

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cubicin 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 %).

Cubicin 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

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

Cubicin 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 e pediatrici (da 1 a 17 anni) con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (SAB). Negli adulti, l'utilizzo nella batteriemia deve essere associato a RIE o a cSSTI, mentre nei pazienti pediatrici, l'utilizzo nella batteriemia deve essere associato 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 anaerobi, Cubicin deve essere somministrato in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati.

Devono essere 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 almeno 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, se paragonato con le stesse dosi somministrate per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, non ci sono state differenze

cl clinicamente significative nella farmacocinetica e nel profilo di sicurezza della daptomicina (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Posologia

Adulti

- cSSTI senza concomitante SAB: Cubicin 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 SAB: Cubicin 6 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore. Per l'adattamento della dose in pazienti con compromissione renale vedere di seguito. Può essere necessario prolungare la durata della terapia per più di 14 giorni, tenendo conto del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente.
- Nota o sospetta RIE da *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore. Per l'adattamento della dose in pazienti con compromissione renale vedere di seguito. La durata della terapia deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Cubicin viene somministrato per via endovenosa in soluzione di sodio cloruro 0,9 % (vedere paragrafo 6.6). Cubicin non deve essere usato più di una volta al giorno.

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

Compromissione renale

La daptomicina viene eliminata principalmente per via renale.

Alla luce della limitata esperienza clinica (vedere la tabella e le sottostanti annotazioni), Cubicin deve essere utilizzato solo in pazienti adulti con qualsiasi grado di compromissione renale (CrCl < 80 ml/min) quando si considera che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale. La risposta al trattamento, la funzionalità 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). Lo schema posologico di Cubicin in pazienti pediatrici con compromissione renale non è stato stabilito.

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

Indicazione d'uso	Clearance della creatinina	Raccomandazione posologica	Commenti
cSSTI senza SAB	≥ 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 SAB	≥ 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)

cSSTI = infezioni complicate della cute e dei tessuti molli; SAB = batteriemia da *S. aureus*
 (1) La sicurezza e l'efficacia dell'adattamento dell'intervallo di dose non sono state valutate in sperimentazioni cliniche controllate e la raccomandazione deriva da studi e da risultati di modelli farmacocinetici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
 (2) Gli stessi adattamenti della dose, derivanti dai dati di farmacocinetica nei volontari, inclusi i risultati dei modelli farmacocinetici, sono raccomandati per pazienti adulti in emodialisi (HD) o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Quando possibile, Cubicin deve essere somministrato nei giorni previsti per la dialisi, alla fine della dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun adattamento della dose quando Cubicin 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 dati nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh), è richiesta cautela nella somministrazione di Cubicin a questa tipologia di pazienti.

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica (da 1 a 17 anni)

Gli schemi posologici raccomandati per i pazienti pediatrici sulla base dell'età e dell'indicazione sono mostrati di seguito.

Gruppo di Età	Indicazione			
	cSSTI senza SAB		cSSTI associata a SAB	
	Schema posologico	Durata della terapia	Schema posologico	Durata della terapia
da 12 a 17 anni	5 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 30 minuti	Fino a 14 giorni	7 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 30 minuti	(1)
da 7 a 11 anni	7 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 30 minuti		9 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 30 minuti	

da 2 a 6 anni	9 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 60 minuti		12 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 60 minuti	
da 1 a < 2 anni	10 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 60 minuti		12 mg/kg, una volta ogni 24 ore, da somministrare per infusione nell'arco di 60 minuti	

cSSTI = infezioni complicate della cute e dei tessuti molli; SAB = batteriemia da *S. aureus*;
(1) Per la durata minima della terapia con Cubicin per SAB pediatrica, si deve tenere conto del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente. Può essere necessario prolungare la durata della terapia con Cubicin per più di 14 giorni, tenendo conto del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente. Nello studio per SAB pediatrica, la durata media della terapia con Cubicin per e.v. era di 12 giorni, con un intervallo da 1 a 44 giorni. La durata della terapia deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Cubicin viene somministrato per via endovenosa in soluzione di sodio cloruro 0,9 % (vedere paragrafo 6.6). Cubicin non deve essere usato più di una volta al giorno.

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

Cubicin 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 (periferico e/o centrale), effetti che sono stati osservati in cani neonati (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Negli adulti, Cubicin viene somministrato 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.

