

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daptomicina Hikma 500 mg polvere per soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene daptomicina 500 mg.

Dopo la ricostituzione con 10 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) 1 ml contiene 50 mg di daptomicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/per infusione

Liofilizzato o polvere di colore da giallo pallido a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daptomicina Hikma è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Pazienti adulti e pediatrici (da 1 a 17 anni) con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI).
- Pazienti adulti con endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus*. Si raccomanda che la decisione di utilizzare daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e basata sul parere di un esperto. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.
- Pazienti adulti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (SAB) quando è associata a RIE o a cSSTI.

La daptomicina è attiva solo contro i batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1). Nelle infezioni miste, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di alcuni tipi di batteri anaerobi, Daptomicina Hikma deve essere somministrato in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati.

Vanno prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli studi clinici sui pazienti sono stati condotti somministrando daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti. Non c'è esperienza clinica nei pazienti per la somministrazione di daptomicina mediante iniezione della durata di 2 minuti. Questo modo di somministrazione è stato studiato solo nei volontari sani. Tuttavia, se paragonato alle stesse dosi somministrate per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, non ci sono state differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nel profilo di sicurezza della daptomicina (vedere anche i paragrafi 4.8 e 5.2).

Posologia

Adulti

- cSSTI senza concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: Daptomicina Hikma 4 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore per 7-14 giorni o fino alla risoluzione dell'infezione (vedere paragrafo 5.1).
- cSSTI con concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: Daptomicina Hikma 6 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore. Per l'aggiustamento della dose in pazienti con danno renale vedere di seguito. Può essere necessario prolungare la durata della terapia per più di 14 giorni in funzione del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente.
- Nota o sospetta endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*. Daptomicina Hikma 6 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore. Per l'aggiustamento della dose in pazienti con danno renale vedere di seguito. La durata della terapia deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Daptomicina Hikma viene somministrato per via endovenosa in soluzione di sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 6.6). La frequenza di somministrazione di Daptomicina Hikma non deve essere superiore ad una volta al giorno.

Danno renale

La daptomicina viene eliminata principalmente per via renale.

Alla luce della limitata esperienza clinica (vedere la tabella e le sottostanti annotazioni) daptomicina deve essere utilizzato in pazienti con qualsiasi grado di danno renale (CrCl < 80 ml/min) solo quando si considera che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale. La risposta al trattamento, la funzione renale e i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) devono essere attentamente monitorati in tutti i pazienti con qualsiasi grado di danno renale (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

Aggiustamenti della dose in pazienti con danno renale sulla base dell'indicazione e della clearance della creatinina

Indicazione d'uso	Clearance della creatinina	Raccomandazione posologica	Commenti
cSSTI senza batteriemia da <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg una volta al giorno	Vedere paragrafo 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg ogni 48 ore	(1, 2)
RIE o cSSTI associata a batteriemia da <i>S. aureus</i>	≥ 30 ml/min	6 mg/kg una volta al giorno	Vedere paragrafo 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg ogni 48 ore	(1, 2)

(1) La sicurezza e l'efficacia dell'aggiustamento dell'intervallo di dose non sono state valutate in sperimentazioni cliniche controllate e la raccomandazione deriva da studi e dai risultati di modelli farmacocinetici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

(2) Gli stessi aggiustamenti posologici derivanti dai dati di farmacocinetica nei volontari e dai modelli farmacocinetici, sono raccomandati per pazienti in emodialisi (HD) o in dialisi

peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Quando possibile, Daptomicina Hikma deve essere somministrato alla fine della dialisi nel giorno della dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando Daptomicina Hikma viene somministrato ai pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Classe B di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2). Dal momento che non sono disponibili i dati per i pazienti con compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh), è richiesta cautela nella somministrazione di Daptomycin Hikma a questa tipologia di pazienti.

Pazienti anziani

Le dosi raccomandate devono essere somministrate ai pazienti anziani, ad eccezione di quelli che presentano grave danno renale (vedere sopra e paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici (da 1 a 17 anni) con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

Gli schemi posologici raccomandati in base all'età per i pazienti pediatrici con cSSTI sono mostrati di seguito.

Gruppo di età	Dosaggio	Durata della terapia
da 12 a 17 anni	5 mg/kg una volta ogni 24 ore	Fino a 14 giorni
da 7 a 11 anni	7 mg/kg una volta ogni 24 ore	
da 2 a 6 anni	9 mg/kg una volta ogni 24 ore	
da 1 a < 2 anni	10 mg/kg una volta ogni 24 ore	

Daptomicina Hikma viene somministrato per via endovenosa in soluzione di sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 6.6).

Daptomicina Hikma non deve essere usato più di una volta al giorno.

I livelli di creatinfosfochinasi (CPK) devono essere misurati al basale e a intervalli regolari (almeno settimanalmente) durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Daptomicina non deve essere somministrato a pazienti pediatrici di età inferiore a un anno per via del rischio di potenziali effetti sui sistemi muscolare, neuromuscolare e/o nervoso (sia periferico e/o centrale) che sono stati osservati in cani neonati (vedere paragrafo 5.3).

La sicurezza e l'efficacia di daptomicina non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus* o con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (SAB) quando associata a RIE o a cSSTI. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Negli adulti, Daptomicina Hikma viene somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o per iniezione endovenosa della durata di 2 minuti.

Nei pazienti pediatrici di età da 7 a 17 anni, Daptomicina Hikma viene somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Nei pazienti pediatrici di età da 1 a 6 anni, Daptomicina Hikma viene somministrato per infusione endovenosa della durata di 60 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione/diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Se viene identificato un focolaio di infezione diverso da cSSTI o RIE dopo l'inizio della terapia con Daptomicina Hikma, si deve prendere in considerazione l'istituzione di una terapia antibatterica alternativa che si sia dimostrata efficace nel trattamento dello specifico tipo di infezione(i) presente(i).

Reazioni anafilattiche e di ipersensibilità

Sono state riportate con daptomicina reazioni anafilattiche e di ipersensibilità. Se si verifica una reazione allergica a Daptomicina Hikma, si deve interrompere l'uso e istituire una terapia appropriata.

Polmonite

Gli studi clinici hanno dimostrato che daptomicina non è efficace nel trattamento della polmonite. Daptomicina Hikma non è quindi indicato nel trattamento della polmonite.

RIE da *Staphylococcus aureus*

I dati clinici sull'uso di daptomicina nel trattamento della RIE da *Staphylococcus aureus* si limitano a 19 pazienti (vedere "Dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche" al paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia di daptomicina in pazienti con infezioni di protesi valvolari o con endocardite infettiva del cuore sinistro da *Staphylococcus aureus*.

Infezioni profonde

I pazienti con infezioni profonde devono essere sottoposti, senza indugio, ad eventuali interventi chirurgici necessari (come ad es. sbrigliamento, rimozione di dispositivi protesici, intervento di sostituzione valvolare).

Infezioni da enterococchi

Non ci sono evidenze sufficienti a consentire di trarre conclusioni sulla possibile efficacia clinica di daptomicina verso le infezioni da enterococchi, compresi *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Inoltre, gli schemi posologici di daptomicina che potrebbero essere adeguati per il trattamento di infezioni enterococciche, con o senza batteriemia, non sono stati determinati. Sono stati riportati fallimenti della terapia con daptomicina nel trattamento di infezioni enterococciche, nella maggior parte dei casi associate a batteriemia. In alcuni casi il fallimento terapeutico è stato correlato alla selezione di organismi con sensibilità ridotta o conclamata resistenza alla daptomicina (vedere paragrafo 5.1).

Microrganismi non sensibili

L'uso di antibatterici può promuovere l'iperproliferazione di microrganismi non sensibili. Se, in corso di terapia, si manifesta una sovrainfezione si devono adottare misure appropriate per il suo trattamento.

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Con daptomicina è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) (vedere paragrafo 4.8). In caso di CDAD sospetta o confermata, può essere necessario interrompere l'uso di Daptomicina Hikma e iniziare un trattamento appropriato, come indicato dal punto di vista clinico.

Interazioni con esami diagnostici

Sono stati osservati un falso prolungamento del tempo di protrombina (PT) e l'innalzamento del rapporto internazionale normalizzato (INR) quando venivano utilizzati per gli esami alcuni reagenti di tromboplastina ricombinante (vedere anche paragrafo 4.5).

Creatina fosfochinasi e miopatia

Durante la terapia con daptomicina, sono stati segnalati aumenti dei livelli plasmatici di creatina fosfochinasi (CPK, isoenzima MM), associati a dolori muscolari e/o debolezza e casi di miosite, mioglobulinemia e rhabdomiolisi (vedere anche paragrafi 4.5, 4.8 e 5.3). Negli studi clinici, l'aumento marcato nella CPK plasmatica fino a > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) senza sintomi muscolari è stato osservato con maggior frequenza nei pazienti trattati con daptomicina (1,9%) rispetto a quelli trattati con i farmaci di confronto (0,5%). Pertanto, si raccomanda:

- di misurare la CPK plasmatica al basale e, successivamente, ad intervalli regolari (almeno una volta alla settimana) durante la terapia in tutti i pazienti.
- di misurare la CPK più frequentemente (es. ogni 2-3 giorni almeno durante le prime due settimane di trattamento) nei pazienti che presentano un rischio più elevato di insorgenza di miopatia, ad esempio nei pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado (clearance della creatinina < 80 ml/min; vedere anche paragrafo 4.2), compresi quelli in emodialisi o CAPD e nei pazienti che assumono altri medicinali la cui associazione alla miopatia è nota (ad es. inibitori della HMG-CoA reduttasi, fibrati e ciclosporina).
- di prendere in considerazione, all'avvio della terapia con daptomicina, la possibilità che i pazienti, con valori di CPK che superano di 5 volte il limite superiore della norma al basale, siano a maggior rischio di ulteriori aumenti in corso di terapia con daptomicina, dal momento che tale possibilità non può essere esclusa. Nel caso in cui la daptomicina venga somministrata, questa tipologia di pazienti deve essere monitorata con frequenza superiore ad una volta alla settimana.
- di non somministrare Daptomicina Hikma ai pazienti che assumono altri medicinali associati a miopatia, a meno che non si ritenga che il beneficio per il paziente superi il rischio.
- di sottoporre i pazienti ad esami regolari in corso di terapia, per accertare la presenza di eventuali segni e sintomi che possono essere suggestivi di miopatia.
- di monitorare i livelli di CPK ogni 2 giorni nei pazienti in cui insorgono inspiegabilmente dolore, sensibilità, debolezza e crampi muscolari; se il livello di CPK supera di 5 volte il limite superiore della norma, la somministrazione di Daptomicina Hikma deve essere sospesa in presenza di una sintomatologia muscolare inspiegabile.

Neuropatia periferica

I pazienti che, durante la terapia con Daptomicina Hikma, manifestano segni e sintomi suggestivi di neuropatia periferica devono essere esaminati e si deve prendere in considerazione l'opportunità di sospendere il trattamento con daptomicina (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Popolazione pediatrica

Daptomicina non deve essere somministrato a pazienti pediatrici di età inferiore ad un anno per il rischio di potenziali effetti sui sistemi muscolare, neuromuscolare e/o nervoso (sia periferico e/o centrale) che sono stati osservati in cani neonati (vedere paragrafo 5.3).

Polmonite eosinofila

Sono stati segnalati casi di polmonite eosinofila nei pazienti a cui è stato somministrato daptomicina (vedere paragrafo 4.8). Nella maggioranza dei casi segnalati associati a daptomicina, i pazienti hanno sviluppato febbre, dispnea con insufficienza respiratoria ipossica e infiltrati polmonari diffusi. La maggioranza dei casi si è verificata dopo oltre 2 settimane di trattamento con daptomicina e sono migliorati dopo sospensione di daptomicina e inizio di terapia steroidea. Dopo una nuova esposizione sono state segnalate recidive di polmoniti eosinofile. I pazienti che sviluppano questi segni e sintomi durante il trattamento con

Daptomicina Hikma devono essere sottoposti ad una tempestiva visita medica, comprensiva, dove appropriato, di lavaggio broncoalveolare per escludere altre cause (es. infezioni batteriche, infezioni micotiche, parassiti, altri medicinali). Il trattamento con Daptomicina Hikma deve essere interrotto immediatamente e se appropriato si deve iniziare il trattamento con steroidi per via sistemica.

