при однократній та багаторазових дозах.

Даптоміцин зворотно зв'язується з білками плазми (в середньому 90 - 93 %, незалежно від концентрації) у здорових добровольців. Цей показник незначно знижується (83,5 - 87,6) у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв або на діалізі).

Біотрансформація. Дослідження *in vitro* продемонструвало, що печінковий мікосомальний метаболізм даптоміцину у пацієнтів відсутній або обмежений, а залучення CYP450 до метаболізму даптоміцину мінімальне. Вивчення *in vitro* визначило, що даптоміцин не впливає на активність клінічно значимих ізоформ CYP людини (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Не спостерігалось метаболітів у плазмі у пацієнтів, які отримували дозу даптоміцину 6 мг/кг, що є підтвердженням того, що метаболізм незначний та несистемний.

Виведення. Даптоміцин виводиться переважно нирками. Плазмовий кліренс даптоміцину становить приблизно від 7 до 9 мл/год/кг, а нирковий кліренс – від 4 до 7 мл/год/кг.

При використанні радіоактивної мітки 78 % застосованої дози виділялося с сечею, при цьому приблизно 52 % діючої речовини виділялося в незмінному стані. Приблизно 5 % застосованої дози виводилося з калом.

Спеціальні групи пацієнтів.

Люди літнього віку. Для цієї категорії пацієнтів немає потреби в корегуванні дози. Необхідно оцінювати ниркову функцію та відповідно знижувати дозу, якщо має місце тяжка ниркова недостатність.

Діти та підлітки віком до 18 років. Фармакокінетика даптоміцину у дітей та підлітків віком до 18 років не вивчалася.

Пацієнти з надлишковою вагою. У порівнянні з пацієнтами, які не страждають на ожиріння, системна експозиція даптоміцину збільшувалася на 28 % у пацієнтів із середньою надмірною вагою (індекс маси тіла 25 - 40 кг/м²) та на 42 % у пацієнтів з екстремальною надмірною вагою (індекс маси тіла більше 40 кг/м²). Проте коригування дози з урахуванням надмірної маси пацієнта не потрібне.

Стать. Ніяких істотних відмінностей у фармакокінетиці даптоміцину залежно від статі пацієнта не спостерігалось.

Ниркова недостатність. При режимі дозування – 4 мг/кг або 6 мг/кг даптоміцину для пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності кліренс даптоміцину знижувався, а системна експозиція (AUC – площа під фармакокінетичною кривою) зростала. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та в термінальній стадії захворювання AUC та період напіввиведення зростали у 2-3 рази порівняно зі здоровими суб'єктами.

Печінкова недостатність. Фармакокінетика даптоміцину при застосуванні разової дози 4 мг/кг не відрізняється у пацієнтів з помірною та середньою печінковою недостатністю (клас В за шкалою цирозів Чайлд-П'ю). Фармакокінетика даптоміцину у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою цирозів Чайлд-П'ю) не оцінювалася.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від блідо-жовтого до світло-

Несумісність.

Кубіцин несумісний з розчинниками, що містять глюкозу.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2 - 8 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Концентрат для приготування розчину для інфузій у флаконах та розведений розчин в інфузійних пакетах стабільні протягом 12 годин при температурі 25 °С або 48 годин при температурі 2 - 8 °С.

Загальний час зберігання (відновлений розчин у флаконах та розведений розчин в інфузійних пакетах) при температурі 25 °С не має перевищувати 12 годин (або 24 години при 2 - 8 °С).

Упаковка.

По 350 мг або 500 мг порошку ліофілізованого даптоміцину у скляних прозорих флаконах, закупорених гумовими кришками, обтиснутих алюмінієвими ковпачками з пластиковою захисною кришкою жовтого кольору – для дозування 350 мг та синього кольору – для дозування 500 мг; по 1 флакону у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Каталент Фарма Солюшинз ЛЛС., США.

Хоспіра Інк., США (лише для дозування 500 мг).

Каталент ЮК Пекеджинг Лімітед, Великобританія.

Місцезнаходження:

Хоспіра Інк.: 1776 Н. Центенніал Драйв МакФерсон, Канзас 67460, США.

Каталент Фарма Солюшинз ЛЛС.: 4272 Баллун Парк Рд. НЕ Альбукверк, Нью Мехіко 87109, США.

Каталент ЮК Пекеджинг Лімітед:

Вінгейтс Індастріал Парк, Ланкастер Уей, Вестоутон, Болтон BL5 3XX, Великобританія.

Седж Клоуз, Грейт Оуклі, Корбі NN15 8NS, Великобританія.