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

Per le istruzioni sulla ricostituzione e 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 dopo l'inizio della terapia con Cubicin 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 Cubicin sono state segnalate reazioni anafilattiche e di ipersensibilità. Se si verifica una reazione allergica a Cubicin, si deve interromperne l'uso e istituire una terapia appropriata.

Polmonite

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

RIE da *Staphylococcus aureus*

I dati clinici sull'uso di Cubicin nel trattamento della RIE da *Staphylococcus aureus* si limitano a 19 pazienti adulti (vedere “Efficacia clinica negli adulti” al paragrafo 5.1). La sicurezza e l'efficacia di Cubicin nei bambini e negli adolescenti di età al di sotto di 18 anni con endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus* non sono state stabilite.

L'efficacia di Cubicin non è stata dimostrata 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 alcun ritardo, a qualsiasi intervento chirurgico necessario (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 Cubicin nei confronti di infezioni da enterococchi, compresi *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Inoltre, non sono stati determinati gli schemi posologici di daptomicina che potrebbero essere adeguati per il trattamento di infezioni enterococciche, con o senza batteriemia. Sono stati segnalati 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 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 si manifesta una sovrainfezione si devono adottare misure appropriate.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

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

Interazioni con farmaci e 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 il saggio alcuni reagenti di tromboplastina ricombinante (vedere paragrafo 4.5).

Creatinfosfochinasi e miopatia

Durante la terapia con Cubicin, sono stati segnalati aumenti dei livelli plasmatici di creatinfosfochinasi (CPK; isoenzima MM), associati a dolori muscolari e/o debolezza e casi di miosite, mioglobinemia e rabdomiolisi (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.3). Negli studi clinici, l'aumento marcato della CPK plasmatica a > 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) senza sintomi muscolari è stato più comunemente osservato nei pazienti trattati con Cubicin (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 (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 paragrafo 4.2), compresi 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).

- tenere presente che all'inizio della terapia con daptomicina, non può essere esclusa la possibilità che i pazienti, con valori di CPK che superano di 5 volte il limite superiore del valore normale al basale, siano a maggior rischio di ulteriori aumenti in corso di terapia con 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 Cubicin ai pazienti che stanno assumendo 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. La somministrazione di Cubicin deve essere interrotta in presenza di una sintomatologia muscolare inspiegabile e se il livello di CPK supera di 5 volte il limite superiore del valore normale.

Neuropatia periferica

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

Popolazione pediatrica

Cubicin 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), 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 stato somministrato Cubicin (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi segnalati associati a Cubicin, i pazienti hanno sviluppato febbre, dispnea con insufficienza respiratoria ipossica e infiltrati polmonari diffusi o polmonite in via di organizzazione. La maggior parte dei casi si è verificata dopo oltre 2 settimane di trattamento con Cubicin ed è migliorata dopo interruzione di Cubicin 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 Cubicin devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione medica, comprensiva, se appropriato, di lavaggio broncoalveolare per escludere altre cause (ad es., infezioni batteriche, infezioni micotiche, parassiti, altri medicinali). Il trattamento con Cubicin deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare il trattamento con steroidi per via sistemica.

Reazioni avverse cutanee severe

Con l'uso di daptomicina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) comprese reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ed eruzione cutanea vescicolo-bollosa con o senza coinvolgimento della membrana mucosa (sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) o necrolisi epidermica tossica (*Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN)), che possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati su segni e sintomi delle reazioni cutanee severe e devono essere monitorati attentamente. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, l'uso di Cubicin deve essere immediatamente interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una reazione avversa cutanea severa con l'uso di daptomicina, in questo paziente non deve essere, in qualsiasi momento, riavviato il trattamento con daptomicina.

Nefrite tubulo-interstiziale

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio con daptomicina è stata riportata nefrite tubulo-interstiziale (*tubulointerstitial nephritis* TIN). I pazienti che manifestano febbre, eruzione

cutanea, eosinofilia e/o compromissione renale nuova o in peggioramento durante il trattamento con Cubicin devono essere sottoposti a valutazione medica. Se si sospetta TIN, l'uso di Cubicin deve essere immediatamente interrotto e devono essere presi in considerazione un trattamento e/o misure appropriati.