Danno renale

Sono stati segnalati casi di danno renale durante il trattamento con daptomicina. La presenza di grave danno renale può, di per sé, anche predisporre il paziente all'aumento dei livelli di daptomicina, che, a sua volta, può aumentare il rischio di insorgenza di miopia (vedere punti precedenti).

Nei pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min è necessario modificare l'intervallo tra le dosi di daptomicina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia della modifica dell'intervallo tra le dosi non sono state valutate in sperimentazioni cliniche controllate e la raccomandazione si basa principalmente su dati di modelli farmacocinetici. Daptomicina Hikma deve essere somministrato a questa tipologia di pazienti solo se si ritiene che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale.

Prima di iniziare la terapia con Daptomicina Hikma, è richiesta cautela nella somministrazione di Daptomicina Hikma ai pazienti che presentano già un certo grado di danno renale (clearance della creatinina < 80 ml/min). Si consiglia il monitoraggio regolare della funzione renale (vedere anche paragrafo 5.2).

Si consiglia il monitoraggio della funzione renale anche nel caso di somministrazione concomitante di agenti potenzialmente nefrotossici, a prescindere dallo stato della funzione renale preesistente (vedere anche paragrafo 4.5).

Obesità

Nei soggetti obesi con un indice di massa corporea (IMC) > 40 kg/m² ma con una clearance della creatinina > 70 ml/min, l'AUC_{0-∞} della daptomicina è risultata significativamente più elevata (media superiore a 42%) rispetto all'identico gruppo di controllo di non obesi. Alla luce del fatto che i dati sulla sicurezza e l'efficacia della daptomicina nei pazienti molto obesi sono limitati, si raccomanda cautela nel suo uso. Attualmente, non esistono tuttavia evidenze della necessità di ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo della daptomicina non è mediato, o lo è in misura lieve, dal Citocromo P450 (CYP450). È poco probabile che la daptomicina possa inibire o indurre il metabolismo di medicinali metabolizzati dal sistema P450.

Gli studi di interazione di daptomicina sono stati condotti con aztreonam, tobramicina, warfarin e probenecid. La daptomicina non ha effetto sulla farmacocinetica di warfarin o probenecid, né questi medicinali alterano la farmacocinetica della daptomicina. La farmacocinetica della daptomicina non viene significativamente alterata dall'aztreonam.

Sebbene si siano osservate piccole variazioni della farmacocinetica di daptomicina e tobramicina quando somministrate contemporaneamente mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti usando una dose di daptomicina di 2 mg/kg, tali variazioni non sono risultate statisticamente significative. Alle dosi approvate di daptomicina, l'interazione tra daptomicina e tobramicina non è nota. Si raccomanda cautela quando Daptomicina Hikma è co-somministrato con tobramicina.

L'esperienza sulla somministrazione concomitante di daptomicina e warfarin è limitata. Non

sono stati condotti studi su daptomycin con anticoagulanti diversi dal warfarin. L'attività anticoagulante nei pazienti che ricevono Daptomicina Hikma e warfarin deve essere controllata sin dall'inizio per diversi giorni dopo che è stata istituita la terapia Daptomicina Hikma.

L'esperienza sulla somministrazione concomitante della daptomicina e di altri medicinali che possono scatenare la miopatia (ad esempio inibitori dell'HGM-CoA reduttasi) è limitata. Sono stati tuttavia osservati alcuni casi di innalzamento marcato nei livelli di CPK e di rabdomiolisi nei pazienti che assumevano uno di questi medicinali in concomitanza con daptomicina. Si raccomanda pertanto di sospendere temporaneamente, se possibile, l'uso degli altri medicinali associati a miopatia durante il trattamento con Daptomicina Hikma, a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Qualora sia impossibile evitare la co-somministrazione, i livelli di CPK devono essere misurati con frequenza superiore ad una volta alla settimana; i pazienti devono essere inoltre monitorati attentamente per accertare l'eventuale presenza di segni o sintomi suggestivi di miopatia. Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.3.

Considerato che la daptomicina viene eliminata principalmente per filtrazione renale, i livelli plasmatici possono risultare aumentati durante la co-somministrazione di medicinali che riducono la filtrazione renale (ad es. FANS ed inibitori della COX-2). È inoltre possibile che si verifichi un'interazione farmacodinamica durante la co-somministrazione, causata da effetti renali aggiuntivi. Pertanto, è richiesta cautela nella co-somministrazione della daptomicina e di qualsiasi altro medicinale, noto per la capacità di ridurre la filtrazione renale.

Durante l'osservazione post-marketing, sono stati segnalati casi di interferenza tra la daptomicina e particolari reagenti impiegati in alcuni saggi per determinare il tempo di protrombina/rapporto di normalizzazione internazionale (TP/INR). Tale interferenza ha provocato un falso prolungamento del TP e un aumento dell'INR. Qualora vengano osservate anomalie inspiegabili nel TP/INR nei pazienti in terapia con daptomicina, deve essere presa in considerazione una possibile interazione *in vitro* con il test di laboratorio. La possibilità di risultati errati può essere minimizzata posticipando il più possibile il prelievo dei campioni per gli esami del TP e l'INR fino a quando la concentrazione di daptomicina nel plasma è ai livelli più bassi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per la daptomicina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Daptomicina Hikma non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, ossia solo se il beneficio atteso superi il possibile rischio.

Allattamento

In uno studio su un singolo caso nell'uomo, daptomicina è stato somministrato per via endovenosa ogni giorno per 28 giorni ad una madre che allattava, ad una dose di 500 mg/giorno e al giorno 27 sono stati raccolti campioni del latte della paziente nel corso delle 24 ore. La più alta concentrazione di daptomicina misurata nel latte materno è risultata essere 0,045 µg/ml, che corrisponde ad una concentrazione bassa. Pertanto, sino a quando non si avrà una maggiore esperienza, l'allattamento deve essere interrotto quando Daptomicina Hikma viene somministrato a donne che allattano.

Fertilità

Per la daptomicina non sono disponibili dati clinici relativi alla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Sulla base delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaco, si ritiene improbabile che daptomicina induca effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, daptomicina è stato somministrato a 2.011 soggetti. Nell'ambito di questi studi, 1.221 soggetti ricevevano una dose giornaliera di 4 mg/kg, di questi 1.108 erano pazienti e 113 volontari sani; 460 soggetti ricevevano una dose giornaliera di 6 mg/kg, di questi 304 erano pazienti e 156 volontari sani. Sono state segnalate reazioni avverse (ossia quelle che, secondo lo sperimentatore, sono possibilmente, probabilmente o definitivamente correlate al medicinale) con frequenze simili per daptomicina e per gli schemi posologici di confronto.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente (con frequenza comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) sono: infezioni micotiche, infezioni delle vie urinarie, infezione da candida, anemia, ansia, insonnia, capogiro, cefalea, ipertensione, ipotensione, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, gonfiore e tensione addominali, test di funzionalità epatica anormale (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)), eruzione cutanea, prurito, dolore alle estremità, aumento della creatinfosfochinasi (CPK) serica, reazioni al sito di somministrazione, piressia, astenia.

Reazioni avverse riportate meno frequentemente ma più gravi comprendono reazioni di ipersensibilità, polmonite eosinofila, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema e rabdomiolisi.

Tabella delle reazioni avverse

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse durante la terapia e il follow-up, con frequenza corrispondente a molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Infezioni micotiche, infezione delle vie urinarie, infezione da Candida Fungemia Diarrea associata a <i>Clostridium difficile</i> **
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Raro:</i>	Anemia Trombocitemia, eosinofilia, aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR) Tempo di protrombina prolungato (PT)
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota*:</i>	Ipersensibilità**, riportata con segnalazioni isolate spontanee comprendenti, ma non limitate a angioedema, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eosinofilia polmonare,

	<i>Non nota*:</i> <i>Non nota*:</i>	eruzione vescicolobollosa con coinvolgimento delle mucose e sensazione di gonfiore orofaringeo Anafilassi** Reazioni all'infusione, che comprendevano i seguenti sintomi: tachicardia, sibilo, piressia, brividi febbrili, vampate sistemiche, vertigini, sincope e gusto metallico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i>	Appetito ridotto, iperglicemia, squilibrio elettrolitico
Disturbi psichiatrici	<i>Comune</i>	Ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Capogiro, cefalea Parestesia, alterazione del gusto, tremore Neuropatia periferica**
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comune:</i>	Vertigine
Patologie cardiache	<i>Non comune:</i>	Tachicardia sopraventricolare, extrasistole
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Ipertensione, ipotensione Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non nota*:</i>	Polmonite eosinofila ^{1**} , tosse
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, gonfiore e tensione addominali Dispepsia, glossite
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i> <i>Raro:</i>	Test di funzionalità epatica anormale ² (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)) Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Eruzione cutanea, prurito Orticaria Pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Dolore alle estremità, creatinfosfochinasi (CPK) ² serica aumentata Miosite, aumento della mioglobina, debolezza muscolare, dolore muscolare, artralgia, aumento della lattato deidrogenasi (LDH) serica Rabdomiolisi ^{3**}
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i>	Danno renale, compresa l'insufficienza renale, creatinina serica aumentata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i>	Vaginite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	<i>Comune:</i>	Reazioni a livello del sito di somministrazione, piressia, astenia

sede di somministrazione	<i>Non comune:</i>	Stanchezza, dolore
--------------------------	--------------------	--------------------

* Sulla base delle segnalazioni post-marketing. Poiché queste reazioni sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile definire in modo affidabile la loro frequenza, che è quindi classificata come non nota.

** Vedere paragrafo 4.4.

¹ Sebbene non sia nota l'incidenza esatta della polmonite eosinofila associata a daptomicina, attualmente il numero di segnalazioni spontanee è molto basso (<1/10.000).

² In alcuni casi di miopatia accompagnata da innalzamento della CPK e sintomi muscolari, i pazienti presentavano anche un aumento delle transaminasi, probabilmente correlato agli effetti muscolo-scheletrici. La maggioranza degli aumenti delle transaminasi era di Grado 1-3 e si risolveva dopo la sospensione del trattamento.

³ Laddove erano disponibili i dati clinici dei pazienti si è visto che circa il 50% dei casi si è manifestato in presenza di danno renale preesistente o in presenza di terapia concomitante con medicinali noti per indurre la rabdomiolisi.

I dati sulla sicurezza della somministrazione di daptomicina mediante iniezione endovenosa della durata di 2 minuti derivano da due studi di farmacocinetica in volontari sani. Sulla base dei risultati di questi studi, entrambi i metodi di somministrazione della daptomicina, l'iniezione endovenosa della durata di 2 minuti e l'infusione endovenosa della durata di 30 minuti, hanno avuto profili simili di sicurezza e tollerabilità. Non ci sono state differenze di rilievo nella tollerabilità locale o nella natura e frequenza delle reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si consiglia una terapia di supporto. La daptomicina viene eliminata lentamente dall'organismo mediante emodialisi (circa il 15% della dose somministrata viene eliminata nell'arco di 4 ore) o dialisi peritoneale (circa l'11% della dose somministrata viene eliminata nell'arco di 48 ore).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Altri antibatterici, codice ATC: J01XX09

Meccanismo d'azione

La daptomicina è un prodotto lipopeptidico ciclico naturale, attivo solo contro i batteri Gram-positivi.

Il meccanismo d'azione è dato dalla capacità della daptomicina di legarsi (in presenza di ioni di calcio) alle membrane batteriche delle cellule nella fase sia proliferativa che stazionaria, inducendo la depolarizzazione e portando alla rapida inibizione della sintesi delle proteine, del DNA e dell'RNA. Questa azione porta alla morte cellulare dei batteri con lisi cellulare

trascurabile.

Rapporto PK/PD

In vitro e *in vivo* nei modelli animali, la daptomicina mostra una rapida azione battericida, dipendente dalla concentrazione, contro gli organismi Gram-positivi. Nei modelli animali, l'AUC/MIC e la C_{max}/MIC si correlano all'efficacia e alla prevista uccisione dei batteri *in vivo* a dosi singole equivalenti alle dosi di 4 mg/kg/ e di 6 mg/kg al giorno nell'uomo.

