Кубицин



Код АТХ:

- J01XX09

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Даптомицин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

	1 фл.
даптомицин	350 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксида раствор 3Н.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 10 мл (1) с отщелкивающейся крышкой желтого цвета - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

	1 фл.
даптомицин	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксида раствор 3Н.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 10 мл (1) с отщелкивающейся крышкой синего цвета - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антибиотик. Даптомицин является циклическим липопептидом природного происхождения, активным только в отношении грамположительных бактерий.

Даптомицин в присутствии ионов кальция связывается с клеточной мембраной (как в фазе роста бактериальной клетки, так и в состоянии покоя), вызывает ее деполяризацию, что приводит к стремительному ингибированию синтеза белка, ДНК и РНК и гибели клетки с незначительным лизисом.

In vitro даптомицин быстро проявляет бактерицидную активность (зависимую от концентрации) в отношении чувствительных грамположительных микроорганизмов. In vivo при однократном применении (в дозе эквивалентной 4 мг/кг и 6 мг/кг 1 раз/сут у человека) соотношение AUC/МИК и C_{max}/МИК коррелировали с эффективностью и прогнозируемым бактерицидным действием.

В группу высокочувствительных микроорганизмов, для которых МИК (согласно Европейскому комитету по определению чувствительности к антибиотикам, EUCAST) даптомицина составляет ≤ 1 мг/л входят: Staphylococcus aureus*, Staphylococcus haemolyticus, коагулаза-негативные стафилококки, Streptococcus agalactiae*, Streptococcus dysgalactiae subsp equisimilis*, Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы G, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp.

*отмечены виды, активность препарата в отношении которых, продемонстрированная в клинических исследованиях, рассматривалась как удовлетворительная.

В группу резистентных микроорганизмов, для которых МИК (согласно EUCAST) даптомицина составляет > 1 мг/л, входят природно-устойчивые грамотрицательные микроорганизмы.

Даптомицин эффективен у больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (раневые инфекции, подкожные абсцессы), с бактериемией, вызванной Staphylococcus aureus, в т.ч. метициллинорезистентными штаммами (инфекционные эндокардиты, включая ранние послеоперационные эндокардиты).

Фармакокинетика

При применении препарата в дозах 4-12 мг/кг 1 раз/сут путем в/в инфузии длительностью 30 мин в течение 14 дней фармакокинетика даптомицина в основном имеет линейный характер и не зависит от времени; равновесная концентрация достигается через 3 дня.

В экспериментальных исследованиях даптомицин практически не всасывается в кровь при пероральном применении.

Распределение

У здоровых добровольцев V_d даптомицина в равновесном состоянии составляет около 0.1 л/кг, что соответствует распределению препарата прежде всего во внеклеточном пространстве. В экспериментальных исследованиях при однократном или повторном применении даптомицин преимущественно распределяется в хорошо васкуляризованных тканях и в меньшей степени проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Даптомицин обратимо связывается с белками плазмы человека независимо от концентрации. У здоровых добровольцев связь с белками составляет приблизительно 90%, в т.ч. при нарушении функции почек.

Метаболизм

В исследованиях in vitro даптомицин не метаболизируется или незначительно метаболизируется путем микросомального окисления с участием системы ферментов цитохрома P450 (CYP450).

При назначении препарата людям в дозе 6 мг/кг (по данным анализа плазмы), а также при применении меченного радиоактивным изотопом даптомицина, образования его метаболитов не выявлено, что предполагает отсутствие системного метаболизма. Из 4-х неактивных метаболитов, обнаруженных в моче, два продукта метаболизма окислительной фазы I присутствовали в низких концентрациях.

Выведение

Препарат выводится преимущественно путем экскреции почками. Одновременный прием пробенецида не влияет на фармакокинетику даптомицина, что предполагает отсутствие активной канальцевой секреции даптомицина в почках.

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 с мочой и 5% - с калом. Около 50% от дозы препарата выводится в неизмененном виде с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Коррекции дозы препарата у лиц старше 65 лет не требуется.

Фармакокинетика даптомицина у детей и подростков (младше 18 лет) не изучалась.

