

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ogni flaconcino contiene 350 mg di daptomicina.

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

Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ogni flaconcino contiene 500 mg di daptomicina.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

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

Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La daptomicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Pazienti adulti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI).
- Pazienti adulti con endocardite infettiva del cuore destro (RIE) causata da *Staphylococcus aureus*. Si raccomanda che la decisione di utilizzare la daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e sia 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, la daptomicina deve essere co-somministrata con gli 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 la daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti. Non c'è esperienza clinica nei pazienti relativamente alla somministrazione di daptomicina mediante iniezione della durata di 2 minuti. Questo modo di somministrazione è stato studiato solo nei soggetti sani. Tuttavia, quando è stato confrontato con le stesse dosi somministrate per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, non sono emerse differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nel profilo di sicurezza della daptomicina (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Posologia

Adulti

- cSSTI senza concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: la daptomicina 4 mg/kg viene somministrata 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*: la daptomicina 6 mg/kg viene somministrata una volta ogni 24 ore. Per l'adattamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità 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*: la daptomicina 6 mg/kg viene somministrata una volta ogni 24 ore. Per l'adattamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale, vedere di seguito. La durata della terapia deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

La daptomicina viene somministrata per via endovenosa in cloruro di sodio 0,9% (vedere paragrafo 6.6). La daptomicina non deve essere somministrata più di una volta al giorno.

Compromissione renale

La daptomicina viene eliminata principalmente per via renale.

Alla luce della limitata esperienza clinica (vedere la tabella e le sottostanti annotazioni), la daptomicina deve essere utilizzata in pazienti con qualsiasi grado di compromissione 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 compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Adattamenti della dose in pazienti con compromissione renale sulla base dell'indicazione e della *clearance* della creatinina

Indicazione d'uso	<i>Clearance</i> 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'adattamento dell'intervallo tra le dosi non sono state valutate in studi clinici controllati e le raccomandazioni derivano da studi di farmacocinetica e dai risultati di modelli farmacocinetici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- (2) Gli stessi adattamenti 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, la daptomicina deve essere somministrata nei giorni previsti per la dialisi, alla fine della dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun adattamento della dose quando la daptomicina viene somministrata ai pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe B di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2). Dal momento che non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh), è richiesta cautela nella somministrazione di daptomicina a questa tipologia di pazienti.

Anziani

Ai pazienti anziani devono essere somministrate le dosi raccomandate, ad eccezione di quelli che presentano compromissione renale severa (vedere punti precedenti e paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La daptomicina non deve essere somministrata a pazienti pediatrici di età inferiore a 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).

La sicurezza e l'efficacia della 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 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, la daptomicina viene somministrata per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6) della durata di 30 minuti o per iniezione endovenosa (vedere paragrafo 6.6) della durata di 2 minuti.

Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.

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

Con daptomicina sono state segnalate reazioni anafilattiche e di ipersensibilità. Se si verifica una reazione allergica alla daptomicina, si deve interrompere l'uso e istituire una terapia appropriata.

Polmonite

Gli studi clinici hanno dimostrato che la daptomicina non è efficace nel trattamento della polmonite. La daptomicina non è quindi indicata nel trattamento della polmonite.

RIE da *Staphylococcus aureus*

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

L'efficacia della daptomicina non è stata dimostrata in pazienti con infezioni delle protesi valvolari o con endocardite infettiva del cuore sinistro da *Staphylococcus aureus*.

Infezioni profonde

I pazienti con infezioni profonde devono essere sottoposti, tempestivamente, 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 della daptomicina verso le infezioni da enterococchi, compresi *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Inoltre, non sono state determinate le dosi di daptomicina che potrebbero essere adeguate per il trattamento di infezioni enterococciche, con o senza batteriemia. Sono stati segnalati fallimenti della terapia con la daptomicina nel trattamento di infezioni enterococciche, nella maggior parte dei casi associate a batteriemia. In alcuni casi il fallimento terapeutico è stato associato alla selezione di organismi con ridotta sensibilità 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 la 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 e iniziare un trattamento appropriato, come indicato dal punto di vista clinico.