Meccanismi di resistenza

Sono stati segnalati ceppi con una diminuita sensibilità alla daptomicina, specialmente durante il trattamento di pazienti con infezioni difficili da trattare e/o dopo somministrazione per periodi prolungati. In particolare, in pazienti con infezioni da *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, compresi pazienti con batteriemia, sono stati segnalati casi di fallimento terapeutico che sono stati correlati alla selezione di organismi con sensibilità ridotta o resistenza conclamata durante la terapia con daptomicina.

Il(i) meccanismo(i) di resistenza alla daptomicina non è(sono) ancora completamente noto(i).

Breakpoint

Il breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) stabilito dall'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) per gli stafilococchi e streptococchi (ad eccezione di *S. pneumoniae*) sono Sensibile ≤ 1 mg/l e Resistente > 1 mg/l.

Sensibilità

La prevalenza della resistenza può variare per aree geografiche e nel tempo per specie selezionate, per cui è opportuno disporre di dati locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente, almeno per alcuni tipi di infezione.

Specie comunemente sensibili
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Stafilococchi coagulase-negativi
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> sottospecie <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococchi di gruppo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Organismi Gram-negativi

* denota le specie contro le quali si ritiene che l'attività sia stata dimostrata in modo soddisfacente negli studi clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

In due sperimentazioni cliniche sulle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, il 36% dei pazienti trattati con daptomicina soddisfaceva i criteri di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Il tipo più comune di infezione trattata era l'infezione delle lesioni (38% dei pazienti), mentre il 21% presentava ascessi maggiori. Nel decidere se utilizzare Daptomicina Hikma, devono essere prese in considerazione queste limitazioni della popolazione di pazienti trattata.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto su 235 pazienti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (ossia almeno una coltura ematica positiva per *Staphylococcus aureus* prima di ricevere la prima dose) 19 pazienti, su 120 trattati con daptomicina, rispondevano ai

criteri per la RIE. Di questi 19 pazienti 11 erano infetti da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina e 8 da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. Le percentuali di successo nei pazienti con RIE sono descritte nella tabella sottostante.

Popolazione	Daptomicina	Confronto	Differenze nel successo
	n/N (%)	n/N (%)	Tasso (IC 95%)
Popolazione ITT (<i>intention to treat</i>)			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Popolazione PP (per protocollo)			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

È stata osservata la mancata risposta al trattamento a causa di infezioni da *Staphylococcus aureus* persistenti o recidivanti in 19/120 (15,8%) pazienti trattati con daptomicina; in 9/53 (16,7%) pazienti trattati con vancomicina e in 2/62 (3,2%) pazienti trattati con penicillina semisintetica antistafilococco. Nell'ambito di queste mancate risposte sei pazienti trattati con daptomicina ed un paziente trattato con vancomicina erano infetti da *Staphylococcus aureus* e avevano sviluppato un aumento della MICs di daptomicina durante o a seguito della terapia (vedere sopra "Meccanismi di resistenza"). La maggior parte dei pazienti che non hanno risposto alla terapia, a causa di infezione da *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante, presentavano infezione profonda e non erano stati sottoposti ai necessari interventi chirurgici.

La sicurezza e l'efficacia di daptomicina sono state valutate in pazienti pediatrici di età da 1 a 17 anni (Studio DAP-PEDS-07-03) con cSSTI causata da patogeni Gram positivi. I pazienti sono stati arruolati con un approccio graduale in gruppi di età ben definiti e trattati con dosi età-dipendenti una volta al giorno per un massimo di 14 giorni, come segue:

- Gruppo di età 1 (n=113): da 12 a 17 anni trattati con daptomicina alla dose di 5 mg/kg o con terapia standard (*Standard-Of-Care*, SOC);
- Gruppo di età 2 (n=113): da 7 a 11 anni trattati con daptomicina alla dose di 7 mg/kg o con SOC;
- Gruppo di età 3 (n=125): da 2 a 6 anni trattati con daptomicina alla dose di 9 mg/kg o con SOC;
- Gruppo di età 4 (n=45): da 1 a < 2 anni trattati con daptomicina alla dose di 10 mg/kg o con SOC.

L'obiettivo primario dello Studio DAP-PEDS-07-03 era la valutazione della sicurezza del trattamento. Gli obiettivi secondari comprendevano una valutazione di efficacia di dosi età-dipendenti di daptomicina somministrata per via endovenosa rispetto alla terapia standard. Il principale endpoint di efficacia era l'esito clinico definito dallo sponsor alla valutazione della cura (TOC), rilevato da un medico in cieco.

Nello studio sono stati trattati un totale di 389 soggetti, inclusi 256 e 133 soggetti che avevano ricevuto daptomicina e terapia standard, rispettivamente. In tutte le popolazioni le percentuali di successo clinico erano paragonabili tra i bracci di trattamento con daptomicina e SOC, supportando l'analisi di efficacia primaria nella popolazione ITT.

Sintesi dell'esito clinico definito dallo sponsor alla valutazione della cura:

Successo clinico		differenza %
DAP n/N (%)	SOC n/N (%)	

Popolazione Intent-to-treat	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Popolazione Intent-to-treat modificata	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Valutabile clinicamente	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Valutabile microbiologicamente (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Inoltre il tasso di risposta terapeutica complessiva è stato simile nei bracci di trattamento con daptomicina e SOC per le infezioni da MRSA, MSSA e *Streptococcus pyogenes* (vedere tabella di seguito; popolazione ME); i tassi di risposta sono stati > 94% per entrambi i bracci di trattamento per questi comuni patogeni.

Sommario della risposta terapeutica complessiva per tipo di patogeno al basale (popolazione ME):

Patogeno	Tasso di successo ^a n/N (%)	
	Daptomycin	Confronto
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino sensibile (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Soggetti che hanno raggiunto il successo clinico (Risposta Clinica di “Cura” o “Migliorata”) e successo microbiologico (risposta a livello di patogeno di “Eradicato” o “Presunto eradicato”) sono classificati come successo terapeutico complessivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della daptomicina è generalmente lineare ed indipendente dal tempo a dosi comprese tra 4 e 12 mg/kg somministrate in dose singola giornaliera mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti per un periodo fino a 14 giorni nei volontari sani. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte alla terza dose giornaliera.

Nell'intervallo delle dosi terapeutiche approvate da 4 a 6 mg/kg, la daptomicina somministrata mediante iniezione endovenosa della durata di 2 minuti mostra anche una farmacocinetica proporzionale alla dose. Nei volontari sani si è riscontrata una esposizione paragonabile (AUC e C_{max}) dopo somministrazione di daptomicina per iniezione endovenosa da 2 minuti o per infusione endovenosa della durata di 30 minuti.

Gli studi su animali hanno dimostrato che la daptomicina non viene assorbita in misura significativa dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Nei soggetti adulti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario della daptomicina è risultato di circa 0,1 l/kg ed indipendente dalla dose. Gli studi di distribuzione tissutale nei ratti hanno evidenziato che la daptomicina sembra attraversare solo in minima parte la barriera ematoencefalica e placentare dopo la somministrazione di una dose singola o di dosi multiple.

La daptomicina lega reversibilmente le proteine plasmatiche umane in un modo indipendente dalla concentrazione. Nei volontari sani e nei pazienti trattati con daptomicina, il legame con le proteine era in media pari al 90%, compresi i soggetti con danno renale.

Biotrasformazione

Negli studi *in vitro*, la daptomicina non è stata metabolizzata dagli enzimi microsomiali epatici umani. Gli studi *in vitro* con gli epatociti umani indicano che la daptomicina non inibisce né induce l'attività delle seguenti isoforme del citocromo P450 umano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19,

2D6, 2E1e 3A4. È improbabile che la daptomicina possa inibire o indurre il metabolismo di medicinali metabolizzati dal sistema P450.

Dopo infusione con daptomicina-14C in adulti sani, la radioattività plasmatica è risultata simile alla concentrazione determinata con la titolazione microbiologica. Nelle urine sono stati rilevati metaboliti inattivi, determinati mediante la differenza tra le concentrazioni radioattive totali e le concentrazioni microbiologicamente attive. In un altro studio nessun metabolita è stato osservato nel plasma, mentre nelle urine sono state trovate quantità trascurabili di tre metaboliti ossidativi e di un composto non identificato. Il sito del metabolismo non è stato identificato.

Eliminazione

La daptomicina viene escreta principalmente per via renale. Nell'uomo, la somministrazione concomitante di probenecid e daptomicina non ha effetti sulla farmacocinetica della daptomicina; questa osservazione suggerisce la bassa o assente secrezione tubulare attiva della daptomicina.

Successivamente alla somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica della daptomicina è di circa 7-9 ml/h/kg, mentre la clearance renale è di 4-7 ml/h/kg.

In uno studio sull'equilibrio di massa utilizzando materiale radiomarcato, il 78% della dose somministrata è stato rilevato dalle urine sulla base della radioattività totale, mentre la rilevazione urinaria della daptomicina immodificata era di circa il 50% della dose. Circa il 5% del radiomarcatore somministrato è stato escreto nelle feci.

Popolazioni particolari

Anziani

Dopo somministrazione di una dose endovenosa singola di 4 mg/kg di daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti, la clearance totale media della daptomicina è risultata inferiore di circa il 35% e l'AUC_{0-∞} media superiore di circa il 58% nei soggetti anziani (età ≥ 75 anni) rispetto a quelle nei soggetti giovani sani (età compresa tra 18 e 30 anni). Non ci sono state differenze nella C_{max}. Molto probabilmente le differenze riscontrate sono dovute alla normale riduzione della funzionalità renale che si osserva nella popolazione anziana.

Non è richiesto aggiustare la dose unicamente in base all'età. Si deve tuttavia valutare la funzione renale e ridurre la dose in presenza di grave danno renale.

Bambini e adolescenti (età < 18 anni)

La farmacocinetica della daptomicina dopo una dose singola di 4 mg/kg di daptomicina è stata valutata in tre gruppi di pazienti pediatrici con comprovata o sospetta infezione da Gram positivi (2-6 anni, 7-11 anni e 12-17 anni). La farmacocinetica di daptomicina dopo una singola dose di 4mg/ml in adolescenti di età compresa tra 12-17 anni è generalmente simile a quella osservata in soggetti adulti sani con normale funzione renale con un andamento verso valori inferiori della AUC e C_{max} negli adolescenti. Nei gruppi dei più giovani (2-6 anni e 7-11 anni) la clearance totale è risultata superiore rispetto a quella degli adolescenti, risultando in una minore esposizione (C_{max} e AUC) e minore emivita di eliminazione. In questo studio l'efficacia non è stata valutata.

È stato condotto un altro studio per valutare la farmacocinetica della daptomicina dopo una dose singola di 8 mg/kg o 10 mg/kg di daptomicina mediante infusione di 1 o 2 ore in soggetti pediatrici di età compresa tra 2 e 6 anni, con comprovata o sospetta infezione da Gram positivi che stavano ricevendo una terapia antibatterica standard.

Dopo la somministrazione di dosi singole di 8 e 10 mg/kg, l'esposizione media (AUC_{0-∞}) è stata circa 429 e 550 µg*ora/ml rispettivamente, simile all'esposizione osservata negli adulti per la dose di 4 mg/kg allo stato stazionario (495 µg*ora/ml). La farmacocinetica della daptomicina

sembra essere lineare, nell'intervallo di dosi studiato. L'emivita, la clearance e il volume di distribuzione sono risultati simili per entrambe le dosi.