У больных с умеренным (ИМТ 25-40 кг/м^2) и выраженным (ИМТ > 40 кг/м^2) ожирением отмечается повышение AUC на 28% и 42% соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Однако коррекции дозы препарата у больных с избыточной массой тела не требуется.

Пол пациентов не оказывает влияния на фармакокинетику даптомицина.

При применении даптомицина в дозе 4 мг/кг в/в в течение 30 мин у больных с различной степенью нарушений функции почек (оценка по КК) отмечается снижение клиренса и повышение AUC даптомицина.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и почечной недостаточностью, AUC и $T_{1/2}$ даптомицина повышаются примерно в 2-3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

Поскольку у пациентов с легким и умеренными нарушениями функции печени (< 8 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика даптомицина по сравнению со здоровыми добровольцами не изменяется, коррекции дозы препарата у данной категории больных не требуется.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика даптомицина не изучалась.

Показания к применению:

— осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых;

— бактериемия, вызванная Staphylococcus aureus, включая установленный или предполагаемый инфекционный эндокардит у взрослых.

Относится к болезням:

- Инфекции
- Эндокардит

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к даптомицину или вспомогательным веществам.

С *осторожностью* назначают Кубицин пациентам с нарушениями функции почек (КК <80 мл/мин), ожирением, тяжелыми нарушениями функции печени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), больным старше 65 лет.

Больным с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) препарат следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии превышает возможный риск.

Способ применения и дозы:

Кубицин вводится путем в/в инфузии в течение, как минимум, 30 мин.

При *осложненных инфекциях кожи и мягких тканей* рекомендуемая доза для взрослых – 4 мг/кг 1 раз/сут в течение 7-14 дней или до исчезновения инфекции. При развитии *бактериемии, вызванной Staphylococcus aureus*, назначают 6 мг/кг препарата 1 раз/сут.

При *бактериемии, вызванной Staphylococcus aureus, включая установленный или предполагаемый инфекционный эндокардит*, рекомендуемая доза для взрослых – 6 мг/кг 1 раз/сут в течение 2-6 недель по усмотрению лечащего врача.

У **пациентов с КК ≥30 мл/мин** коррекции дозы препарата не требуется. У **пациентов с КК <30 мл/мин или больных, получающих гемодиализ или непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ**, интервал между введением Кубицина должен быть увеличен до 48 ч (данная коррекция интервала дозирования, не была изучена в клинических исследованиях и основана на данных фармакокинетического моделирования). **Пациентам с терминальной стадией заболевания почек** Кубицин следует вводить в этот же день после проведения гемодиализа.

У **пациентов с легким и умеренными нарушениями функции печени (<8 баллов по шкале Чайлд-Пью**) коррекции дозы препарата не требуется.

Поскольку у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** эффективность и безопасность применения даптомицина не изучалась, следует соблюдать осторожность при назначении Кубицина у данной категории больных.

Больным старше 65 лет при отсутствии тяжелых нарушений функции почек препарат назначают с осторожностью в дозе 4 или 6 мг/кг 1 раз/сут. Поскольку опыт применения Кубицина у пациентов старше 65 лет ограничен, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории больных.

Поскольку эффективность и безопасность Кубицина у **детей и подростков (младше 18 лет)** не установлена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных.

Правила приготовления и введения раствора Кубицина

1. Для получения раствора для в/в введения с концентрацией даптомицина 50 мг/мл:

— 350 мг лиофилизата растворяют в 7.0 мл 0.9% раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций;

— 500 мг лиофилизата растворяют в 10.0 мл 0.9% раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций.

Приготовление раствора Кубицина проводят в асептических условиях.

Необходимо удалить полипропиленовый "flip of" колпачок для обнаружения центральной части резиновой пробки. 7 или 10 мл 0.9% раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций вводят во флакон через центр резиновой пробки, направляя иглу к стенке флакона. Флакон необходимо осторожно вращать для обеспечения полного растворения препарата, после чего оставить его на 10 мин. Затем флакон осторожно встряхивают в течение 5 мин до получения необходимого прозрачного восстановленного раствора. Во избежание вспенивания препарата флакон нельзя встряхивать интенсивно. Полное растворение лиофилизата обычно происходит в течение 15 мин.