Compromissione renale

Sono stati segnalati casi di compromissione renale durante il trattamento con Cubicin. La presenza di compromissione renale severa 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 miopatia (vedere punti precedenti).

Nei pazienti adulti con clearance della creatinina < 30 ml/min, è necessario modificare l'intervallo tra le dosi di Cubicin (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. Cubicin deve essere somministrato solo a questa tipologia di pazienti, quando si ritiene che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale.

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

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

In pazienti pediatriche con compromissione renale, lo schema posologico di Cubicin non è stato stabilito.

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 del 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. Tuttavia, non esistono attualmente evidenze della necessità di ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

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

L'esperienza relativa alla somministrazione concomitante della daptomicina e di altri medicinali che possono scatenare la miopatia (ad es., inibitori dell'HGM-CoA reduttasi) è limitata. Sono stati tuttavia osservati, nei pazienti adulti che assumevano uno di questi medicinali allo stesso tempo con Cubicin, alcuni casi di marcato innalzamento dei livelli di CPK e di rabdomiolisi. Si raccomanda pertanto di sospendere temporaneamente, durante il trattamento con Cubicin, se possibile, l'uso degli altri medicinali associati a miopatia, 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 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 (PT/INR). Tale interferenza ha provocato un falso prolungamento del PT e un aumento dell'INR. Qualora vengano osservate anomalie inspiegabili nel PT/INR dei 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 PT 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).

Cubicin 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, Cubicin è stato somministrato 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 Cubicin 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 Cubicin induca effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, Cubicin è stato somministrato a 2.011 soggetti adulti. Nell'ambito di tali 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. Negli studi pediatrici, 372 pazienti ricevevano Cubicin, di questi 61 ricevevano una dose singola e 311 ricevevano un regime terapeutico per cSSTI o SAB (le dosi giornaliere variavano da 4 mg/kg a 12 mg/kg). Sono state segnalate reazioni avverse (ossia quelle che, secondo lo sperimentatore, sono possibilmente, probabilmente o definitivamente correlate al medicinale) con frequenze simili per Cubicin 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 anormali (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)), eruzione cutanea, prurito, dolore degli arti, aumento della creatinfosfochinasi (CPK) sierica, reazioni in sede di infusione, ipertensione, astenia.

Reazioni avverse riportate meno frequentemente, ma più gravi, comprendono reazioni di ipersensibilità, polmonite eosinofila (che occasionalmente si presenta come polmonite in via di organizzazione), reazione da farmaco 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>Clostridioides 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 PT (tempo di protrombina)

	<i>Non nota*</i> :	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota*</i> :	Ipersensibilità**, riportata attraverso segnalazioni isolate spontanee comprendenti, ma non limitate a angioedema, eosinofilia polmonare, sensazione di gonfiore orofaringeo, anafilassi**, reazioni all'infusione che comprendono i seguenti sintomi: tachicardia, sibilo respiratorio, ipertensione, 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> : <i>Non comune</i> : <i>Non nota*</i> :	Capogiro, cefalea Parestesia, patologie del gusto, tremore, irritazione oculare 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 eosinofila ^{1**} , tosse
Patologie gastrointestinali	<i>Comune</i> : <i>Non comune</i> :	Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, meteorismo e distensione Dispepsia, glossite
Patologie epatobiliari	<i>Comune</i> : <i>Raro</i> :	Prove della funzionalità epatica anormali 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 (<i>Acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)** , eruzione cutanea vescicolo-bollosa con o senza coinvolgimento della membrana mucosa (SJS o TEN)**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune</i> : <i>Non comune</i> : <i>Non nota*</i> :	Dolore agli arti, aumento della creatinfosfochinasi (CPK) ² sierica Miosite, aumento della mioglobina, debolezza muscolare, dolore muscolare, artralgia, aumento della lattato deidrogenasi (LDH) sierica, crampi muscolari Rabdomiolisi ³ **
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune</i> : <i>Non nota*</i> :	Compromissione renale, compresa l'insufficienza renale, aumento della creatinina sierica Nefrite tubulo-interstiziale (TIN)**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune</i> :	Vaginite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	<i>Comune</i> : <i>Non comune</i> :	Reazioni in sede di infusione, ipertensione, astenia Stanchezza, dolore

somministrazione

- * 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 maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi presentava una tossicità di Grado 1-3 e si risolveva dopo la sospensione del trattamento.
- ³ Laddove erano disponibili i dati clinici dei pazienti per una valutazione 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 la 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 adulti 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 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 calcio) alle membrane delle cellule batteriche sia nella fase di crescita che in quella stazionaria, provocandone la depolarizzazione e portando alla rapida inibizione della sintesi di proteine, DNA e RNA. Questa azione porta alla morte della cellula batterica con lisi cellulare trascurabile.

Rapporto PK/PD

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 prevista attività battericida *in vivo* a dosi singole equivalenti nell'uomo adulto, alle dosi giornaliere di 4 mg/kg e di 6 mg/kg.

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 durante la terapia con daptomicina.

Il(i) meccanismo(i) di resistenza alla daptomicina non è (sono) completamente chiarito(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

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 severe. 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 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 clinica negli adulti

In due sperimentazioni cliniche sulle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli negli adulti, il 36 % dei pazienti trattati con Cubicin rispondeva ai 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 Cubicin, devono essere prese in considerazione queste limitazioni nella popolazione di pazienti trattata.

In uno studio clinico randomizzato controllato, condotto in aperto su 235 pazienti adulti 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 Cubicin, rispondevano ai criteri per 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 Cubicin; in 9/53 pazienti (16,7 %) trattati con vancomicina e in 2/62 pazienti (3,2 %) trattati con penicillina semisintetica antistafilococcica. Nell'ambito di questi fallimenti, sei pazienti trattati con Cubicin 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, presentavano infezione profonda e non erano stati sottoposti ai necessari interventi chirurgici.

Efficacia clinica nei pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di daptomicina sono state valutate in pazienti pediatrici di età compresa fra 1 e 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 di confronto (*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 alla valutazione della cura (TOC) definito dallo sponsor, rilevato da un medico in cieco. Nello studio è stato trattato un totale di 389 soggetti, inclusi 256 soggetti che avevano ricevuto daptomicina e 133 soggetti che avevano ricevuto la terapia standard. In tutte le popolazioni le percentuali di successo clinico erano comparabili tra i bracci di trattamento con daptomicina e SOC, supportando l'analisi di efficacia primaria nella popolazione ITT.

Sommario dell'esito clinico alla TOC definito dallo sponsor:

	Successo clinico nel cSSTI pediatrico		
	Daptomicina n/N (%)	Confronto n/N (%)	differenza %
Popolazione iniziale da trattare (<i>Intent-to-treat</i>)	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Popolazione iniziale da trattare (<i>Intent-to-treat</i>) 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 per questi comuni patogeni sono stati > 94 % per entrambi i bracci di trattamento.

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

Patogeno	Tasso di successo ^a complessivo nel cSSTI pediatrico 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.

La sicurezza e l’efficacia di daptomicina sono state valutate in pazienti pediatrici di età compresa fra 1 e 17 anni (Studio DAP-PEDBAC-11-02) con batteriemia causata da *Staphylococcus aureus*. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 nei seguenti gruppi di età e trattati con dosi età-dipendenti una volta al giorno per un massimo di 42 giorni, come segue:

- Gruppo di età 1 (n=21): da 12 a 17 anni trattati con daptomicina alla dose di 7 mg/kg o con SOC di confronto;
- Gruppo di età 2 (n=28): da 7 a 11 anni trattati con daptomicina alla dose di 9 mg/kg o con SOC;
- Gruppo di età 3 (n=32): da 1 a 6 anni trattati con daptomicina alla dose di 12 mg/kg o con SOC.

L’obiettivo primario dello Studio DAP-PEDBAC-11-02 era la valutazione della sicurezza della daptomicina per via endovenosa versus gli antibiotici SOC. Gli obiettivi secondari comprendevano: esito clinico sulla base della valutazione dello sperimentatore in cieco della risposta clinica (successo [cura, migliorata], fallimento o non valutabile) alla Visita TOC; e risposta Microbiologica (successo, fallimento o non valutabile) sulla base della valutazione al basale della TOC del patogeno infettante.

Nello studio è stato trattato un totale di 81 soggetti, inclusi 55 soggetti che avevano ricevuto daptomicina e 26 soggetti che avevano ricevuto la terapia standard. Nello studio non sono stati arruolati pazienti di età da 1 a <2 anni. In tutte le popolazioni le percentuali di successo clinico erano paragonabili tra i bracci di trattamento con daptomicina versus SOC.

Sommario dell’esito clinico in cieco definito dal Valutatore alla TOC:

	Successo clinico nel SAB pediatrico		differenza %
	Daptomicina n/N (%)	Confronto n/N (%)	
Popolazione iniziale da trattare (<i>Intent-to-treat</i>) modificata (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Popolazione iniziale da trattare (<i>Intent-to-treat</i>) modificata microbiologicamente (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Valutabile clinicamente (CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

L’esito microbiologico alla TOC nei bracci di trattamento con daptomicina e SOC per infezioni causate da MRSA e MSSA è mostrato nella tabella di seguito (popolazione mMITT).

Patogeno	Tasso di successo microbiologico nel SAB pediatrico n/N (%)	
	Daptomicina	Confronto
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

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 nei volontari adulti 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 ha mostrato anche una farmacocinetica proporzionale alla dose. Nei soggetti adulti 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 si lega reversibilmente alle proteine plasmatiche umane in maniera indipendente dalla concentrazione. Nei volontari adulti sani e nei pazienti adulti trattati con daptomicina, il legame con le proteine era in media pari al 90 %, compresi i soggetti con compromissione 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 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 somministrazione concomitante di probenecid e daptomicina non ha effetti sulla farmacocinetica della daptomicina; questa osservazione suggerisce la bassa o assente secrezione tubulare della daptomicina.

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

In uno studio sull'equilibrio di massa con l'uso di 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 speciali

Anziani

Nei soggetti anziani (età ≥ 75 anni), dopo somministrazione di una dose singola per via endovenosa di 4 mg/kg di Cubicin mediante infusione 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 richiesto un adattamento della dose sulla base della sola età. Si deve tuttavia valutare la funzionalità renale e la dose deve essere ridotta in presenza di compromissione renale severa.

Bambini e adolescenti (età da 1 a 17 anni)

Nei soggetti pediatrici, la farmacocinetica della daptomicina è stata valutata in 3 studi farmacocinetici a dose singola. Dopo una singola dose di 4 mg/kg di Cubicin, la *clearance* totale normalizzata sulla base del peso e l'emivita di eliminazione della daptomicina in adolescenti (12-17 anni) con infezione da Gram positivi sono risultate simili rispetto a quelle degli adulti. In bambini di età compresa tra 7-11 anni con infezione da Gram positivi, dopo una singola dose di 4 mg/kg di Cubicin, la *clearance* totale della daptomicina è risultata superiore rispetto a quella degli adolescenti, mentre l'emivita di eliminazione è risultata più breve. In bambini di età compresa tra 2-6 anni, dopo una singola dose di 4, 8 o 10 mg/kg di Cubicin, la *clearance* totale e l'emivita di eliminazione della daptomicina sono risultate simili alle differenti dosi; la *clearance* totale è risultata superiore e l'emivita di eliminazione è risultata più breve rispetto a quella degli adolescenti. In bambini di età compresa tra 13-24 mesi, dopo una singola dose di 6 mg/kg di Cubicin, la *clearance* e l'emivita di eliminazione della daptomicina sono risultate simili a quelle dei bambini di età compresa tra 2-6 anni che avevano ricevuto una singola dose di 4-10 mg/kg. I risultati di questi studi mostrano che, nei pazienti pediatrici, le esposizioni (AUC) alle varie dosi sono generalmente inferiori, a dosi comparabili, con quelle degli adulti.

Pazienti pediatrici con cSSTI

In pazienti pediatrici (da 1 a 17 anni, inclusi) con cSSTI causata da patogeni Gram-positivi, è stato condotto uno studio di fase 4 (DAP-PEDS-07-03) per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di daptomicina. La farmacocinetica di daptomicina nei pazienti di questo studio è riassunta nella Tabella 2. Dopo la somministrazione di dosi multiple e dopo l'adattamento posologico sulla base del peso corporeo e dell'età, l'esposizione alla daptomicina è risultata simile tra i diversi gruppi di età. I livelli di esposizioni plasmatiche raggiunti con queste dosi sono risultati coerenti con quelli raggiunti nello studio sul cSSTI nell'adulto (dopo una dose giornaliera di 4 mg/kg negli adulti).