È stato condotto uno studio di fase 4 per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di daptomicina in pazienti pediatrici (da 1 a 17 anni, inclusi) con cSSTI causata da patogeni Gram-positivi. I pazienti sono stati arruolati in 4 gruppi (vedere paragrafo 5.1). Dosi di daptomicina da 5 a 10 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa e un totale di 256 bambini hanno ricevuto daptomicina. Tra questi, 45 bambini appartenenti a tutti i gruppi di età sono stati impiegati per effettuare il campionamento farmacocinetico. Dopo la somministrazione di dosi multiple, l'AUC_{0-tau} di daptomicina è stata di 387, 438, 439 e 466 µg*ora/ml per i gruppi di età 12-17 anni, 7-11 anni, 2-6 anni e 1-<2 anni, rispettivamente, indicando che l'esposizione alla daptomicina è risultata simile tra i diversi gruppi di età dopo l'aggiustamento posologico sulla base del peso corporeo e dell'età.

La C_{max} media variava da 62,4 µg/ml a 81,9 µg/ml. Il t_{1/2} terminale variava da 3,8 a 5,3 ore tra i diversi gruppi di età mentre la clearance media allo steady-state variava da 13,3 a 21,5 ml/ora/kg. Anche la corrispondente clearance nei pazienti del gruppo di età inferiore è risultata superiore, coerentemente con le precedenti osservazioni. I livelli di esposizione raggiunti con queste dosi sono risultati coerenti con quelli raggiunti nello studio sulla cSSTI nell'adulto.

Obesità

Rispetto ai soggetti non obesi, l'esposizione sistemica alla daptomicina, così come misurata dall'AUC, è risultata superiore di circa il 28% nei soggetti moderatamente obesi (Indice di massa corporea pari a 25-40 kg/m²) e del 42% in quelli estremamente obesi (Indice di massa corporea > 40 kg/m²). Non si ritiene, tuttavia, che sia necessario aggiustare la dose unicamente in base all'obesità.

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica della daptomicina.

Danno renale

Dopo la somministrazione di una dose endovenosa singola di 4 mg/kg o di 6 mg/kg di daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti a pazienti con diversi gradi di danno renale, con il diminuire della funzionalità renale (clearance della creatinina) la clearance totale (CL) della daptomicina è diminuita, mentre è aumentata l'esposizione sistemica (AUC).

In base ai dati e ai modelli di farmacocinetica, l'AUC della daptomicina nel primo giorno dopo somministrazione di una dose di 6 mg/kg a pazienti in emodialisi (HD) o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) è risultata 2 volte superiore a quella osservata nei pazienti con normale funzionalità renale che hanno ricevuto la stessa dose. Nel secondo giorno di somministrazione di una dose di 6 mg/kg a pazienti in emodialisi (HD) o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) l'AUC della daptomicina è risultata circa 1,3 volte superiore a quella osservata dopo una seconda dose di 6 mg/kg nei pazienti con normale funzionalità renale. In base a quanto sopra descritto, si raccomanda di somministrare la daptomicina ai pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua ogni 48 ore, alla dose raccomandata per il tipo di infezione in trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica moderata (classificazione B della compromissione epatica di Child-Pugh), la farmacocinetica della daptomicina non è risultata alterata rispetto ai volontari sani identici per sesso, età e peso dopo la somministrazione di una dose singola di 4 mg/kg. Non è necessario alcun aggiustamento di dose quando la daptomicina viene somministrata a pazienti con moderata compromissione epatica. Non è stata valutata la

farmacocinetica della daptomicina nei pazienti affetti da grave compromissione epatica (classificazione C di Child-Pugh).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di durata clinicamente rilevante (14-28 giorni), la somministrazione di daptomicina è risultata associata ad alterazioni muscoloscheletriche degenerative/rigenerative da minime a lievi nel ratto e nel cane. Le alterazioni microscopiche nel muscolo scheletrico sono risultate minime (riguardando circa lo 0,05% delle miofibre) e alle dosi più alte sono state accompagnate da innalzamenti della CPK. Non è stata osservata fibrosi o rabdomiolisi. A seconda della durata dello studio, tutti gli effetti sul muscolo, incluse le alterazioni microscopiche, sono risultati completamente reversibili entro 1-3 mesi dopo la sospensione della somministrazione. Non sono state osservate alterazioni funzionali o patologiche del muscolo liscio o cardiaco.

Nei ratti e nei cani la dose minima (LOEL) a cui si osserva miopatia corrisponde a livelli di esposizione da 0,8 a 2,3 volte i livelli terapeutici nell'uomo alla dose di 6 mg/kg (mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti) per i pazienti con funzionalità renale normale. Poiché le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) sono paragonabili, i margini di sicurezza di entrambi i metodi di somministrazione sono molto simili.

Uno studio sul cane ha dimostrato che la miopatia scheletrica si riduceva dopo somministrazione singola giornaliera rispetto alla stessa dose totale giornaliera somministrata in modo frazionato, suggerendo che negli animali gli effetti miopatici sono principalmente correlati all'intervallo tra le dosi.

Sono stati osservati effetti neuroperiferici a dosi superiori rispetto a quelle associate agli effetti muscoloscheletrici nei ratti e nei cani adulti, ed erano principalmente correlati alla C_{max} plasmatica. Le alterazioni neuroperiferiche erano caratterizzate da una degenerazione assonale minima o lieve ed erano frequentemente associate ad alterazioni funzionali. Gli effetti microscopici e funzionali si sono rivelati completamente reversibili entro 6 mesi post-dosaggio. I margini di sicurezza per gli effetti neuroperiferici nei ratti e nei cani sono rispettivamente di 8 e 6 volte sulla base del confronto dei valori di C_{max} al NOEL, con un C_{max} raggiunto alla dose singola giornaliera di 6 mg/kg mediante infusione endovenosa di 30 minuti in pazienti con funzionalità renale normale.

I risultati degli studi *in vitro* e di alcuni studi *in vivo* disegnati per chiarire il meccanismo della mitotossicità da daptomicina indicano che il bersaglio della tossicità è la membrana plasmatica di cellule muscolari differenziate che si contraggono spontaneamente. Non è stato identificato quale componente specifico della superficie cellulare sia il bersaglio diretto della daptomicina. Si è anche osservato danno/perdita mitocondriale; rimangono tuttavia da stabilire il ruolo ed il significato di questa evidenza sulla patologia complessiva. Questa evidenza non è stata associata ad un effetto sulla contrazione muscolare.

A differenza dei cani adulti, quelli giovani sembravano presentare una maggiore sensibilità alle lesioni neuroperiferiche rispetto alla miopatia scheletrica. I cani giovani hanno sviluppato lesioni neuroperiferiche e neurospinali a dosi inferiori rispetto a quelle associate a tossicità muscoloscheletrica.

In cani neonati, la daptomicina ha causato marcati segni clinici di spasmi, rigidità muscolare agli arti e compromissione dell'uso degli arti, determinando diminuzioni del peso corporeo e dello stato di salute generale a dosi ≥ 50 mg/kg/ al giorno e richiedendo una precoce interruzione del trattamento in questi gruppi di dose. A livelli di dose inferiore (25 mg/kg/ al giorno), sono stati osservati segni clinici lievi e reversibili di spasmi e un'incidenza di rigidità muscolare senza alcun effetto sul peso corporeo. Non vi è stata alcuna correlazione

isopatologica nel tessuto del sistema nervoso periferico e centrale o nel muscolo scheletrico a qualsiasi livello di dose e il meccanismo e la rilevanza clinica dei segni clinici avversi sono pertanto sconosciuti.

I test di tossicità riproduttiva non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti sulla fertilità, sullo sviluppo embriofetale o postnatale. Tuttavia, la daptomicina può attraversare la barriera placentare nelle femmine di ratto gravide (vedere paragrafo 5.2). Non è stata studiata l'escrezione della daptomicina nel latte di animali in allattamento.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine nei roditori. La daptomicina si è dimostrata non mutagena e non clastogenica in una serie di test di genotossicità *in vivo* e *in vitro*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Daptomicina Hikma è incompatibile fisicamente o chimicamente con le soluzioni contenenti glucosio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la ricostituzione: la stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione ricostituita nel flaconcino è stata dimostrata per 12 ore a 25°C e fino a 48 ore a 2°C – 8°C.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimico-fisica della soluzione diluita in sacche da infusione è stabilita come 12 ore a 25°C o a 24 ore a 2°C – 8°C

Per l'infusione endovenosa della durata di 30 minuti, il periodo di conservazione complessivo (soluzione ricostituita nel flaconcino e soluzione diluita nella sacca da infusione; vedere paragrafo 6.6) a 25°C non deve superare le 12 ore (o 24 ore a 2°C – 8°C).

Per l'iniezione endovenosa della durata di 2 minuti, il periodo di conservazione della soluzione ricostituita nel flaconcino (vedere paragrafo 6.6) non deve superare le 12 ore a 25°C (o 48 ore a 2°C – 8°C).

Tuttavia, dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare normalmente le 24 ore a 2°C–8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e dopo la ricostituzione e diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini monouso in vetro trasparente di tipo I da 20 ml con tappo di gomma e capsula di chiusura in alluminio con sovracapsula di plastica grigio.

Disponibili in confezioni contenenti 1 flaconcino o 5 flaconcini.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La daptomicina può essere somministrata per via endovenosa come infusione della durata di 30 o 60 minuti o come iniezione della durata di 2 minuti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La preparazione della soluzione per infusione richiede una ulteriore diluizione, come descritto qui di seguito.

Somministrazione di Daptomicina Hikma per infusione endovenosa da 30 o 60 minuti

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml di Daptomicina Hikma per infusione mediante ricostituzione del liofilizzato con 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Per la dissoluzione del liofilizzato sono necessari circa 15 minuti. Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hikma per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni: Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hikma liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

1. Togliere la sovracapsula in polipropilene in modo da esporre la parte centrale del tappo di gomma. Pulire la parte superiore del tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcool o di un'altra soluzione antisettica e lasciare asciugare. Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma con la punta diretta verso la parete del flaconcino.
2. Ruotare il flaconcino delicatamente per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. Ruotare il flaconcino delicatamente per qualche minuto fino ad ottenere una soluzione ricostituita limpida. Si deve evitare di agitare o scuotere energicamente il flaconcino per impedire la formazione di schiuma.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hikma può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/ml) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. La soluzione ricostituita deve quindi essere diluita con una soluzione per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) (volume tipico 50 ml).
7. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Mantenendo il flaconcino capovolto mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima si estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.

8. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'infusione endovenosa.
9. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
10. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere infusa lentamente per via endovenosa nel corso di 30 o 60 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

È stato dimostrato che i seguenti agenti sono compatibili quando aggiunti alle soluzioni per infusione contenenti Daptomicina Hikma: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxone, gentamicina, fluconazolo, levofloxacina, dopamina, eparina e lidocaina.

Somministrazione di Daptomicina Hikma per iniezione endovenosa da 2 minuti

Per la ricostituzione di Daptomicina Hikma per iniezione endovenosa non si deve utilizzare acqua. Daptomicina Hikma deve essere ricostituito solo con cloruro di sodio allo 9 mg/ml (0,9%).

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml di Daptomicina Hikma per iniezione mediante ricostituzione del liofilizzato con 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Per la dissoluzione del liofilizzato occorrono circa 15 minuti. Il medicinale completamente ricostituito è di aspetto limpido e può avere alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hikma per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni: Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hikma liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

1. Togliere la sovracapsula in polipropilene in modo da esporre la parte centrale del tappo di gomma. Pulire la parte superiore del tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcool o di un'altra soluzione antisettica e lasciare asciugare. Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma con la punta diretta verso la parete del flaconcino.
2. Ruotare il flaconcino delicatamente per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. Ruotare il flaconcino delicatamente per qualche minuto fino ad ottenere una soluzione ricostituita limpida. Si deve evitare di agitare o scuotere energicamente il flaconcino per impedire la formazione di schiuma.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hikma può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/ml) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Mantenendo il flaconcino capovolto posizionare la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'iniezione endovenosa.
8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. La soluzione ricostituita deve essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 2 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

I flaconcini di Daptomicina Hikma sono esclusivamente monouso.

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Italia SpA
Viale Certosa 10,
27100 Pavia
Italia

NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045059033 - " 500 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile/Per Infusione " 1 Flaconcino In Vetro
045059045 - " 500 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile/Per Infusione " 5 Flaconcini In Vetro

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daptomicina Hikma 350 mg polvere per soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene daptomicina 350 mg.