До введения Кубицина следует визуально проконтролировать качество растворения препарата и цвет раствора. Раствор Кубицина должен быть от бледно-желтого до светло-коричневого цвета. При изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц препарат использовать нельзя.

Химическая и физическая стабильность растворенного препарата во флаконе сохраняется в течение 4 ч при температуре до 30°C; 12 ч при температуре до 25°C; до 48 ч - при температуре 2-8°C.

2. Полученный раствор Кубицина разводят 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно течение 30 мин.

Химическая и физическая стабильность разведенного раствора в инфузионных мешках сохраняется в течение 12 ч при температуре до 25°C или 24 ч при температуре до 25°C.

С микробиологической точки зрения разведенный раствор препарата для в/в введения следует использовать сразу после приготовления. Если приготовленный инфузионный раствор не использован немедленно, время хранения не должно превышать 24 ч при температуре 2-8°C.

Суммарный срок хранения раствора даптомицина во флаконе и разведенного раствора препарата в инфузионном мешке не должен превышать 12 ч при температуре 25°C или 24 ч - при температуре 2-8°C.

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

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

Нельзя смешивать Кубицин с глюкозосодержащими растворами.

Побочное действие:

В клинических исследованиях лечение Кубицином (в течение 7-14 дней) получали более 1500 человек.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль, тошнота, рвота, диарея, грибковые инфекции, сыпь, реакции в месте введения, повышение активности КФК и печеночных ферментов: АЛТ, АСТ и ЩФ.

В ходе клинических исследований отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: часто (≥ 1/100, < 1/10); иногда (≥ 1/1 000, < 1/100); редко (≥ 1/10 000, < 1/1 000), очень редко ≤ 1/10 000), в т.ч. отдельные сообщения. В каждой группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Инфекционные заболевания: часто - грибковые инфекции; иногда - инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: иногда - тромбоцитоз, анемия, эозинофилия.

Нарушения метаболизма и питания: иногда - анорексия, гипергликемия.

Психические нарушения: иногда - тревога, бессонница.

Со стороны нервной системы и органов чувств: часто - головная боль; иногда - головокружение, парестезии, нарушение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда - суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия, приливы, повышение или снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, диарея; иногда - запор, боль в животе, диспепсия,

глоссит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: иногда - желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь; иногда - зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда - миозит, мышечная слабость, миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыводящей системы: иногда - нарушения функции почек.

Со стороны репродуктивной системы: иногда - вагинит.

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения препарата: часто - реакции в месте введения препарата; иногда - лихорадка, слабость, повышенная утомляемость, боль, кашель.

Изменение лабораторных показателей: часто - нарушения лабораторных показателей функции печени (повышение активности АСТ, АЛТ и ЩФ), повышение активности КФК; иногда - нарушение электролитного баланса, повышение в плазме крови уровня креатинина, повышение уровня миоглобина, повышение активности ЛДГ.

При применении Кубицина в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления.

Со стороны иммунной системы: очень редко - гиперчувствительность (отдельные спонтанные сообщения), включая эозинофильные инфильтраты в легких, везикуло-буллезную сыпь на коже и слизистых оболочках, ощущением отечности в области ротоглотки; анафилаксия; постинфузионные реакции (тахикардия, свистящее дыхание, лихорадка, озноб, системная гиперемия, головокружение, обморок, металлический привкус во рту), ангионевротический отек, сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - рабдомиолиз. Приблизительно в 50% случаев рабдомиолиз отмечался у пациентов с ранее существовавшей почечной недостаточностью или при одновременном применении Кубицина с лекарственными препаратами, вызывающими рабдомиолиз.

Изменение лабораторных показателей: в некоторых случаях - миопатия, проявляющаяся мышечными симптомами и повышением активности КФК, сопровождалась повышением уровня трансаминаз. Повышение активности трансаминаз вероятно было связано с влиянием препарата на скелетную мускулатуру. В большинстве случаев отмечалось повышение активности трансаминаз 1-3 степени, исчезающее после прекращении терапии Кубицином.