Interazioni con farmaci/esami diagnostici

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

Creatina fosfochinasi e miopatia

Durante la terapia con la 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 della CPK plasmatica a > 5 volte il limite massimo della norma (ULN) senza sintomi muscolari è stato osservato con maggior frequenza nei pazienti trattati con la 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 alla valutazione basale e, successivamente, a intervalli regolari (almeno una volta alla settimana) durante la terapia in tutti i pazienti;
- di misurare la CPK più frequentemente (ad 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), inclusi quelli in emodialisi o CAPD, e nei pazienti che assumono altri medicinali noti per la loro associazione con la miopatia (ad es. inibitori della HMG-CoA reduttasi, fibrati e ciclosporina);
- di prendere in considerazione, all'avvio della terapia con la daptomicina, la possibilità che i pazienti con valori di CPK che superano di 5 volte il limite massimo della norma al basale siano a maggior rischio di ulteriori aumenti in corso di terapia con la daptomicina; 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 la daptomicina 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 possano essere suggestivi di miopatia;
- di monitorare i livelli di CPK ogni 2 giorni nei pazienti in cui insorgono inspiegabilmente dolore, sensibilità, debolezza o crampi muscolari; la somministrazione di daptomicina deve essere sospesa in presenza di una sintomatologia muscolare inspiegabile e se il livello di CPK supera di 5 volte il limite massimo della norma.

Neuropatia periferica

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

Popolazione pediatrica

La daptomicina non deve essere somministrata a pazienti pediatrici di età inferiore a un anno per via del rischio di potenziali effetti sui sistemi muscolare, neuromuscolare e/o nervoso (periferico e/o centrale), effetti 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 stata somministrata la daptomicina (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi segnalati associati a daptomicina, i pazienti hanno sviluppato febbre, dispnea con insufficienza respiratoria ipossica e infiltrati polmonari diffusi. La maggior parte dei casi si è verificata dopo oltre 2 settimane di trattamento con la daptomicina ed è migliorata dopo interruzione della 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 la daptomicina devono essere sottoposti ad una tempestiva visita medica comprensiva, dove appropriato, di lavaggio broncoalveolare per escludere altre cause (ad es. infezioni batteriche, infezioni da funghi, parassiti, altri medicinali). Il trattamento con la daptomicina deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare il trattamento con steroidi per via sistemica.

Compromissione renale

Sono stati segnalati casi di compromissione renale durante il trattamento con la daptomicina. La presenza di compromissione renale severa può, di per sé, predisporre il paziente all'aumento dei livelli di daptomicina, che a sua volta, può aumentare il rischio di miopatia (vedere sopra).

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 dell'aggiustamento dell'intervallo tra le dosi non sono state valutate in studi clinici controllati e le raccomandazioni derivano principalmente da dati di modelli farmacocinetici. La daptomicina deve essere somministrata 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 Hospira, è richiesta cautela nella somministrazione di daptomicina ai pazienti che presentano già un certo grado di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 mL/min). Si consiglia il monitoraggio regolare della funzione renale (vedere paragrafo 5.2).

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

Obesità

Nei soggetti obesi con un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) > 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. Tenendo presente 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, non esiste tuttavia evidenza della necessità di ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 di 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 è co-somministrata con tobramicina.

L'esperienza relativa alla 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 e warfarin deve essere controllata sin dall'inizio per diversi giorni dopo che è stata istituita la terapia con Daptomicina Hospira.

L'esperienza relativa alla 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, nei pazienti che assumevano uno di questi medicinali in concomitanza con la

daptomicina, alcuni casi di marcato innalzamento dei livelli di CPK e di rhabdomiolisi. Si raccomanda pertanto di sospendere temporaneamente, se possibile, l'uso degli altri medicinali associati a miopatia durante il trattamento con la daptomicina, a meno che i benefici della co-somministrazione 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 la sorveglianza successiva all'immissione in commercio, 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 la 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 alla 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).

La daptomicina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, ossia solo se il beneficio atteso supera il possibile rischio.

Allattamento

In uno studio su un singolo caso nell'uomo, la daptomicina è stata somministrata per via endovenosa, ogni giorno per 28, giorni ad una madre che allattava, ad una dose di 500 mg/die e al 27° giorno sono stati raccolti campioni del latte della paziente nell'arco 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 la daptomicina viene somministrata 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 condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, la daptomicina è stata somministrata a 2.011 soggetti. Nell'ambito di tali studi, 1.221 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 4 mg/kg, di questi 1.108 erano pazienti e 113 volontari sani; 460 soggetti hanno ricevuto 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 la daptomicina e per gli schemi posologici di confronto.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (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, meteorismo e distensione, prove di funzionalità epatica anormale (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)), eruzione cutanea, prurito, dolore degli arti, aumento della creatininfosfochinasi (CPK) sierica, reazioni in sede di infusione, 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 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 da studi clinici e da segnalazioni successive all'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i>	Infezioni micotiche, infezioni delle vie urinarie, infezione da Candida
	<i>Non comune:</i>	Fungemia
	<i>Non nota*:</i>	Diarrea associata a <i>Clostridium difficile</i> **
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Comune:</i>	Anemia
	<i>Non comune:</i>	Trombocitemia, eosinofilia, aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato), leucocitosi
	<i>Raro:</i>	Prolungamento del TP (tempo di protrombina)

Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota*</i> :	Ipersensibilità**, riportata attraverso segnalazioni isolate spontanee comprendenti, ma non limitate ad angioedema, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eosinofilia polmonare, eruzione cutanea vescicolobollosa con compromissione delle membrane mucose e sensazione di gonfiore orofaringeo, anafilassi**, reazioni all'infusione che comprendono i seguenti sintomi: tachicardia, sibilo respiratorio, piressia, brividi febbrili, rossore sistemico, vertigini, sincope e sapore metallico in bocca
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>Comune:</i>	Capogiro, cefalea
	<i>Non comune:</i>	Parestesia, patologie del gusto, tremore, irritazione oculare
	<i>Non nota*</i> :	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>	Ipertensione, ipotensione
	<i>Non comune:</i>	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non nota*</i> :	Polmonite eosinofila ¹ **, tosse
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i>	Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, meteorismo e distensione
	<i>Non comune:</i>	Dispepsia, glossite
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i>	Prove della funzionalità epatica anormali ² (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP))
	<i>Raro:</i>	Ittero
Patologie della cute e del tessuto	<i>Comune:</i>	Eruzione cutanea, prurito
	<i>Non comune:</i>	Orticaria
	<i>Non nota*</i> :	Pustolosi esantematica acuta generalizzata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune:</i>	Dolore agli arti, aumento della creatina fosfochinasi (CPK) ² sierica
	<i>Non comune:</i>	Miosite, aumento della mioglobina, debolezza muscolare, dolore muscolare, artralgia, aumento della lattato deidrogenasi (LDH) sierica, crampi muscolari
	<i>Non nota*</i> :	Rabdomiolisi ³ **
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i>	Compromissione renale, compresa insufficienza renale, aumento della creatinina sierica

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i>	Vaginite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i>	Reazioni in sede di infusione, piressia, astenia
	<i>Non comune:</i>	Stanchezza, dolore

* Sulla base delle segnalazioni successive all'immissione in commercio. 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'esatta incidenza 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. Nella maggioranza dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato di grado 1-3 e si è risolto 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 compromissione renale preesistente o in presenza di terapia concomitante con medicinali noti per provocare rabdomiolisi.

I dati sulla sicurezza della somministrazione di daptomicina mediante iniezione endovenosa della durata di 2 minuti derivano da due studi di farmacocinetica condotti su volontari sani. Sulla base dei risultati di questi studi, entrambi i metodi di somministrazione, l'iniezione endovenosa della durata di 2 minuti e l'infusione endovenosa della durata di 30 minuti, hanno mostrato profili simili di sicurezza e tollerabilità. Non ci sono state rilevanti differenze 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 riportato nell'Allegato V.

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 attraverso 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 delle cellule batteriche sia nella fase proliferativa di crescita che in quella stazionaria, provocandone la depolarizzazione e la rapida inibizione della sintesi di proteine, DNA e RNA. Questa azione porta alla morte della cellula batterica con lisi cellulare trascurabile.

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismi di resistenza

Sono stati segnalati ceppi con una ridotta 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* o *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 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 locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni severe. Se necessario, quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente, almeno per alcuni tipi di infezione, si deve ricorrere alla consulenza di esperti.

Specie comunemente sensibili
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Stafilococchi coagulasi-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

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

Efficacia e sicurezza clinica

In due sperimentazioni cliniche sulle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, il 36% dei pazienti trattati con la daptomicina soddisfaceva i criteri della 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 la daptomicina, vanno prese in considerazione queste limitazioni della popolazione di pazienti trattata.