Dopo la ricostituzione con 7 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) 1 ml contiene 50 mg di daptomicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/per infusione

Liofilizzato o polvere di colore da giallo pallido a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daptomicina Hikma è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Pazienti adulti e pediatrici (da 1 a 17 anni) con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI).
- Pazienti adulti con endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus*. Si raccomanda che la decisione di utilizzare daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e basata sul parere di un esperto. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.
- Pazienti adulti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (SAB) quando è associata a RIE o a cSSTI.

La daptomicina è attiva solo contro i batteri Gram-positivi (vedere paragrafo 5.1). Nelle infezioni miste, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di alcuni tipi di batteri anaerobi, Daptomicina Hikma deve essere somministrato in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati.

Vanno prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli studi clinici sui pazienti sono stati condotti somministrando daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti. Non c'è esperienza clinica nei pazienti per la somministrazione di daptomicina mediante iniezione della durata di 2 minuti. Questo modo di somministrazione è stato studiato solo nei volontari sani. Tuttavia, se paragonato alle stesse dosi somministrate per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, non ci sono state differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nel profilo di sicurezza della daptomicina (vedere anche i paragrafi 4.8 e 5.2).

Posologia

Adulti

- cSSTI senza concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: Daptomicina Hikma 4 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore per 7-14 giorni o fino alla risoluzione dell'infezione (vedere paragrafo 5.1).
- cSSTI con concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: Daptomicina Hikma 6

mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore. Per l'aggiustamento della dose in pazienti con danno renale vedere di seguito. Può essere necessario prolungare la durata della terapia per più di 14 giorni in funzione del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente.

- Nota o sospetta endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*. Daptomicina Hikma 6 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore. Per l'aggiustamento della dose in pazienti con danno renale vedere di seguito. La durata della terapia deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Daptomicina Hikma viene somministrato per via endovenosa in soluzione di sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 6.6). La frequenza di somministrazione non deve essere superiore ad una volta al giorno.

Danno renale

La daptomicina viene eliminata principalmente per via renale.

Alla luce della limitata esperienza clinica (vedere la tabella e le sottostanti annotazioni) daptomicina deve essere utilizzato in pazienti con qualsiasi grado di danno renale (CrCl < 80 ml/min) solo quando si considera che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale. La risposta al trattamento, la funzione renale e i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) devono essere attentamente monitorati in tutti i pazienti con qualsiasi grado di danno renale (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

Aggiustamenti della dose in pazienti con danno renale sulla base dell'indicazione e della clearance della creatinina

Indicazione d'uso	Clearance della creatinina	Raccomandazione posologica	Commenti
cSSTI senza batteriemia da <i>S. Aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg una volta al giorno	Vedere paragrafo 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg ogni 48 ore	(1, 2)
RIE o cSSTI associata a batteriemia da <i>S. Aureus</i>	≥ 30 ml/min	6 mg/kg una volta al giorno	Vedere paragrafo 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg ogni 48 ore	(1, 2)

(3) La sicurezza e l'efficacia dell'aggiustamento dell'intervallo di dose non sono state valutate in sperimentazioni cliniche controllate e le raccomandazioni derivano da studi di farmacocinetica e dai risultati di modelli farmacocinetici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

(4) Gli stessi aggiustamenti posologici derivanti dai dati di farmacocinetica nei volontari e dai modelli farmacocinetici, sono raccomandati per pazienti in emodialisi (HD) o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Quando possibile, Daptomicina Hikma deve essere somministrato alla fine della dialisi nel giorno della dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando Daptomicina Hikma viene somministrato ai pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (Classe B di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2). Dal momento che non sono disponibili i dati

per i pazienti con compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh), è richiesta cautela nella somministrazione di Daptomicina Hikma a questa tipologia di pazienti.

Pazienti anziani

Le dosi raccomandate devono essere somministrate ai pazienti anziani, ad eccezione di quelli che presentano grave danno renale (vedere punto precedente e paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici (da 1 a 17 anni) con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

Gli schemi posologici raccomandati in base all'età per i pazienti pediatrici con cSSTI sono mostrati di seguito.

Gruppo di età	Dosaggio	Durata della terapia
da 12 a 17 anni	5 mg/kg una volta ogni 24 ore	Fino a 14 giorni
da 7 a 11 anni	7 mg/kg una volta ogni 24 ore	
da 2 a 6 anni	9 mg/kg una volta ogni 24 ore	
da 1 a < 2 anni	10 mg/kg una volta ogni 24 ore	

Daptomicina Hikma viene somministrato per via endovenosa in soluzione di sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 6.6).

Daptomicina Hikma non deve essere usato più di una volta al giorno.

I livelli di creatinfosfochinasi (CPK) devono essere misurati al basale e a intervalli regolari (almeno settimanalmente) durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

daptomicina non deve essere somministrato a pazienti pediatrici di età inferiore a un anno per via del rischio di potenziali effetti sui sistemi muscolare, neuromuscolare e/o nervoso (sia periferico e/o centrale) che sono stati osservati in cani neonati (vedere paragrafo 5.3).

La sicurezza e l'efficacia di daptomicina non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età al di sotto di 18 anni con endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus* o con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (SAB) quando associata a RIE o a cSSTI. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Negli adulti, Daptomicina Hikma viene somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o per iniezione endovenosa della durata di 2 minuti.

Nei pazienti pediatrici di età da 7 a 17 anni, Daptomicina Hikma viene somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). Nei pazienti pediatrici di età da 1 a 6 anni, Daptomicina Hikma viene somministrato per infusione endovenosa della durata di 60 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione/diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Se viene identificato un focolaio di infezione diverso da cSSTI o RIE dopo l'inizio della terapia

con Daptomicina Hikma, si deve prendere in considerazione l'istituzione di una terapia antibatterica alternativa che si sia dimostrata efficace nel trattamento dello specifico tipo di infezione(i) presente(i).

Reazioni anafilattiche e di ipersensibilità

Sono state riportate con daptomicina reazioni anafilattiche e di ipersensibilità. Se si verifica un reazione allergica a Daptomicina Hikma, si deve interrompere l'uso e istituire una terapia appropriata.

Polmonite

Gli studi clinici hanno dimostrato che daptomicina non è efficace nel trattamento della polmonite. Daptomicina Hikma non è quindi indicato nel trattamento della polmonite.

RIE da *Staphylococcus aureus*

I dati clinici sull'uso di daptomicina nel trattamento della RIE da *Staphylococcus aureus* si limitano a 19 pazienti (vedere "Dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche" al paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia di daptomicina in pazienti con infezioni di protesi valvolari o con endocardite infettiva del cuore sinistro da *Staphylococcus aureus*.

Infezioni profonde

I pazienti con infezioni profonde devono essere sottoposti, senza indugio, ad eventuali interventi chirurgici necessari (come sbrigliamento, rimozione di dispositivi protesici, intervento di sostituzione valvolare).

Infezioni da enterococchi

Non ci sono evidenze sufficienti a consentire di trarre conclusioni sulla possibile efficacia clinica di daptomicina verso le infezioni da enterococchi, compresi *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Inoltre, le dosi di daptomicina che potrebbero essere adeguate per il trattamento di infezioni enterococciche, con o senza batteriemia, non sono state determinate. Sono stati riportati fallimenti della terapia con daptomicina nel trattamento di infezioni enterococciche, nella maggior parte dei casi associate a batteriemia. In alcuni casi il fallimento terapeutico è stato correlato alla selezione di organismi con sensibilità ridotta o conclamata resistenza alla daptomicina (vedere paragrafo 5.1).

Microrganismi non sensibili

L'uso di antibatterici può promuovere l'iperproliferazione di microrganismi non sensibili. Se, in corso di terapia, viene a manifestarsi una sovrainfezione si devono adottare misure appropriate per il suo trattamento.

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Con daptomicina è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) (vedere paragrafo 4.8). In caso di CDAD sospetta o confermata, può essere necessario interrompere l'uso di Daptomicina Hikma e iniziare un trattamento appropriato, come indicato dal punto di vista clinico.

Interazioni con esami diagnostici

Sono stati osservati un falso prolungamento del tempo di protrombina (PT) e l'innalzamento del rapporto internazionale normalizzato (INR) quando venivano utilizzati per gli esami alcuni reagenti di tromboplastina ricombinante (vedere anche paragrafo 4.5).

Creatina fosfochinasi e miopatia

Durante la terapia con daptomicina, sono stati segnalati aumenti dei livelli plasmatici di creatina fosfochinasi (CPK, isoenzima MM), associati a dolori muscolari e/o debolezza e casi di miosite,

mioglobinemia e rhabdmiolisi (vedere anche paragrafi 4.5, 4.8 e 5.3). Negli studi clinici, l'aumento marcato nella CPK plasmatica a > 5 volte il limite massimo della norma (ULN) senza sintomi muscolari è stato osservato con maggior frequenza nei pazienti trattati con daptomicina (1,9%) rispetto a quelli trattati con i farmaci di confronto (0,5%). Alla luce di queste osservazioni, si raccomanda:

- di misurare la CPK plasmatica al basale e, successivamente, ad intervalli regolari (almeno una volta alla settimana) durante la terapia in tutti i pazienti.
- di misurare la CPK più frequentemente (es. ogni 2-3 giorni almeno durante le prime due settimane di trattamento) nei pazienti che presentano un rischio più elevato di insorgenza di miopatia, ad esempio nei pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado (clearance della creatinina < 80 ml/min; vedere anche paragrafo 4.2), compresi quelli in emodialisi e nei pazienti che assumono altri medicinali la cui associazione alla miopatia è nota (ad es. inibitori della HMG-CoA reduttasi, fibrati e ciclosporina).
- di prendere in considerazione, all'avvio della terapia con daptomicina, la possibilità che i pazienti, con valori di CPK che superano di 5 volte il limite maggiore della norma al basale, siano a maggior rischio di ulteriori aumenti in corso di terapia con daptomicina, dal momento che tale possibilità non può essere esclusa; nel caso in cui la daptomicina venga somministrata, questa tipologia di pazienti deve essere monitorata con frequenza superiore ad una volta alla settimana.
- di non somministrare Daptomicina Hikma ai pazienti che assumono altri medicinali associati a miopatia, a meno che non si ritenga che il beneficio per il paziente superi il rischio.
- di sottoporre i pazienti ad esami regolari in corso di terapia, per accertare la presenza di eventuali segni e sintomi che possono essere suggestivi di miopatia.
- di monitorare i livelli di CPK ogni 2 giorni nei pazienti in cui insorgono inspiegabilmente dolore, sensibilità, debolezza e crampi muscolari; se il livello di CPK supera di 5 volte il limite massimo della norma, la somministrazione di Daptomicina Hikma deve essere sospesa in presenza di una sintomatologia muscolare inspiegabile.

Neuropatia periferica

I pazienti che, durante la terapia con Daptomicina Hikma, manifestano segni e sintomi suggestivi di neuropatia periferica vanno esaminati e si deve prendere in considerazione l'opportunità di sospendere il trattamento con daptomicina (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Popolazione pediatrica

Daptomicina non deve essere somministrato a pazienti pediatrici di età inferiore ad un anno per il rischio di potenziali effetti sui sistemi muscolare, neuromuscolare e/o nervoso (periferico e/o centrale) che sono stati osservati in cani neonati (vedere paragrafo 5.3).

Polmonite eosinofila

Sono stati segnalati casi di polmonite eosinofila nei pazienti a cui è stato somministrato daptomicina (vedere paragrafo 4.8). Nella maggioranza dei casi segnalati associati a daptomicina, i pazienti hanno sviluppato febbre, dispnea con insufficienza respiratoria ipossica e infiltrati polmonari diffusi. La maggioranza dei casi si è verificata dopo oltre 2 settimane di trattamento con daptomicina e sono migliorati dopo sospensione di daptomicina e inizio di terapia steroidea. Dopo una nuova esposizione sono state segnalate recidive di polmoniti eosinofile. I pazienti che sviluppano questi segni e sintomi durante il trattamento con daptomicina Hikma devono essere sottoposti ad una tempestiva visita medica, comprensiva, dove appropriato, di lavaggio broncoalveolare per escludere altre cause (es. infezioni batteriche, infezioni da funghi, parassiti, altri medicinali). Il trattamento con daptomicina Hikma deve essere interrotto immediatamente e se appropriato si deve iniziare il trattamento con steroidi per via sistemica.