Передозировка:

Лечение: 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).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение Кубицина у беременных не изучалось.

В *экспериментальных исследованиях* даптомицин не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, эмбрион, плод, роды и постнатальное развитие.

Назначать препарат при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли даптомицин с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата в период лактации кормление ребенка грудью требуется прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Даптомицин не метаболизируется или незначительно метаболизируется с участием системы изоферментов цитохрома Р450 (CYP450).

Поскольку в исследованиях in vitro препарат не оказывает клинически значимого индуцирующего или ингибирующего влияния на систему изоферментов CYP (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4), развитие CYP-зависимого взаимодействия у человека маловероятно.

Опыт одновременного применения даптомицина с препаратами, применение которых может сопровождаться миопатией, ограничен. Однако отмечено несколько случаев повышения активности КФК и развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих Кубицин вместе с препаратами, вызывающими миопатию. Назначать Кубицин вместе с

лекарственными средствами, вызывающими миопатию, следует только в тех случаях, когда польза от терапии превышает возможный риск.

При применении Кубицина вместе с препаратами, вызывающими миопатию, необходимо контролировать активность КФК чаще 1 раза в неделю и обеспечить наблюдение за больными с целью своевременного выявления любых симптомов, указывающих на развитие миопатии.

Поскольку выведение даптомицина происходит главным образом путем почечной фильтрации, его плазменная концентрация может возрастать при одновременном применении с лекарственными препаратами, снижающими почечную фильтрацию (в т.ч. НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2). Кроме того, при применении даптомицина с указанными препаратами возможно развитие фармакодинамического взаимодействия вследствие кумулятивного эффекта на почечную функцию.

Необходимо с осторожностью применять Кубицин вместе с потенциально нефротоксичными препаратами, обеспечив дополнительный регулярный контроль функции почек у всех больных (независимо от исходного состояния почечной функции).

В клинической практике отмечались случаи взаимодействия даптомицина со специфическим реагентом, используемым при определении протромбинового времени/Международного Нормализованного отношения (ПВ/МНО). Это взаимодействие приводило к выраженному удлинению ПВ и повышению МНО. При выявлении отклонения ПВ/МНО у пациентов, получающих лечение Кубицином, следует учитывать возможность взаимодействия даптомицина in vitro с лабораторным реактивом. Вероятность ошибки в определении ПВ или МНО можно свести минимуму, если произвести забор крови при максимально низкой концентрации даптомицина в плазме крови.

При необходимости препарат можно применять (вводить в/в) одновременно вместе с азтреонамом, цефтазидимом, цефтриаксоном, гентамицином, флуконазолом, левофлоксацином, допамином, гепарином и лидокаином.

Фармацевтическая несовместимость

Нельзя смешивать Кубицин с глюкозосодержащими растворами, а также с другими средствами, за исключением вышеназванных.

Особые указания и меры предосторожности:

При подозрении на развитие смешанной инфекции (включая грамотрицательные и/или анаэробные микроорганизмы) Кубицин необходимо сочетать с соответствующими антибиотиками. Ограниченный опыт применения даптомицина при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium, не позволяет сделать выводы о клинической эффективности Кубицина.

Опыта применения препарата у больных после протезирования клапанов нет.

По данным клинических исследований Кубицин неэффективен у больных с пневмонией, при бактериемии у пациентов с тяжелым левосторонним эндокардитом, вызванным Staphylococcus aureus.

Неэффективность терапии вследствие персистирования или рецидива инфекции, вызванной Staphylococcus aureus, наблюдалась у 19/20 (15.8%) больных, получавших Кубицин, 9/53 (16.7%) - ванкомицин и 2/62 (3.2%) - полусинтетические пенициллины. У этих пациентов, включая 6 человек, получавших Кубицин, и 1 больного из группы ванкомицина, отмечалось повышение МИК во время или после терапии. Большинство больных с персистированием или рецидивом инфекционного процесса имели глубоко локализованные инфекции и не получали хирургического лечения.

При глубоко локализованных инфекциях для достижения клинического эффекта следует незамедлительно проводить соответствующее хирургическое вмешательство (в т.ч. санация раны, удаление протезов, протезирование клапанов).