In uno studio clinico randomizzato controllato, condotto 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 la 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 (iniziale da trattare, <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 stato osservato l'insuccesso del trattamento a causa di infezioni da *Staphylococcus aureus* persistenti o recidivanti in 19/120 pazienti (15,8%) trattati con la daptomicina, in 9/53 pazienti (16,7%) trattati con vancomicina e in 2/62 pazienti (3,2%) trattati con penicillina semisintetica antistafilococco. Nell'ambito di questi fallimenti, sei pazienti trattati con la daptomicina ed un paziente trattato con vancomicina erano infetti da *Staphylococcus aureus* e avevano sviluppato un aumento della MIC di daptomicina durante o a seguito della terapia (vedere sopra "Meccanismi di resistenza"). La maggior parte dei pazienti per i quali la terapia non ha avuto successo, a causa di infezione da *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante, presentava infezione profonda e non era stata sottoposta ai necessari interventi chirurgici.

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 nei volontari sani in dose singola giornaliera mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti per un periodo fino a 14 giorni. Le concentrazioni allo stato stazionario (*steady state*) 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 della durata di 2 minuti o per infusione endovenosa della durata di 30 minuti.

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

Distribuzione

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

La daptomicina lega reversibilmente le proteine plasmatiche umane in un modo indipendente dalla concentrazione. Nei volontari sani e nei pazienti trattati con la daptomicina, il legame con le proteine era in media pari al 90%, compresi i soggetti con compromissione della funzionalità 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 poco probabile che la daptomicina possa inibire o indurre il metabolismo di medicinali metabolizzati dal sistema P450.

Dopo infusione con la 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 rilevate trascurabili quantità 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.

A seguito di somministrazione endovenosa, la *clearance* plasmatica della daptomicina è di circa 7-9 mL/h/kg, mentre la sua *clearance* renale è di 4-7 mL/h/kg.

In uno studio sull'equilibrio di massa con l'uso di materiale radiomarcato, il 78% della dose somministrata è stato recuperato dalle urine sulla base della radioattività totale, mentre il recupero urinario della daptomicina immodificata era di circa il 50% della dose. Circa il 5% del radiomarcatore somministrato è stato escreto nelle feci.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei soggetti anziani (età ≥ 75 anni), dopo somministrazione di una dose singola per via endovenosa di 4 mg/kg di daptomicina mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti, la *clearance* totale media della daptomicina è risultata inferiore di circa il 35% e la media dell' $AUC_{0-\infty}$ superiore di circa il 58% 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 necessario l'adattamento della dose sulla base della sola età. Si deve tuttavia valutare la funzione renale e la dose deve essere ridotta in presenza di compromissione renale severa.

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 adattare la dose unicamente in base all'obesità.

Sesso

Nella farmacocinetica della daptomicina, non sono state osservate differenze clinicamente significative correlate al sesso.

Compromissione renale

In pazienti con diversi gradi di compromissione renale, dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa di 4 mg/kg o di 6 mg/kg di daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti a, 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 pazienti in HD o in CAPD, sulla base dei dati e dei modelli di farmacocinetica, l'AUC della daptomicina nel primo giorno dopo somministrazione di una dose di 6 mg/kg 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 HD o in 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. Sulla base di quanto sopra riportato, si raccomanda di somministrare la daptomicina ai pazienti in HD o CAPD 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) e dopo la somministrazione di una dose singola di 4 mg/kg, la farmacocinetica della daptomicina non è risultata alterata rispetto ai volontari sani identici per sesso, età e peso. Non è necessario alcun adattamento della dose quando la daptomicina viene somministrata a pazienti con moderata compromissione epatica. Nei pazienti affetti da severa compromissione epatica (classificazione C di Child-Pugh), non è stata valutata la farmacocinetica della daptomicina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di durata clinicamente rilevante (14-28 giorni), nei ratti e nei cani, la somministrazione di daptomicina è risultata associata a lievi alterazioni muscoloscheletriche degenerative/rigenerative. Le alterazioni microscopiche nel muscolo scheletrico sono risultate minime (riguardando circa lo 0,05% delle miofibre colpite) 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 sulla muscolatura, 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 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 era inferiore 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.

Nei ratti e nei cani adulti, sono stati osservati effetti neuroperiferici a dosi superiori rispetto a quelle associate agli effetti muscoloscheletrici, 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 successivi alla somministrazione della dose. Nei ratti e nei cani, i margini di sicurezza per gli effetti neuroperiferici sono rispettivamente di 8 e 6 volte sulla base del confronto dei valori di C_{max} al NOEL (livello al quale non si osserva effetto/ *No Observed Effect Level*), con la C_{max} raggiunta alla dose singola giornaliera di 6 mg/kg mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti in pazienti con funzionalità renale normale.