Danno renale

Sono stati segnalati casi di danno renale durante il trattamento con daptomicina. La presenza di

grave danno renale può, di per sé, predisporre il paziente all'aumento dei livelli di daptomicina, che, a sua volta, può aumentare il rischio di miopatia (vedere punti precedenti).

Nei pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min è necessario modificare l'intervallo tra le dosi di daptomicina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia della modifica dell'intervallo tra le dosi non sono state valutate in sperimentazioni cliniche controllate e la raccomandazione si basa principalmente su dati di modelli farmacocinetici. Daptomicina Hikma deve essere somministrato a questa tipologia di pazienti solo se si ritiene che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale.

Prima di iniziare la terapia con Daptomicina Hikma, cautela è richiesta nella somministrazione di Daptomicina Hikma ai pazienti che presentano già un certo grado di danno renale (clearance della creatinina < 80 ml/min). Si consiglia il monitoraggio regolare della funzione renale (vedere anche paragrafo 5.2).

Si consiglia il monitoraggio della funzione renale anche nel caso di somministrazione concomitante di agenti potenzialmente nefrotossici, a prescindere dallo stato della funzione renale preesistente (vedere anche paragrafo 4.5).

Obesità

Nei soggetti obesi con un indice di massa corporea (IMC) > 40 kg/m² ma con una clearance della creatinina > 70 ml/min, l'AUC_{0-∞} della daptomicina è risultata significativamente più elevata (media superiore a 42%) rispetto all'identico gruppo di controllo di non obesi. Alla luce del fatto che i dati sulla sicurezza e l'efficacia della daptomicina nei pazienti molto obesi sono limitati, si raccomanda cautela nel suo uso. Allo stato attuale delle conoscenze, non esistono tuttavia evidenze della necessità di ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo della daptomicina non è mediato, o lo è in misura lieve, dal citocromo P450 (CYP450). È poco probabile che la daptomicina possa inibire o indurre il metabolismo di medicinali metabolizzati dal sistema P450.

Gli studi di interazione di daptomicina sono stati condotti con aztreonam, tobramicina, warfarin e probenecid. La daptomicina non ha effetto sulla farmacocinetica di warfarin o probenecid, né questi medicinali alterano la farmacocinetica della daptomicina. La farmacocinetica della daptomicina non viene significativamente alterata dall'aztreonam.

Sebbene si siano osservate piccole variazioni della farmacocinetica di daptomicina e tobramicina quando somministrate contemporaneamente mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti usando una dose di daptomicina di 2 mg/kg, tali variazioni non sono risultate statisticamente significative. Alle dosi approvate di daptomicina, l'interazione tra daptomicina e tobramicina non è nota. Si raccomanda cautela quando Daptomicina Hikma è somministrato con tobramicina.

L'esperienza sulla somministrazione concomitante di daptomicina e warfarin è limitata. Non sono stati condotti studi su daptomicina con anticoagulanti diversi dal warfarin. L'attività anticoagulante nei pazienti che ricevono Daptomicina Hikma e warfarin deve essere controllata sin dall'inizio per diversi giorni dopo che è stata istituita la terapia Daptomicina Hikma.

L'esperienza sulla somministrazione concomitante della daptomicina e di altri medicinali che possono scatenare la miopatia (ad esempio inibitori dell'HGM-CoA reduttasi) è limitata. Sono stati tuttavia osservati alcuni casi di innalzamento marcato nei livelli di CPK e di rbdomiolisi nei pazienti che assumevano uno di questi medicinali in concomitanza con daptomicina. Si

raccomanda pertanto di sospendere temporaneamente, se possibile, l'uso degli altri medicinali associati a miopatia durante il trattamento con Daptomicina Hikma, a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Qualora sia impossibile evitare la co-somministrazione, i livelli di CPK vanno misurati con frequenza superiore ad una volta alla settimana; i pazienti vanno inoltre monitorati attentamente per accertare l'eventuale presenza di segni o sintomi suggestivi di miopatia. Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.3.

Considerato che la daptomicina viene eliminata principalmente per filtrazione renale, i livelli plasmatici possono risultare aumentati durante la co-somministrazione di medicinali che riducono la filtrazione renale (ad es. FANS ed inibitori della COX-2). È inoltre possibile che si verifichi un'interazione farmacodinamica durante la co-somministrazione, causata dal sovrapporsi degli effetti renali. Pertanto, è richiesta cautela nella co-somministrazione della daptomicina e di qualsiasi altro medicinale, noto per la capacità di ridurre la filtrazione renale.

Durante l'osservazione post-marketing, sono stati segnalati casi di interferenza tra la daptomicina e particolari reagenti impiegati in alcuni saggi per determinare il tempo di protrombina/rapporto di normalizzazione internazionale (TP/INR). Tale interferenza ha provocato un falso prolungamento del TP e un aumento dell'INR. Qualora vengano osservate anomalie inspiegabili nel TP/INR nei pazienti in terapia con daptomicina, deve essere presa in considerazione una possibile interazione *in vitro* con il test di laboratorio. La possibilità di risultati errati può essere minimizzata posticipando il più possibile il prelievo dei campioni per gli esami del TP e l'INR fino a quando la concentrazione di daptomicina nel plasma è ai livelli più bassi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per la daptomicina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Daptomicina Hikma non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, ossia solo se il beneficio atteso superi il possibile rischio.

Allattamento

In uno studio su un singolo caso nell'uomo, daptomicina è stato somministrato per via endovenosa ogni giorno per 28 giorni ad una madre che allattava, ad una dose di 500 mg/giorno e al giorno 27 sono stati raccolti campioni del latte della paziente nel corso delle 24 ore. La più alta concentrazione di daptomicina misurata nel latte materno è risultata essere 0,045 µg/ml, che corrisponde ad una concentrazione bassa. Pertanto, sino a quando si avrà una maggiore esperienza, l'allattamento deve essere interrotto quando Daptomicina Hikma viene somministrato a donne che allattano.

Fertilità

Per la daptomicina non sono disponibili dati clinici relativi alla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Sulla base delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaco, si ritiene improbabile che daptomicina induca effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, daptomicina è stato somministrato a 2.011 soggetti. Nell'ambito di questi studi,

1.221 soggetti ricevevano una dose giornaliera di 4 mg/kg, di questi 1.108 erano pazienti e 113 volontari sani; 460 soggetti ricevevano una dose giornaliera di 6 mg/kg, di questi 304 erano pazienti e 156 volontari sani. Sono state segnalate reazioni avverse (ossia quelle che, secondo lo sperimentatore, sono possibilmente, probabilmente o definitivamente correlate al medicinale) con frequenze simili per daptomicina e per gli schemi posologici di confronto.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente (con frequenza comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) sono: infezioni micotiche, infezioni delle vie urinarie, infezione da candida, anemia, ansia, insonnia, capogiro, cefalea, ipertensione, ipotensione, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, gonfiore e tensione addominali, test di funzionalità epatica anormale (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)), eruzione cutanea, prurito, dolore alle estremità, aumento della creatininfosfochinasi (CPK) serica, reazioni al sito di somministrazione, ipertensione, astenia.

Reazioni avverse riportate meno frequentemente ma più gravi comprendono reazioni di ipersensibilità, polmonite eosinofila, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), angioedema e rhabdomiolisi.

Tabella delle reazioni avverse

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse durante la terapia e il follow-up, con frequenza corrispondente a molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse da studi clinici e da segnalazioni post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Infezioni micotiche, infezione delle vie urinarie, infezione da candida Fungemia Diarrea associata a Clostridium difficile**
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Raro:</i>	Anemia Trombocitemia, eosinofilia, aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) Prolungamento del PT (Protrombina)
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota*:</i> <i>Non nota*:</i> <i>Non nota*:</i>	Ipersensibilità**, riportata con segnalazioni isolate spontanee comprendenti, ma non limitate a angioedema, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eosinofilia polmonare, eruzione vescicolobollosa con compromissione delle membrane mucose e sensazione di gonfiore orofaringeo Anafilassi** Reazioni all'infusione, che comprendevano i seguenti sintomi: tachicardia, sibilo respiratorio, ipertensione,

		rigidità, vampate sistemiche, vertigini, sincope e sapore metallico in bocca
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i>	Riduzione dell'appetito, iperglicemia, squilibrio elettrolitico
Disturbi psichiatrici	<i>Comune</i>	Ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Capogiro, cefalea Parestesia, alterazione del gusto, tremore Neuropatia periferica**
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comune:</i>	Vertigini
Patologie cardiache	<i>Non comune:</i>	Tachicardia sopraventricolare, extrasistole
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Iperensione, ipotensione Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non nota*:</i>	Polmonite eosinofila1**, tosse
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, gonfiore e tensione addominali Dispepsia, glossite
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i> <i>Raro:</i>	Test di funzionalità epatica anormale2 (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)) Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Eruzione cutanea, prurito Orticaria
	<i>Non nota*:</i>	Pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota*:</i>	Dolore alle estremità, aumento della creatinfosfochinasi (CPK)2 serica Miosite, aumento della mioglobina, debolezza muscolare, dolore muscolare, artralgia, aumento della lattato deidrogenasi (LDH) serica Rabdomiolisi3**
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i>	Compromissione della funzionalità renale, compresa l'insufficienza renale, aumento della creatinina serica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i>	Vaginite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	Reazioni a livello del sito di somministrazione, piressia, astenia Affaticamento, dolore

* Sulla base delle segnalazioni post-marketing. Poiché queste reazioni sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile definire in modo affidabile la loro frequenza, che è quindi classificata come non nota.

** Vedere paragrafo 4.4.

- ¹ Sebbene non sia nota l'incidenza esatta della polmonite eosinofila associata a daptomicina, attualmente il numero di segnalazioni spontanee è molto basso (<1/10.000).
- ² In alcuni casi di miopatia accompagnata da innalzamento della CPK e sintomi muscolari, i pazienti presentavano anche un aumento delle transaminasi, probabilmente correlato agli effetti muscolo-scheletrici. La maggioranza degli aumenti delle transaminasi era di Grado 1-3 e si risolveva dopo la sospensione del trattamento.
- ³ Laddove erano disponibili i dati clinici dei pazienti si è visto che circa il 50% dei casi si è manifestato in presenza di danno renale preesistente o in presenza di terapia concomitante con medicinali noti per indurre la rhabdomiolisi.

I dati sulla sicurezza della somministrazione di daptomicina mediante iniezione endovenosa da 2 minuti derivano da due studi di farmacocinetica in volontari sani. Sulla base dei risultati di questi studi, entrambi i metodi di somministrazione, l'iniezione endovenosa da 2 minuti e l'infusione endovenosa da 30 minuti, hanno avuto profili simili di sicurezza e tollerabilità. Non ci sono state differenze di rilievo nella tollerabilità locale o nella natura e frequenza delle reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si consiglia una terapia di supporto. La daptomicina viene eliminata lentamente dall'organismo mediante emodialisi (circa il 15% della dose somministrata viene eliminata nell'arco di 4 ore) o dialisi peritoneale (circa l'11% della dose somministrata viene eliminata nell'arco di 48 ore).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Altri antibatterici, codice ATC: J01XX09

Meccanismo d'azione

La daptomicina è un prodotto lipopeptidico ciclico naturale, attivo solo contro i batteri Gram-positivi.

Il meccanismo d'azione è dato dalla capacità della daptomicina di legarsi (in presenza di ioni di calcio) alle membrane batteriche delle cellule nella fase sia proliferativa che stazionaria, inducendo la depolarizzazione e la rapida inibizione della sintesi delle proteine, del DNA e dell'RNA. Questa azione porta alla morte cellulare dei batteri con lisi cellulare trascurabile.

Rapporto PK/PD

In vitro e *in vivo* nei modelli animali, la daptomicina mostra una rapida azione battericida, dipendente dalla concentrazione, contro gli organismi Gram-positivi. Nei modelli animali, l'AUC/MIC e la C_{max}/MIC si correlano all'efficacia e alla prevista uccisione dei batteri *in vivo* a dosi singole equivalenti alle dosi di 4 mg/kg e di 6 mg/kg al giorno nell'uomo.