Поскольку при применении почти всех антибактериальных препаратов отмечалось развитие антибиотик-ассоциированных колитов и псевдомембранозного колита от умеренной до тяжелой степени (угрожающие жизни состояния), следует учитывать возможность развития данных нежелательных явлений и при применении Кубицина и контролировать состояние пациентов с диареей во время лечения или вскоре после его окончания.

Механизм развития резистентности

Механизм развития резистентности к даптомицину не установлен.

Снижение чувствительности к даптомицину, также как и к другим антибактериальным препаратам, наблюдалось при применении у пациентов с тяжелыми, трудно поддающимися лечению инфекциями и/или в течение длительного периода времени. В клиническом исследовании при применении Кубицина у 6 человек с эндокардитом и бактериемией наблюдалось снижение чувствительности к даптомицину, возможно являвшееся причиной неэффективности антибиотикотерапии. В клинической практике также отмечались отдельные случаи снижения чувствительности к даптомицину.

Поскольку данные о структуре антибиотикорезистентности различаются в зависимости от географического района и меняются с течением времени, рекомендуется учитывать локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

При возникновении сомнений в эффективности препарата, по крайней мере, в отношении некоторых типов возбудителей (с учетом локальной антибиотикорезистентности), рекомендуется проконсультироваться с квалифицированным специалистом. При развитии антибиотикорезистентности (суперинфекции) к даптомицину необходимо принять соответствующие меры.

КФК и миопатия

Поскольку в ходе клинических исследований у больных, получавших Кубицин, повышение активности КФК (≥ 5 раз превышающее ВГН) без развития мышечных симптомов отмечалось чаще, чем при применении препарата сравнения (1.9% и 0.5% соответственно), необходимо соблюдать следующие рекомендации:

— активность КФК плазмы крови определяют до начала терапии и во время лечения Кубицином с регулярными интервалами (≥1 раз в неделю) у всех пациентов;

— поскольку при применении препарата у пациентов с высоким уровнем КФК (≥5 × ВГН) возможно дальнейшее повышение активности фермента, у данной категории больных необходимо обеспечить контроль уровня КФК чаще 1 раза в неделю;

— определение уровня КФК чаще, чем 1 раз в неделю следует проводить у пациентов с повышенным риском развития миопатии: тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин), одновременное применение Кубицина с лекарственными препаратами, вызывающими миопатию (в т.ч. статины, фибраты и циклоспорин);

— назначать Кубицин вместе с лекарственными средствами, вызывающими миопатию, следует только в тех случаях, когда польза от терапии превышает возможный риск;

— при применении Кубицина необходимо обеспечить наблюдение за больными для своевременного выявления симптомов, указывающих на возможное развитие миопатии;

— при развитии болей в мышцах, болезненности при надавливании, мышечной слабости или судорог на фоне терапии Кубицином определение активности КФК проводят каждые 2 дня. У больных с мышечными симптомами неизвестной этиологии и повышением активности КФК ≥ 5 × ВГН лечение препаратом следует прекратить.

Периферическая невропатия

В случае развития симптомов периферической невропатии следует обследовать больных и рассмотреть вопрос о прекращении лечения Кубицином.

Почечная недостаточность

При введении Кубицина отмечались отдельные случаи развития почечной недостаточности, однако связь данного нежелательного явления с препаратом не установлена.

У больных с тяжелой почечной недостаточностью возможно возрастание концентрации даптомицина в плазме крови, приводящее к увеличению риска развития миопатии.

В клинических исследованиях нарушения почечной функции чаще наблюдались у пациентов, получавших препарат сравнения, чем Кубицин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. Однако, учитывая профиль безопасности Кубицина, отрицательное влияние на способность выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, маловероятно.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* назначают Кубицин пациентам с нарушениями функции почек (КК <80 мл/мин).

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* назначают Кубицин пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (>9 баллов по шкале Child-Pough).

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью назначают Кубицин больным старше 65 лет.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность применения Кубицина у детей и подростков младше 18 лет не изучались.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C.

Препарат не следует применять по истечении срока годности.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kubicin