Tabella 2 Media (Deviazione Standard) dei valori di farmacocinetica di daptomicina in pazienti pediatrici con cSSTI (da 1 a 17 anni) nello studio DAP-PEDS-07-03

Fascia di Età	12-17 anni (N=6)	7-11 anni (N=2) ^a	2-6 anni (N=7)	da 1 a <2 anni (N=30) ^b
Dose Tempo di infusione	5 mg/kg 30 minuti	7 mg/kg 30 minuti	9 mg/kg 60 minuti	10 mg/kg 60 minuti
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\times\text{hr}/\text{ml}$)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	62,4 (10,4)	64,9, 74,4	81,9 (21,6)	79,2
t _{1/2} (hr) apparente	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/wt (ml/hr/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Valori dei parametri farmacocinetici stimati mediante un'analisi non-compartmentale

^aValori individuali riportati, poiché solamente due pazienti in questo gruppo hanno fornito campioni farmacocinetici per consentire l'analisi farmacocinetica; AUC, t_{1/2} apparente e CL/wt possono essere determinati solamente per uno dei due pazienti

^bAnalisi farmacocinetica condotta sul profilo farmacocinetico aggregato con concentrazioni medie tra soggetti ad ogni tempo di rilevazione (time point)

Pazienti pediatrici con SAB

In pazienti pediatrici (da 1 a 17 anni, inclusi) con SAB, è stato condotto uno studio di fase 4 (DAP-PEDBAC-11-02) per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di daptomicina. La farmacocinetica di daptomicina nei pazienti di questo studio è riassunta nella Tabella 3. Dopo la somministrazione di dosi multiple e dopo l'adattamento posologico sulla base del peso corporeo e dell'età, l'esposizione alla daptomicina è risultata simile tra i diversi gruppi di età. I livelli di esposizioni plasmatiche raggiunti con queste dosi sono risultati coerenti con quelli raggiunti nello studio sul SAB nell'adulto (dopo una dose giornaliera di 6 mg/kg negli adulti).

Tabella 3 Media (Deviazione Standard) della farmacocinetica di daptomicina in pazienti pediatrici con SAB (da 1 a 17 anni) nello studio DAP-PEDBAC-11-02

Fascia di Età	12-17 anni (N=13)	7-11 anni (N=19)	da 1 a 6 anni (N=19)*
Dose Tempo di infusione	7 mg/kg 30 minuti	9 mg/kg 30 minuti	12 mg/kg 60 minuti
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\times\text{hr}/\text{ml}$)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
t _{1/2} (hr) apparente	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/wt (ml/hr/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Valori dei parametri farmacocinetici stimati utilizzando un approccio basato sul modello con pochi campioni farmacocinetici raccolti da singoli pazienti dello studio

*Media (Deviazione standard) calcolata per pazienti da 2 a 6 anni di età, poiché nello studio non sono stati arruolati pazienti da 1 a <2 anni di età. Una simulazione effettuata utilizzando un modello farmacocinetico di popolazione ha dimostrato che le AUC (area sotto la curva concentrazione-tempo allo stato stazionario) di daptomicina in pazienti pediatrici da 1 a <2 anni di età che ricevono 12 mg/kg una volta al giorno potrebbero essere paragonabili a quelle degli adulti che ricevono 6 mg/kg una volta al giorno.

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.

Razza

Nella farmacocinetica della daptomicina, non sono state osservate differenze clinicamente significative nei soggetti di razza nera o giapponese rispetto ai soggetti caucasici.

Compromissione renale

In pazienti adulti 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, 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 adulti in emodialisi o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua, 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 adulti con normale funzionalità renale che hanno ricevuto la stessa dose. Nel secondo giorno di somministrazione di una dose di 6 mg/kg a pazienti adulti in emodialisi e 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 adulti con normale funzionalità renale. Sulla base di quanto sopra riportato, si raccomanda di somministrare la daptomicina ai pazienti adulti 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).

In pazienti pediatriche con compromissione renale, lo schema posologico di Cubicin non è stato stabilito.

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica moderata (classificazione B della compromissione della funzionalità 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

Nel ratto e nel cane, la somministrazione di daptomicina è risultata associata ad alterazioni muscoloscheletriche degenerative/rigenerative da minime a lievi. Le alterazioni microscopiche nel muscolo scheletrico sono risultate minime (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 rhabdomiolisi. 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 funzionalità renale normale. Poiché le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) sono comparabili, i margini di sicurezza di entrambi i metodi di somministrazione sono molto simili.

Uno studio sul cane ha dimostrato che la miopatia scheletrica veniva ridotta 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 da minima a 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 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 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'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 embrionico 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 o non clastogena 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

Cubicin 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 stabilito 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) a 25° C non deve superare le 12 ore (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 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 del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Flaconcini monouso in vetro trasparente di tipo I da 10 ml con tappo di gomma tipo I e capsula di chiusura in alluminio con sovracapsula di plastica gialla.

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Flaconcini monouso in vetro trasparente di tipo I da 10 ml con tappo di gomma tipo I e capsula di chiusura in alluminio con sovracapsula di plastica blu.

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

Negli adulti, la daptomicina può essere somministrata per via endovenosa come infusione della durata di 30 minuti o come iniezione della durata di 2 minuti. La daptomicina non deve essere somministrata come iniezione della durata di 2 minuti a pazienti pediatrici. Ai pazienti pediatrici di età compresa tra i 7 e i 17 anni deve essere somministrata la daptomicina per infusione nell'arco di 30 minuti. Nei pazienti pediatrici di età inferiore a 7 anni che ricevono una dose di 9-12 mg/kg, la daptomicina deve essere somministrata nell'arco di 60 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 Cubicin per infusione endovenosa da 30 o 60 minuti

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml da Cubicin 350 mg polvere per infusione mediante ricostituzione del liofilizzato con 7 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml da Cubicin 500 mg polvere 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.

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

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

Per la ricostituzione:

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 o non lasciare che lo stesso tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 venga completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. Ruotare, infine, 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 Cubicin può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. La soluzione ricostituita deve quindi essere diluita con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) (volume tipico 50 ml).

Per la diluizione:

1. Rimuovere lentamente il liquido opportunamente ricostituito (50 mg di daptomicina/ml) dal flaconcino usando un nuovo ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore capovolgendo il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una siringa, inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Mantenendo il flaconcino capovolto, posizionare la punta dell'ago sul fondo della soluzione nel flaconcino 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 la soluzione necessaria dal flaconcino capovolto.
2. Espellere aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
3. Trasferire la dose ricostituita necessaria in 50 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).
4. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere infusa per via endovenosa nell'arco di 30 o 60 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

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

Per la ricostituzione:

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 o non lasciare che lo stesso tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 venga completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. Ruotare, infine, 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 Cubicin può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. La soluzione ricostituita deve quindi essere diluita con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) (volume tipico 50 ml).

Per la diluizione:

1. Rimuovere lentamente il liquido opportunamente ricostituito (50 mg di daptomicina/ml) dal flaconcino usando un nuovo ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore capovolgendo il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una siringa, inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Mantenendo il flaconcino capovolto, posizionare la punta dell'ago sul fondo della soluzione nel flaconcino 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 la soluzione necessaria dal flaconcino capovolto.
2. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
3. Trasferire la dose ricostituita necessaria in 50 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).
4. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere infusa per via endovenosa nell'arco 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 Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxone, gentamicina, fluconazolo, levofloxacina, dopamina, eparina e lidocaina.

Somministrazione di Cubicin per iniezione endovenosa della durata di 2 minuti (solo pazienti adulti)

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

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml di Cubicin 350 mg polvere per iniezione mediante ricostituzione del liofilizzato con 7 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Si ottiene una concentrazione di 50 mg/ml di Cubicin 500 mg polvere 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 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.

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Per la preparazione di Cubicin per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni: Durante l'intera operazione di ricostituzione del liofilizzato di Cubicin 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 o non lasciare che lo stesso tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 venga completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. Ruotare, infine, 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 Cubicin 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 nel flaconcino 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.

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Per la preparazione di Cubicin per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni: Durante l'intera operazione di ricostituzione del liofilizzato di Cubicin 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 o non lasciare che lo stesso tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 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 venga completamente bagnato dal liquido, quindi lasciare riposare per 10 minuti.
3. Ruotare, infine, 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 Cubicin 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 nel flaconcino 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 Cubicin 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 gennaio 2006

Data del rinnovo più recente: 29 novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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 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

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Francia

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).