Meccanismi di resistenza

Sono stati segnalati ceppi con una diminuita sensibilità alla daptomicina, specialmente durante il trattamento di pazienti con infezioni difficili da trattare e/o dopo somministrazione per periodi prolungati. In particolare, in pazienti con infezioni da *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, compresi pazienti con batteriemia, sono stati segnalati casi di fallimento terapeutico che sono stati correlati alla selezione di organismi con sensibilità ridotta o resistenza conclamata alla daptomicina.

Il(i) meccanismo(i) di resistenza alla daptomicina non è(sono) ancora completamente noto(i).

Breakpoint

Il breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC) stabilito dall'EUCAST (*European Committee*

on Antimicrobial Susceptibility Testing) per gli stafilococchi e streptococchi (ad eccezione di *S. pneumoniae*) sono Sensibile ≤ 1 mg/l e Resistente > 1 mg/l.

Sensibilità

Per specie selezionate, la prevalenza della resistenza può variare per aree geografiche e nel tempo, per cui è opportuno disporre di dati sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni gravi. Se del caso, si deve ricorrere alla consulenza di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente, almeno per alcuni tipi di infezione.

Specie comunemente sensibili
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Stafilococchi coagulase-negativi
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> sottospecie <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptococchi di gruppo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Organismi Gram-negativi

* denota le specie contro le quali si ritiene che l'attività sia stata dimostrata in modo soddisfacente negli studi clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

In due sperimentazioni cliniche sulle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, il 36% dei pazienti trattati con daptomicina soddisfaceva i criteri di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Il tipo più comune di infezione trattata era l'infezione delle lesioni (38% dei pazienti), mentre il 21% presentava ascessi maggiori. Nel decidere se utilizzare Daptomicina Hikma, vanno prese in considerazione queste limitazioni della popolazione di pazienti trattata.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto su 235 pazienti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (ossia almeno una coltura ematica positiva per *Staphylococcus aureus* prima di ricevere la prima dose) 19 pazienti, su 120 trattati con daptomicina, rispondevano ai criteri per la RIE. Di questi 19 pazienti 11 erano infetti da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina e 8 da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. Le percentuali di successo nei pazienti con RIE sono descritte nella tabella sottostante.

Popolazione	Daptomicina	Confronto	Differenze nel successo
	n/N (%)	n/N (%)	Tasso (IC 95%)
Popolazione ITT (<i>intention to treat</i>)			

RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Popolazione PP (per protocollo)			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

E' stata osservata la mancata risposta al trattamento a causa di infezioni da *Staphylococcus aureus* persistenti o recidivanti in 19/120 (15,8%) pazienti trattati con daptomicina; in 9/53 (16,7%) pazienti trattati con vancomicina e in 2/62 (3,2%) pazienti trattati con penicillina semisintetica antistafilococco. Nell'ambito di queste mancate risposte sei pazienti trattati con daptomicina ed un paziente trattato con vancomicina erano infetti da *Staphylococcus aureus* e avevano sviluppato un aumento della MICs di daptomicina durante o a seguito della terapia (vedere sopra "Meccanismi di resistenza"). La maggior parte dei pazienti che non hanno risposto alla terapia, a causa di infezione da *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante, presentavano infezione profonda e non erano stati sottoposti ai necessari interventi chirurgici.

La sicurezza e l'efficacia di daptomicina sono state valutate in pazienti pediatrici di età da 1 a 17 anni (Studio DAP-PEDS-07-03) con cSSTI causata da patogeni Gram positivi. I pazienti sono stati arruolati con un approccio graduale in gruppi di età ben definiti e trattati con dosi età-dipendenti una volta al giorno per un massimo di 14 giorni, come segue:

- Gruppo di età 1 (n=113): da 12 a 17 anni trattati con daptomicina alla dose di 5 mg/kg o con terapia standard (*Standard-Of-Care*, SOC);
- Gruppo di età 2 (n=113): da 7 a 11 anni trattati con daptomicina alla dose di 7 mg/kg o con SOC;
- Gruppo di età 3 (n=125): da 2 a 6 anni trattati con daptomicina alla dose di 9 mg/kg o con SOC;
- Gruppo di età 4 (n=45): da 1 a < 2 anni trattati con daptomicina alla dose di 10 mg/kg o con SOC.

L'obiettivo primario dello Studio DAP-PEDS-07-03 era la valutazione della sicurezza del trattamento. Gli obiettivi secondari comprendevano una valutazione di efficacia di dosi età-dipendenti di daptomicina somministrata per via endovenosa rispetto alla terapia standard. Il principale endpoint di efficacia era l'esito clinico definito dallo sponsor alla valutazione della cura (TOC), rilevato da un medico in cieco.

Nello studio sono stati trattati un totale di 389 soggetti, inclusi 256 e 133 soggetti che avevano ricevuto daptomicina e terapia standard, rispettivamente. In tutte le popolazioni le percentuali di successo clinico erano paragonabili tra i bracci di trattamento con daptomicina e terapia standard, supportando l'analisi di efficacia primaria nella popolazione ITT.

Sintesi dell'esito clinico definito dallo sponsor alla valutazione della cura:

	Successo clinico		differenza %
	DAP n/N (%)	SOC n/N (%)	
Popolazione Intent-to-treat	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Popolazione Intent-to-treat modificata	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Valutabile clinicamente	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Valutabile microbiologicamente (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Inoltre il tasso di risposta terapeutica complessiva è stato simile nei bracci di trattamento con daptomicina e SOC per le infezioni da MRSA, MSSA e *Streptococcus pyogenes* (vedere

tabella di seguito; popolazione ME); i tassi di risposta sono stati > 94% per entrambi i bracci di trattamento per questi comuni patogeni.

Sommario della risposta terapeutica complessiva per tipo di patogeno al basale (popolazione ME):

Patogeno	Tasso di successo ^a n/N (%)	
	Daptomicina	Confronto
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino sensibile (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Soggetti che hanno raggiunto il successo clinico (Risposta Clinica di “Cura” o “Migliorata”) e successo microbiologico (risposta a livello di patogeno di “Eradicato” o “Presunto eradicato”) sono classificati come successo terapeutico complessivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della daptomicina è di regola lineare ed indipendente dal tempo a dosi comprese tra 4 e 12 mg/kg somministrate in dose singola giornaliera mediante infusione endovenosa da

30 minuti per un periodo fino a 14 giorni nei volontari sani. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte alla terza dose giornaliera.

Nell'intervallo delle dosi terapeutiche approvate (da 4 a 6 mg/kg), la daptomicina somministrata mediante iniezione endovenosa da 2 minuti mostra anche una farmacocinetica proporzionale alla dose. Nei volontari sani si è riscontrata una esposizione paragonabile (AUC e C_{max}) dopo somministrazione di daptomicina per iniezione endovenosa da 2 minuti o per infusione endovenosa da 30 minuti.

Gli studi su animali hanno dimostrato che la daptomicina non viene assorbita in misura significativa dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Nei volontari adulti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario della daptomicina è risultato di circa 0,1 l/kg ed indipendente dalla dose. Gli studi di distribuzione tissutale nei ratti hanno evidenziato che la daptomicina sembra attraversare solo in minima parte la barriera ematoencefalica e placentare dopo la somministrazione di una dose singola o di dosi multiple.

La daptomicina lega reversibilmente le proteine plasmatiche umane in un modo indipendente dalla concentrazione. Nei volontari sani e nei pazienti trattati con daptomicina, il legame con le proteine era in media pari al 90%, compresi i soggetti con danno renale.

Biotrasformazione

Negli studi *in vitro*, la daptomicina non è stata metabolizzata dagli enzimi microsomiali epatici umani. Gli studi *in vitro* con gli epatociti umani indicano che la daptomicina non inibisce né induce l'attività delle seguenti isoforme del citocromo P450 umano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. È improbabile che la daptomicina possa inibire o indurre il metabolismo di medicinali metabolizzati dal sistema P450.

Dopo infusione con daptomicina-14C in adulti sani, la radioattività plasmatica è risultata simile alla concentrazione determinata con la titolazione microbiologica. Nelle urine sono stati rilevati metaboliti inattivi, determinati mediante la differenza tra le concentrazioni radioattive totali e le concentrazioni microbiologicamente attive. In un altro studio nessun metabolita è stato

osservato nel plasma, mentre nelle urine sono state trovate quantità trascurabili di tre metaboliti ossidativi e di un composto non identificato. Il sito del metabolismo non è stato identificato.

Eliminazione

La daptomicina viene escreta principalmente per via renale. Nell'uomo, la co-somministrazione di probenecid e daptomicina non ha effetti sulla farmacocinetica della daptomicina; questa osservazione suggerisce la bassa o assente secrezione tubulare attiva della daptomicina.

Successivamente alla somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica della daptomicina è di circa 7-9 ml/h/kg, mentre la clearance renale è di 4-7 ml/h/kg.

In uno studio sull'equilibrio di massa utilizzando materiale radiomarcato, il 78% della dose somministrata è stato rilevato dalle urine sulla base della radioattività totale, mentre la rilevazione urinaria della daptomicina immodificata era di circa il 50% della dose. Circa il 5% del radiomarcatore somministrato è stato escreto nelle feci.

Popolazioni particolari

Anziani

Dopo somministrazione di una dose endovenosa singola di 4 mg/kg di daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti, la clearance totale media della daptomicina è risultata inferiore di circa il 35% e l'AUC_{0-∞} media superiore di circa il 58% nei soggetti anziani (età ≥ 75 anni) rispetto a quelle nei soggetti giovani sani (età compresa tra 18 e 30 anni). Non ci sono state differenze nella C_{max}. Molto probabilmente le differenze riscontrate sono dovute alla normale riduzione della funzionalità renale che si osserva nella popolazione anziana.

Non è richiesto aggiustare la dose unicamente in base all'età. Si deve tuttavia valutare la funzione renale e ridurre la dose in presenza di grave danno renale.

Bambini e adolescenti (età < 18 anni)

La farmacocinetica della daptomicina dopo una dose singola di 4 mg/kg di daptomicina è stata valutata in tre gruppi di pazienti pediatrici con comprovata o sospetta infezione da Gram positivi (2-6 anni, 7-11 anni e 12-17 anni). La farmacocinetica di daptomicina dopo una dose singola di 4mg/ml in adolescenti di età compresa tra 12-17 anni è generalmente simile a quella osservata in soggetti adulti sani con normale funzione renale con un andamento verso valori inferiori della AUC e C_{max} negli adolescenti. Nei gruppi dei più giovani (2-6 anni e 7-11 anni) la clearance totale è risultata superiore rispetto a quella degli adolescenti, con conseguenti minore esposizione (C_{max} e AUC) e minore emivita di eliminazione. In questo studio l'efficacia non è stata valutata.

È stato condotto un altro studio per valutare la farmacocinetica della daptomicina dopo una dose singola di 8 mg/kg o 10 mg/kg di daptomicina mediante infusione di 1 o 2 ore in soggetti pediatrici di età compresa tra 2 e 6 anni, con comprovata o sospetta infezione da Gram positivi che stavano già ricevendo una terapia antibatterica standard.

Dopo la somministrazione di dosi singole di 8 e 10 mg/kg, l'esposizione media (AUC_{0-∞}) è stata circa 429 e 550 µg*ora/ml rispettivamente, simile all'esposizione osservata negli adulti per la dose di

4 mg/kg allo stato stazionario (495 µg*ora/ml). La farmacocinetica della daptomicina sembra essere lineare, nell'intervallo di dosi studiato. L'emivita, la clearance e il volume di distribuzione sono risultati simili per entrambe le dosi.