I risultati degli studi *in vitro* e di alcuni studi *in vivo* disegnati per investigare 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 nervose periferiche e neuro spinali 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 caso 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, nelle femmine di ratto gravide si è visto che la daptomicina può attraversare la barriera placentare (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

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Daptomicina Hospira 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

3 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. È stato deciso che la stabilità chimico-fisica della soluzione diluita in sacche da infusione è di 12 ore a 25 °C o di 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. Questo medicinale non contiene conservanti o agenti batteriostatici. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile del periodo di conservazione durante l'uso che, di regola, non deve superare le 24 ore a 2 °C-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

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, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini monouso in vetro trasparente di tipo I da 10 mL con tappo di gomma grigio e capsula di chiusura in alluminio.

Disponibile 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

Daptomicina Hospira può essere somministrato per via endovenosa come infusione della durata di 30 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.

Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Daptomicina Hospira somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 minuti

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/mL di Daptomicina Hospira per infusione mediante ricostituzione del liofilizzato con 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira 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 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con 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. Agitare il flaconcino con delicato movimento rotatorio per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. 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.

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 Hospira 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 sodio cloruro 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. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere 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.
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 iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

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

Daptomicina Hospira somministrato come iniezione endovenosa della durata di 2 minuti

Per la ricostituzione di Daptomicina Hospira per iniezione endovenosa non si deve utilizzare acqua.

Daptomicina Hospira deve essere ricostituito solo con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/mL di Daptomicina Hospira per iniezione mediante ricostituzione del liofilizzato con 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 Hospira per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira 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 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con 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. Agitare il flaconcino con delicato movimento rotatorio per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. 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.
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 Hospira 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. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere 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 nell'arco di 2 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

I flaconcini di Daptomicina Hospira sono esclusivamente monouso.

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo 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.

Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Daptomicina Hospira somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 minuti

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/mL di Daptomicina Hospira per infusione mediante ricostituzione del liofilizzato con 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira 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 sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con 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. Agitare il flaconcino con delicato movimento rotatorio per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. 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.
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 Hospira 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 sodio cloruro 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. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere 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.
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 iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30, come descritto nel paragrafo 4.2.

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

Daptomicina Hospira somministrato come iniezione endovenosa della durata di 2 minuti

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

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/mL di Daptomicina Hospira per iniezione mediante ricostituzione del liofilizzato con 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 Hospira per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira 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 sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con 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. Agitare il flaconcino con delicato movimento rotatorio per assicurarsi che il prodotto sia completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. 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.
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 Hospira 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. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere 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 nell'arco di 2 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

I flaconcini di Daptomicina Hospira sono esclusivamente monouso.

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002
EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Marzo 2017
Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Hospira UK Ltd
Horizon,
Honey Lane
Maidenhead
Hurley
SL66RJ
REGNO UNITO

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che i medici potenziali prescrittori/utilizzatori di Daptomicina Hospira siano provvisti di:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Schema posologico

Lo schema posologico deve contenere i seguenti elementi essenziali:

- esiste il rischio di grave tossicità muscoloscheletrica e quindi è importante misurare la CPK all'inizio del trattamento e ad intervalli regolari. Nei pazienti con maggior rischio di sviluppare miopatia, la CPK deve essere misurata con maggiore frequenza.
- Daptomicina Hospira può interferire con i test di coagulazione (TP/INR) e dare risultati falsati. Per minimizzare questo rischio, i medici devono essere informati che è raccomandato effettuare i prelievi di sangue per i test di coagulazione in prossimità del tempo di concentrazione plasmatica di valle di Daptomicina Hospira.
- Lo schema posologico deve contenere algoritmi appropriati per il calcolo corretto della dose di Daptomicina Hospira da utilizzare per la ricostituzione, in modo da minimizzare errori in terapia (alta osmolarità, sovradosaggio).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che tutti i laboratori che effettueranno il test di sensibilità per Daptomicina Hospira siano provvisti di:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Foglio informativo per i laboratori sul test di sensibilità.

Il foglio informativo per i laboratori sul test di sensibilità deve contenere le seguenti informazioni:

- Il test di sensibilità riduce il rischio di fallimento del trattamento poiché identifica i ceppi potenzialmente resistenti alla daptomicina;
 - nel test di sensibilità per la daptomicina, il terreno di coltura deve contenere Ca. Sono raccomandati metodi con terreni di coltura che forniscono concentrazioni di Ca adeguate.