È stato condotto uno studio di fase 4 per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di daptomicina in pazienti pediatrici (da 1 a 17 anni, inclusi) con cSSTI causata da patogeni Gram-

positivi. I pazienti sono stati arruolati in 4 gruppi (vedere paragrafo 5.1). Dosi di daptomicina da 5 a 10 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa e un totale di 256 bambini hanno ricevuto daptomicina. Tra questi, 45 bambini appartenenti a tutti i gruppi di età sono stati impiegati per effettuare il campionamento farmacocinetico. Dopo la somministrazione di dosi multiple, l'AUC_{0-tau} di daptomicina è stata di 387, 438, 439 e 466 µg×hr/ml per i gruppi di età 12-17 anni, 7-11 anni, 2-6 anni e 1-<2 anni, rispettivamente, indicando che l'esposizione alla daptomicina è risultata simile tra i diversi gruppi di età dopo l'aggiustamento posologico sulla base del peso corporeo e dell'età.

La C_{max} media variava da 62,4 µg/ml a 81,9 µg/ml. Il t_{1/2} terminale variava da 3,8 a 5,3 ore tra i diversi gruppi di età mentre la clearance media allo steady-state variava da 13,3 a 21,5 ml/hr/kg. Anche la corrispondente clearance nei pazienti del gruppo di età inferiore è risultata superiore, coerentemente con le precedenti osservazioni. I livelli di esposizione raggiunti con queste dosi sono risultati coerenti con quelli raggiunti nello studio sulla cSSTI nell'adulto.

Obesità

Rispetto ai soggetti non obesi, l'esposizione sistemica alla daptomicina, così come misurata dall'AUC, è risultata superiore di circa il 28% nei soggetti moderatamente obesi (Indice di massa corporea pari a 25-40 kg/m²) e del 42% in quelli estremamente obesi (Indice di massa corporea > 40 kg/m²). Non si ritiene, tuttavia, che sia necessario aggiustare la dose unicamente in base all'obesità.

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso nella farmacocinetica della daptomicina.

Danno renale

Dopo la somministrazione di una dose endovenosa singola di 4 mg/kg o di 6 mg/kg di daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti a pazienti con diversi gradi di danno renale, con il diminuire della funzionalità renale (clearance della creatinina) la clearance totale (CL) della daptomicina è diminuita, mentre è aumentata l'esposizione sistemica (AUC).

In base ai dati e ai modelli di farmacocinetica, l'AUC della daptomicina nel primo giorno dopo somministrazione di una dose di 6 mg/kg a pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua è risultata 2 volte superiore a quella osservata nei pazienti con normale funzionalità renale che hanno ricevuto la stessa dose. Nel secondo giorno di somministrazione di una dose di 6 mg/kg a pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua l'AUC della daptomicina è risultata circa 1,3 volte superiore a quella osservata dopo una seconda dose di 6 mg/kg nei pazienti con normale funzionalità renale. In base a quanto sopra descritto, si raccomanda di somministrare la daptomicina ai pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua ogni 48 ore, alla dose raccomandata per il tipo di infezione in trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica moderata (classificazione B della compromissione della funzionalità epatica di Child-Pugh), la farmacocinetica della daptomicina non è risultata alterata rispetto ai volontari sani identici per sesso, età e peso dopo la somministrazione di una dose singola di 4 mg/kg. Non è necessario alcun aggiustamento di dose quando la daptomicina viene somministrata a pazienti con moderata compromissione epatica. Non è stata valutata la farmacocinetica della daptomicina nei pazienti affetti da grave compromissione epatica (classificazione C di Child-Pugh).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di durata clinicamente rilevante (14-28 giorni), la somministrazione di daptomicina è risultata associata a lievi alterazioni muscoloscheletriche degenerative/rigenerative nei ratti e nei cani. Le alterazioni microscopiche nel muscolo scheletrico sono risultate minime (riguardando circa lo 0,05% delle miofibre) e alle dosi più alte sono state accompagnate da innalzamenti della CPK. Non è stata osservata fibrosi o rabdomiolisi. A seconda della durata dello studio, tutti gli effetti sul muscolo, incluse le alterazioni microscopiche, sono risultati completamente reversibili entro 1-3 mesi dopo la sospensione della somministrazione. Non sono state osservate alterazioni funzionali o patologiche del muscolo liscio o cardiaco.

Nei ratti e nei cani la dose minima (LOEL) a cui si osserva miopatia corrisponde a livelli di esposizione da 0,8 a 2,3 volte i livelli terapeutici nell'uomo alla dose di 6 mg/kg (mediante infusione endovenosa da 30 minuti) per i pazienti con funzione renale normale. Poiché le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) sono paragonabili, i margini di sicurezza di entrambi i metodi di somministrazione sono molto simili.

Uno studio sul cane ha dimostrato che la miopatia scheletrica si riduceva dopo somministrazione singola giornaliera rispetto alla stessa dose totale giornaliera somministrata in modo frazionato, suggerendo che negli animali gli effetti miopatici sono principalmente correlati all'intervallo tra le dosi.

Sono stati osservati effetti neuroperiferici a dosi superiori rispetto a quelle associate agli effetti muscoloscheletrici nei ratti e nei cani adulti, ed erano principalmente correlati alla C_{max} plasmatica. Le alterazioni neuroperiferiche erano caratterizzate da una degenerazione assonale minima o lieve ed erano frequentemente associate ad alterazioni funzionali. Gli effetti microscopici e funzionali si sono rivelati completamente reversibili entro 6 mesi post-dosaggio. I margini di sicurezza per gli effetti neuroperiferici nei ratti e nei cani sono rispettivamente di 8 e 6 volte sulla base del confronto dei valori di C_{max} al NOEL, con un C_{max} raggiunto alla dose singola giornaliera di 6 mg/kg mediante infusione endovenosa di 30 minuti in pazienti con funzionalità renale normale.

I risultati degli studi *in vitro* e di alcuni studi *in vivo* disegnati per chiarire il meccanismo della miotossicità da daptomicina indicano che il bersaglio della tossicità è la membrana plasmatica di cellule muscolari differenziate che si contraggono spontaneamente. Non è stato identificato quale componente specifico della superficie cellulare sia il bersaglio diretto della daptomicina. Si è anche osservato danno/perdita mitocondriale; rimangono tuttavia da stabilire il ruolo ed il significato di questa evidenza sulla patologia complessiva. Questa evidenza non è stata associata ad un effetto sulla contrazione muscolare.

A differenza dei cani adulti, quelli giovani sembravano presentare una maggiore sensibilità alle lesioni neuroperiferiche rispetto alla miopatia scheletrica. I cani giovani hanno sviluppato lesioni neuroperiferiche e neurospinali a dosi inferiori rispetto a quelle associate a tossicità muscoloscheletrica.

In cani neonati, la daptomicina ha causato marcati segni clinici di spasmi, rigidità muscolare agli arti e compromissione dell'uso degli arti, determinando diminuzioni del peso corporeo e dello stato di salute generale a dosi ≥ 50 mg/kg/die e richiedendo una precoce interruzione del trattamento in questi gruppi di dose. A livelli di dose inferiore (25 mg/kg/die), sono stati osservati segni clinici lievi e reversibili di spasmi e un'incidenza di rigidità muscolare senza alcun effetto sul peso corporeo. Non vi è stata alcuna correlazione istopatologica nel tessuto del sistema nervoso periferico e centrale o nel muscolo scheletrico a qualsiasi livello di dose e il meccanismo e la rilevanza clinica dei segni clinici avversi sono pertanto sconosciuti.

I test di tossicità riproduttiva non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti sulla fertilità, sullo

sviluppo embriofetale o postnatale. Tuttavia, la daptomicina può attraversare la barriera placentare nelle femmine di ratto gravide (vedere paragrafo 5.2). Non è stata studiata l'escrezione della daptomicina nel latte di animali in allattamento.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine nei roditori. La daptomicina si è dimostrata non mutagena e non clastogenica in una serie di test di genotossicità *in vivo* e *in vitro*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Daptomicina Hikma è incompatibile fisicamente o chimicamente con le soluzioni contenenti glucosio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la ricostituzione: la stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione ricostituita nel flaconcino è stata dimostrata per 12 ore a 25°C e fino a 48 ore a 2°C – 8°C

Dopo la diluizione:

Stabilità chimico-fisica della soluzione diluita in sacche da infusione è stabilita come 12 ore a 25°C o a 24 ore a 2°C – 8°C

Per l'infusione endovenosa da 30 minuti, il periodo di conservazione complessivo (soluzione ricostituita nel flaconcino e soluzione diluita nella sacca da infusione; vedere paragrafo 6.6) a 25°C non deve superare le 12 ore (o 24 ore a 2°C – 8°C).

Per l'iniezione endovenosa da 2 minuti, il periodo di conservazione della soluzione ricostituita nel flaconcino (vedere paragrafo 6.6) non deve superare le 12 ore a 25°C (o 48 ore a 2°C – 8°C).

Tuttavia, dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare normalmente le 24 ore a 2°C–8°C

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e dopo la ricostituzione e diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini monouso in vetro trasparente di tipo I da 20 ml con tappo di gomma e capsula di chiusura in alluminio con sovracapsula di plastica grigio.

Disponibili in confezioni contenenti 1 flaconcino o 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La daptomicina può essere somministrata per via endovenosa come infusione della durata di 30 o 60 minuti o come iniezione della durata di 2 minuti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La preparazione della soluzione per infusione richiede una ulteriore diluizione, come descritto qui di seguito.

Somministrazione di Daptomicina Hikma per infusione endovenosa da 30 o 60 minuti

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml di Daptomicina Hikma per infusione mediante ricostituzione del liofilizzato con 7 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Per la dissoluzione del liofilizzato sono necessari circa 15 minuti. Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hikma per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni: Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hikma liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

11. Togliere la sovracapsula in polipropilene in modo da esporre la parte centrale del tappo di gomma. Pulire la parte superiore del tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcool o di un'altra soluzione antisettica e lasciare asciugare. Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma con la punta diretta verso la parete del flaconcino.
12. Agitare il flaconcino con delicato movimento rotatorio per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
13. Agitare infine il flaconcino con delicato movimento rotatorio per qualche minuto fino ad ottenere una soluzione ricostituita limpida. Si deve evitare di agitare o scuotere energicamente il flaconcino per impedire la formazione di schiuma.
14. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hikma può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
15. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/ml) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
16. La soluzione ricostituita deve quindi essere diluita con una soluzione per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) (volume tipico 50 ml).
17. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Mantenendo il flaconcino capovolto mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima si estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
18. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'infusione endovenosa.
19. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
20. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30 o 60 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

È stato dimostrato che i seguenti agenti sono compatibili quando aggiunti alle soluzioni per infusione contenenti Daptomicina Hikma: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxone, gentamicina, fluconazolo, levofloxacina, dopamina, eparina e lidocaina.

Somministrazione di Daptomicina Hikma per iniezione endovenosa da 2 minuti

Per la ricostituzione di Daptomicina Hikma per iniezione endovenosa non si deve utilizzare acqua. Daptomicina Hikma deve essere ricostituito solo con cloruro di sodio allo 9 mg/ml (0,9%).

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml di Daptomicina Hikma per iniezione mediante ricostituzione del liofilizzato con 7 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Per la dissoluzione del liofilizzato occorrono circa 15 minuti. Il medicinale completamente ricostituito è di aspetto limpido e può avere alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hikma per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni: Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hikma liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

10. Togliere la sovracapsula in polipropilene in modo da esporre la parte centrale del tappo di gomma. Pulire la parte superiore del tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcool o di un'altra soluzione antisettica e lasciare asciugare. Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) in una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma con la punta diretta verso la parete del flaconcino.
11. Agitare il flaconcino con delicato movimento rotatorio per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
12. Agitare infine il flaconcino con delicato movimento rotatorio per qualche minuto fino ad ottenere una soluzione ricostituita limpida. Si deve evitare di agitare o scuotere energeticamente il flaconcino per impedire la formazione di schiuma.
13. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hikma può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
14. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/ml) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
15. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Mantenendo il flaconcino capovolto posizionare la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
16. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'iniezione endovenosa.
17. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
18. La soluzione ricostituita deve essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 2 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

I flaconcini di Daptomicina Hikma sono esclusivamente monouso.

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Italia SpA
Viale Certosa 10,
27100 Pavia
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045059019 - " 350 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile/Per Infusione " 1 Flaconcino In Vetro
045059021 - " 350 Mg Polvere Per Soluzione Iniettabile/Per Infusione " 5 Flaconcini In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO