ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 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 pediatrici 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/m^2, ma con una *clearance* della creatinina > 70 ml/min, l'$AUC_{0-\infty}$ 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 (≥ 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, piressia, 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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	*Comune:*	Infezioni micotiche, infezioni delle vie urinarie, infezione da Candida
	Non comune:	Fungemia
	*Non nota *:*	Diarrea associata a *Clostridioides difficile***
Patologie del sistema emolinfopoietico	*Comune:*	Anemia
	Non comune:	Trombocitemia, eosinofilia, aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato), leucocitosi
	Raro:	Prolungamento del PT (tempo di protrombina)
	Non nota:*	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	*Non nota*:*	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, piressia, brividi

		febbrili, rossore sistemico, vertigini, sincope e sapore metallico in bocca
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	*Non comune:*	Appetito ridotto, iperglicemia, squilibrio elettrolitico
Disturbi psichiatrici	*Comune:*	Ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	*Comune:* *Non comune:* *Non nota*:*	Capogiro, cefalea Parestesia, patologie del gusto, tremore, irritazione oculare Neuropatia periferica**
Patologie dell'orecchio e del labirinto	*Non comune:*	Vertigini
Patologie cardiache	*Non comune:*	Tachicardia sopraventricolare, extrasistole
Patologie vascolari	*Comune:* *Non comune:*	Ipertensione, ipotensione Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Non nota*:*	Polmonite eosinofila[1]**, tosse
Patologie gastrointestinali	*Comune:* *Non comune:*	Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, meteorismo e distensione Dispepsia, glossite
Patologie epatobiliari	*Comune:* *Raro:*	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	*Comune:* *Non comune:* *Non nota*:*	Eruzione cutanea, prurito Orticaria Pustolosi esantematica acuta generalizzata (*Acute generalised exanthematous pustulosis*, 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	*Comune:* *Non comune:* *Non nota*:*	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	*Non comune:* *Non nota*:*	Compromissione renale, compresa l'insufficienza renale, aumento della creatinina sierica Nefrite tubulo-interstiziale (TIN)**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	*Non comune:*	Vaginite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Comune:* *Non comune:*	Reazioni in sede di infusione, piressia, astenia 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 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
Staphylococcus aureus *
Staphylococcus haemolyticus
Stafilococchi coagulasi-negativi
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae sottospecie *equisimilis**
*Streptococcus pyogenes**
Streptococchi di gruppo G
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp
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, *intention to treat*)			
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 (*Intent-to-treat)*	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Popolazione iniziale da trattare (*Intent-to-treat)* modificata	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Valutabile clinicamente	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Valutabile microbiologicamente (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Inoltre il tasso di risposta terapeutica complessiva è stato simile nei bracci di trattamento con daptomicina e SOC per le infezioni da MRSA, MSSA e *Streptococcus pyogenes* (vedere tabella di seguito; popolazione ME); i tassi di risposta 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**
Staphylococcus aureus meticillino sensibile (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
Streptococcus pyogenes	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		
	Daptomicina n/N (%)	**Confronto n/N (%)**	**differenza %**
Popolazione iniziale da trattare (*Intent-to-treat*) modificata (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Popolazione iniziale da trattare (*Intent-to-treat*) 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**
Staphylococcus aureus meticillino-sensibile (MSSA)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
Staphylococcus aureus 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 nè 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} (µg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} (µg/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-compartimentale
[a]Valori 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
[b]Analisi 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
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} (µg/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/m^2) e del 42 % in quelli estremamente obesi (Indice di massa corporea > 40 kg/m^2). 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 pediatrici 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 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 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 ridottadopo 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 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 o non clastogenica in una serie di test di genotossicità *in vivo* e *in vitro*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

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

<u>Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione</u>
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).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE PER 1 FLACONCINO
SCATOLA DI CARTONE PER 5 FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
daptomicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 350 mg di daptomicina.
Dopo ricostituzione con 7 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), un ml fornisce 50 mg di daptomicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Per le istruzioni sulla ricostituzione, leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Quando somministrato per iniezione, ricostituire esclusivamente con soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9 %.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Per il periodo di validità del prodotto ricostituito, leggere il foglio illustrativo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/05/328/001 1 flaconcino
EU/1/05/328/003 5 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
daptomicina
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Quando utilizzato per iniezione, ricostituire esclusivamente con soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9 %.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

350 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE PER 1 FLACONCINO
SCATOLA DI CARTONE PER 5 FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
daptomicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 500 mg di daptomicina.
Dopo ricostituzione con 10 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), un ml fornisce 50 mg di daptomicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Per le istruzioni sulla ricostituzione, leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Quando somministrato per iniezione, ricostituire esclusivamente con soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9 %.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Per il periodo di validità del prodotto ricostituito, leggere il foglio illustrativo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/05/328/002 1 flaconcino
EU/1/05/328/004 5 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
daptomicina
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Quando utilizzato per iniezione, ricostituire esclusivamente con soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9 %.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Cubicin 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
daptomicina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Cubicin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Cubicin
3. Come viene somministrato Cubicin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cubicin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cubicin e a cosa serve

Il principio attivo di Cubicin polvere per soluzione iniettabile o per infusione è la daptomicina. La daptomicina è un antibatterico che può arrestare la crescita di alcuni batteri. Cubicin viene impiegato negli adulti e nei bambini e adolescenti (età da 1 a 17 anni) per trattare le infezioni della pelle e dei tessuti sottocutanei (sottopelle). È anche utilizzato per trattare le infezioni del sangue quando sono associate a infezioni della pelle.

Cubicin è anche utilizzato negli adulti per trattare le infezioni dei tessuti che rivestono l'interno del cuore (incluse le valvole cardiache) causate da un tipo di batterio denominato *Staphylococcus aureus*. È anche utilizzato per il trattamento delle infezioni del sangue causate dallo stesso tipo di batterio quando sono associate a infezioni del cuore.

A seconda del tipo di infezione(i) da cui è affetto, il medico potrebbe anche prescrivere altri antibatterici durante il trattamento con Cubicin.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Cubicin

Non le deve essere somministrato Cubicin
Se è allergico alla daptomicina o al sodio idrossido o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
Se questo è il suo caso, informi il medico o l'infermiere. Se pensa di poter essere allergico, consulti il medico o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Cubicin:
- Se ha o ha avuto in precedenza problemi renali. Il medico potrebbe aver bisogno di modificare la dose di Cubicin (vedere paragrafo 3 di questo foglio illustrativo).
- I pazienti trattati con Cubicin, a volte, presentano sofferenza o dolore o debolezza muscolare (vedere paragrafo 4 di questo foglio illustrativo per maggiori informazioni). In tale evenienza informi il medico. Il medico si accerterà che venga sottoposto a un esame del sangue e le consiglierà se continuare o no la somministrazione di Cubicin. I sintomi, di regola, scompaiono in pochi giorni dopo l'interruzione di Cubicin.

- Se ha sviluppato una reazione cutanea grave o esfoliazione della pelle, eruzione vescicolare e/o ulcere della bocca o gravi problemi renali dopo l'assunzione di daptomicina.
- Se è in sovrappeso. È possibile che i livelli di Cubicin nel sangue siano più elevati di quelli osservati nelle persone di peso medio, per cui è possibile che lei debba essere controllato con maggior attenzione in caso di effetti indesiderati.

Se rientra in uno di questi casi, informi il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Cubicin.

Informi il medico o l'infermiere immediatamente se compare uno dei seguenti sintomi:

- Reazioni allergiche acute gravi si sono osservate in pazienti trattati con quasi tutti i medicinali antibatterici, compreso Cubicin. I sintomi possono comprendere respiro sibilante, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, del collo e della gola, eruzioni cutanee e orticaria o febbre.
- Con l'uso di Cubicin sono state riportate gravi patologie della pelle. I sintomi che si verificano con queste patologie della pelle possono comprendere:
  - comparsa o peggioramento di febbre,
  - macchie rosse della pelle in rilievo o piene di liquido che possono manifestarsi sotto le ascelle o nelle aree del torace o dell'inguine e che possono diffondersi su una vasta area del corpo,
  - vescicole o piaghe in bocca o sui genitali.
- Con l'uso di Cubicin è stato riportato un grave problema renale. I sintomi possono comprendere febbre ed eruzione cutanea.
- Formicolio o intorpidimento insoliti alle mani o ai piedi, perdita di sensibilità o difficoltà di movimento. Se ciò accade, informi il medico che deciderà se continuare il trattamento.
- Diarrea, specialmente se nota la presenza di sangue o di muco o se la diarrea diventa grave o persistente.
- Comparsa o peggioramento di febbre, tosse o difficoltà a respirare. Questi possono essere segni di una malattia polmonare rara ma grave, chiamata polmonite eosinofila. Il medico controllerà le condizioni dei polmoni e deciderà se deve continuare o meno il trattamento con Cubicin.

Cubicin può interferire con le analisi di laboratorio eseguite per misurare la coagulazione del sangue. I risultati possono suggerire una difficoltà di coagulazione del sangue, anche se in realtà non esiste alcun problema. È pertanto importante che il medico tenga presente che sta prendendo Cubicin. Informi il medico che è in trattamento con Cubicin.

Il medico effettuerà degli esami del sangue per controllare le condizioni dei muscoli, sia prima di iniziare il trattamento che, frequentemente, durante il trattamento con Cubicin.

Bambini e adolescenti

Cubicin non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ad un anno, in quanto, studi condotti su animali hanno indicato che in questo gruppo di età possono verificarsi gravi effetti indesiderati.

Uso negli anziani

Le persone di età superiore a 65 anni possono prendere la stessa dose degli adulti, a condizione che abbiano una funzionalità renale normale.

Altri medicinali e Cubicin

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che comunichi se sta assumendo:

- Medicinali chiamati statine o fibrati (per abbassare il colesterolo) oppure la ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o in altre condizioni quali l'artrite reumatoide o la dermatite atopica). Se assume uno qualsiasi di questi medicinali (ed altri che possono provocare effetti sui muscoli) durante il trattamento con Cubicin, è possibile che il rischio di effetti indesiderati sui muscoli sia più elevato. Il medico potrebbe decidere di non prescriverle Cubicin oppure di interrompere l'uso degli altri medicinali per un certo periodo di tempo.

- Analgesici chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure gli inibitori della COX-2 (ad es., celecoxib). Questi potrebbero interferire con gli effetti di Cubicin a livello renale.
- Anticoagulanti orali (ad es., warfarin) che sono medicinali che impediscono al sangue di coagulare. Può essere necessario che il medico controlli il tempo di coagulazione del sangue.

Gravidanza e allattamento
Cubicin non viene generalmente somministrato alle donne in gravidanza. Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima che le sia somministrato questo medicinale.

Non allatti se sta prendendo Cubicin, poiché Cubicin può passare nel latte materno e, di conseguenza, potrebbe avere effetti sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Cubicin non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

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

3. Come viene somministrato Cubicin

Cubicin viene di regola somministrato dal medico o dall'infermiere.

Adulti (età pari o superiore ai 18 anni)
La dose dipende dal suo peso e dal tipo di infezione da trattare. Negli adulti la dose normale è di 4 mg per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, somministrata una volta al giorno per le infezioni della pelle o 6 mg per ogni kg di peso corporeo somministrata una volta al giorno per un'infezione del cuore o un'infezione del sangue associata ad infezione della pelle o cardiaca. Nei pazienti adulti, questa dose viene iniettata direttamente nel circolo sanguigno (nella vena) o come infusione della durata di circa 30 minuti o come iniezione della durata di circa 2 minuti. La stessa dose è raccomandata per persone di età superiore a 65 anni, a condizione che abbiano una funzionalità renale normale.
Se ha una funzionalità renale alterata, potrebbe ricevere Cubicin meno frequentemente, ad es., a giorni alterni. Se si sottopone a dialisi e la dose successiva di Cubicin deve essere somministrata il giorno stesso della dialisi, di solito le verrà somministrato Cubicin dopo la fine della dialisi.

Bambini e adolescenti (da 1 a 17 anni)
La dose per bambini e adolescenti (da 1 a 17 anni) dipende dall'età del paziente e dal tipo di infezione da trattare. Questa dose viene iniettata direttamente nel circolo sanguigno (nella vena), come infusione della durata di circa 30-60 minuti.

Di solito, per le infezioni della pelle, un ciclo di trattamento ha una durata da 1 a 2 settimane. Per le infezioni del sangue o del cuore e le infezioni della pelle il medico deciderà per quanto tempo dovrà essere trattato.

Istruzioni dettagliate per l'uso e la manipolazione si trovano alla fine di questo foglio illustrativo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati gravi con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- In alcuni casi durante la somministrazione di Cubicin è stata segnalata una reazione di ipersensibilità (grave reazione allergica che comprende anafilassi e angioedema). Questa grave reazione allergica richiede immediato intervento medico. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se avverte uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
  - Dolore o senso di oppressione al torace,
  - Eruzione cutanea o orticaria,
  - Gonfiore intorno alla gola,
  - Battito cardiaco rapido o debole,
  - Respiro sibilante,
  - Febbre,
  - Brividi o tremori,
  - Vampate di calore,
  - Capogiri,
  - Svenimento,
  - Gusto metallico.
- Se nota la comparsa di dolore, sensibilità o debolezza muscolare inspiegabili, informi il medico immediatamente. I problemi muscolari possono essere gravi, compresa la distruzione dei muscoli (rabdomiolisi) che può causare danno renale.

Altri effetti indesiderati gravi che sono stati segnalati con l'uso di Cubicin sono:

- Una malattia polmonare rara, ma potenzialmente grave, chiamata polmonite eosinofila, nella maggior parte dei casi dopo oltre 2 settimane di trattamento. I sintomi possono comprendere difficoltà a respirare, comparsa o peggioramento di tosse o comparsa o peggioramento di febbre.
- Gravi patologie della pelle. I sintomi possono comprendere:
  - comparsa o peggioramento di febbre,
  - macchie rosse della pelle in rilievo o piene di liquido che possono manifestarsi sotto le ascelle o nelle aree del torace o dell'inguine e che possono diffondersi su una vasta area del corpo,
  - vescicole o piaghe in bocca o sui genitali.
- Un grave problema renale. I sintomi possono comprendere febbre ed eruzione cutanea.

Se manifesta questi sintomi, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Il medico eseguirà ulteriori test per fare una diagnosi.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 10)

- Infezioni micotiche come candidosi orale,
- Infezioni delle vie urinarie,
- Riduzione del numero dei globuli rossi del sangue (anemia),
- Capogiri, ansia, difficoltà a dormire,
- Mal di testa,
- Febbre, debolezza (astenia),
- Pressione sanguigna alta o bassa,
- Stitichezza, dolore addominale,
- Diarrea, sensazione di star male (nausea o vomito),
- Flatulenza,
- Gonfiore addominale o stomaco gonfio,
- Eruzione cutanea (della pelle) o prurito,
- Dolore, prurito o arrossamento al sito di infusione,

- Dolore alle braccia o alle gambe,
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (del fegato) o della creatininfosfochinasi (CPK) evidenziato dagli esami del sangue.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi in seguito al trattamento con Cubicin sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 100)
- Patologie del sangue (come l'aumento del numero di piccole particelle del sangue chiamate piastrine, che potrebbero aumentare la tendenza alla coagulazione del sangue o aumento dei livelli di certi tipi di globuli bianchi),
- Diminuzione dell'appetito,
- Formicolio o intorpidimento alle mani o ai piedi, alterazione del gusto,
- Tremore,
- Variazioni del ritmo cardiaco, vampate,
- Indigestione (dispepsia), infiammazione della lingua,
- Eruzione cutanea (della pelle) associata a prurito,
- Dolore, crampi o debolezza muscolare, infiammazione dei muscoli (miosite), dolore articolare,
- Problemi renali,
- Infiammazione e irritazione vaginale,
- Dolore generale o debolezza, stanchezza (affaticamento),
- Esami del sangue che mostrano aumento dei livelli di zuccheri nel sangue, della creatinina sierica, mioglobina o lattato deidrogenasi (LDH), prolungato tempo di coagulazione del sangue o squilibrio salino,
- Prurito agli occhi.

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 paziente su 1.000)
- Ingiallimento della pelle e degli occhi,
- Prolungamento del tempo di protrombina.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)
Colite associata all'uso di antibatterici, compresa la colite pseudomembranosa (diarrea grave o persistente contenente sangue e/o muco, associata a dolore addominale o febbre), facile comparsa di lividi, sanguinamento delle gengive o perdite di sangue dal naso.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cubicin

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2° C – 8° C).

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cubicin
- Il principio attivo è la daptomicina. Un flaconcino di polvere contiene 350 mg di daptomicina.
- L'altro componente è il sodio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Cubicin e contenuto della confezione
Cubicin polvere per soluzione iniettabile o per infusione è fornito sotto forma di liofilizzato o polvere di colore da giallo chiaro a marrone chiaro in un flaconcino di vetro. Prima della somministrazione viene miscelato con un solvente per formare un liquido.

Cubicin è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino o 5 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Importante: prima della prescrizione, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Confezione da 350 mg:

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. A differenza degli adulti, 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 per almeno 60 minuti. La preparazione della soluzione per infusione richiede una ulteriore diluizione, come descritto qui di seguito.

Somministrazione di Cubicin come infusione endovenosa della durata di 30 o 60 minuti

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

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 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 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.

Cubicin è incompatibile fisicamente e chimicamente con le soluzioni contenenti glucosio. 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.

Il periodo di conservazione complessivo (soluzione ricostituita nel flaconcino e soluzione diluita nella sacca da infusione) non deve superare le 12 ore a 25° C (24 ore se la conservazione è in frigorifero).

La stabilità della soluzione diluita nella sacca da infusione è di 12 ore a 25° C o di 24 ore se conservata in frigorifero a 2° C – 8° C.

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 %).

Una concentrazione di 50 mg/ml di Cubicin per iniezione si ottiene 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 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 quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nell'arco di 2 minuti.

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 se conservata in frigorifero (2° C – 8° C).

Tuttavia, dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non usata 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 stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli sopra menzionati.

I flaconcini di Cubicin sono esclusivamente monouso. La soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino deve essere eliminata.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Cubicin 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione
daptomicina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Cubicin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Cubicin
3. Come viene somministrato Cubicin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cubicin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cubicin e a cosa serve

Il principio attivo di Cubicin polvere per soluzione iniettabile o per infusione è la daptomicina. La daptomicina è un antibatterico che può arrestare la crescita di alcuni batteri. Cubicin viene impiegato negli adulti e nei bambini e adolescenti (età da 1 a 17 anni) per trattare le infezioni della pelle e dei tessuti sottocutanei (sottopelle). È anche utilizzato per trattare le infezioni del sangue quando sono associate a infezioni della pelle.

Cubicin è anche utilizzato negli adulti per trattare le infezioni dei tessuti che rivestono l'interno del cuore (incluse le valvole cardiache) causate da un tipo di batterio denominato *Staphylococcus aureus*. È anche utilizzato per il trattamento delle infezioni del sangue causate dallo stesso tipo di batterio quando sono associate a infezioni del cuore.

A seconda del tipo di infezione(i) da cui è affetto, il medico potrebbe anche prescrivere altri antibatterici durante il trattamento con Cubicin.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Cubicin

Non le deve essere somministrato Cubicin
Se è allergico alla daptomicina o al sodio idrossido o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
Se questo è il suo caso, informi il medico o l'infermiere. Se pensa di poter essere allergico, consulti il medico o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Cubicin:
- Se ha o ha avuto in precedenza problemi renali. Il medico potrebbe aver bisogno di modificare la dose di Cubicin (vedere paragrafo 3 di questo foglio illustrativo).
- I pazienti trattati con Cubicin, a volte, presentano sofferenza o dolore o debolezza muscolare (vedere paragrafo 4 di questo foglio illustrativo per maggiori informazioni). In tale evenienza informi il medico. Il medico si accerterà che venga sottoposto a un esame del sangue e le consiglierà se continuare o no la somministrazione di Cubicin. I sintomi, di regola, scompaiono in pochi giorni dopo l'interruzione di Cubicin.

- Se ha sviluppato una reazione cutanea grave o esfoliazione della pelle, eruzione vescicolare e/o ulcere della bocca o gravi problemi renali dopo l'assunzione di daptomicina.
- Se è in sovrappeso. È possibile che i livelli di Cubicin nel sangue siano più elevati di quelli osservati nelle persone di peso medio, per cui è possibile che lei debba essere controllato con maggior attenzione in caso di effetti indesiderati.

Se rientra in uno di questi casi, informi il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Cubicin.

Informi il medico o l'infermiere immediatamente se compare uno dei seguenti sintomi:
- Reazioni allergiche acute gravi si sono osservate in pazienti trattati con quasi tutti i medicinali antibatterici, compreso Cubicin. I sintomi possono comprendere respiro sibilante, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, del collo e della gola, eruzioni cutanee e orticaria o febbre.
- Con l'uso di Cubicin sono state riportate gravi patologie della pelle. I sintomi che si verificano con queste patologie della pelle possono comprendere:
  - comparsa o peggioramento di febbre,
  - macchie rosse della pelle in rilievo o piene di liquido che possono manifestarsi sotto le ascelle o nelle aree del torace o dell'inguine e che possono diffondersi su una vasta area del corpo,
  - vescicole o piaghe in bocca o sui genitali.
- Con l'uso di Cubicin è stato riportato un grave problema renale. I sintomi possono comprendere febbre ed eruzione cutanea.
- Formicolio o intorpidimento insoliti alle mani o ai piedi, perdita di sensibilità o difficoltà di movimento. Se ciò accade, informi il medico che deciderà se continuare il trattamento.
- Diarrea, specialmente se nota la presenza di sangue o di muco o se la diarrea diventa grave o persistente.
- Comparsa o peggioramento di febbre, tosse o difficoltà a respirare. Questi possono essere segni di una malattia polmonare rara ma grave, chiamata polmonite eosinofila. Il medico controllerà le condizioni dei polmoni e deciderà se deve continuare o meno il trattamento con Cubicin.

Cubicin può interferire con le analisi di laboratorio eseguite per misurare la coagulazione del sangue. I risultati possono suggerire una difficoltà di coagulazione del sangue, anche se in realtà non esiste alcun problema. È pertanto importante che il medico tenga presente che sta prendendo Cubicin. Informi il medico che è in trattamento con Cubicin.

Il medico effettuerà degli esami del sangue per controllare le condizioni dei muscoli sia prima di iniziare il trattamento che frequentemente durante il trattamento con Cubicin.

Bambini e adolescenti
Cubicin non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ad un anno, in quanto studi condotti su animali hanno indicato che in questo gruppo di età possono verificarsi gravi effetti indesiderati.

Uso negli anziani
Le persone di età superiore a 65 anni possono prendere la stessa dose degli adulti, a condizione che abbiano una funzionalità renale normale.

Altri medicinali e Cubicin
Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
È particolarmente importante che comunichi se sta assumendo:
- Medicinali chiamati statine o fibrati (per abbassare il colesterolo) oppure la ciclosporina (un medicinale utilizzato nei trapianti per prevenire il rigetto d'organo o in altre condizioni quali l'artrite reumatoide o la dermatite atopica). Se assume uno qualsiasi di questi medicinali (ed altri che possono provocare effetti sui muscoli) durante il trattamento con Cubicin, è possibile che il rischio di effetti indesiderati sui muscoli sia più elevato. Il medico potrebbe decidere di non prescriverle Cubicin oppure di interrompere l'uso degli altri medicinali per un certo periodo di tempo.

- Analgesici chiamati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure gli inibitori della COX-2 (ad es., celecoxib). Questi potrebbero interferire con gli effetti di Cubicin a livello renale.
- Anticoagulanti orali (ad es., warfarin) che sono medicinali che impediscono al sangue di coagulare. Può essere necessario che il medico controlli il tempo di coagulazione del sangue.

Gravidanza e allattamento
Cubicin non viene generalmente somministrato alle donne in gravidanza. Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima che le sia somministrato questo medicinale.

Non allatti se sta prendendo Cubicin, poiché Cubicin può passare nel latte materno e, di conseguenza, potrebbe avere effetti sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Cubicin non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

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

3. Come viene somministrato Cubicin

Cubicin viene di regola somministrato dal medico o dall'infermiere.

Adulti (età pari o superiore ai 18 anni)
La dose dipende dal suo peso e dal tipo di infezione da trattare. Negli adulti la dose normale è di 4 mg per ogni chilogrammo (kg) di peso corporeo, somministrata una volta al giorno per le infezioni della pelle o 6 mg per ogni kg di peso corporeo somministrata una volta al giorno per un'infezione del cuore o un'infezione del sangue associata ad infezione della pelle o cardiaca. Nei pazienti adulti, questa dose viene iniettata direttamente nel circolo sanguigno (nella vena) o come infusione della durata di circa 30 minuti o come iniezione della durata di circa 2 minuti. La stessa dose è raccomandata per persone di età superiore a 65 anni, a condizione che abbiano una funzionalità renale normale.
Se ha una funzionalità renale alterata, potrebbe ricevere Cubicin meno frequentemente, ad es., a giorni alterni. Se si sottopone a dialisi e la dose successiva di Cubicin deve essere somministrata il giorno stesso della dialisi, di solito le verrà somministrato Cubicin dopo la fine della dialisi.

Bambini e adolescenti (da 1 a 17 anni)
La dose per bambini e adolescenti (da 1 a 17 anni) dipende dall'età del paziente e dal tipo di infezione da trattare. Questa dose viene iniettata direttamente nel circolo sanguigno (nella vena), come infusione della durata di circa 30-60 minuti.

Di solito, per le infezioni della pelle un ciclo di trattamento ha una durata da 1 a 2 settimane. Per le infezioni del sangue o del cuore e le infezioni della pelle il medico deciderà per quanto tempo dovrà essere trattato.

Istruzioni dettagliate per l'uso e la manipolazione si trovano alla fine di questo foglio illustrativo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati gravi con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- In alcuni casi durante la somministrazione di Cubicin è stata segnalata una reazione di ipersensibilità (grave reazione allergica che comprende anafilassi e angioedema). Questa grave reazione allergica richiede immediato intervento medico. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se avverte uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
  - Dolore o senso di oppressione al torace,
  - Eruzione cutanea o orticaria,
  - Gonfiore intorno alla gola,
  - Battito cardiaco rapido o debole,
  - Respiro sibilante,
  - Febbre,
  - Brividi o tremori,
  - Vampate di calore,
  - Capogiri,
  - Svenimento,
  - Gusto metallico.
- Se nota la comparsa di dolore, sensibilità o debolezza muscolare inspiegabili, informi il medico immediatamente. I problemi muscolari possono essere gravi, compresa la distruzione dei muscoli (rabdomiolisi) che può causare danno renale.

Altri effetti indesiderati gravi che sono stati segnalati con l'uso di Cubicin sono:

- Una malattia polmonare rara, ma potenzialmente grave, chiamata polmonite eosinofila, nella maggior parte dei casi dopo oltre 2 settimane di trattamento. I sintomi possono comprendere difficoltà a respirare, comparsa o peggioramento di tosse o comparsa o peggioramento di febbre.
- Gravi patologie della pelle. I sintomi possono comprendere:
  - comparsa o peggioramento di febbre,
  - macchie rosse della pelle in rilievo o piene di liquido che possono manifestarsi sotto le ascelle o nelle aree del torace o dell'inguine e che possono diffondersi su una vasta area del corpo,
  - vescicole o piaghe in bocca o sui genitali.
- Un grave problema renale. I sintomi possono comprendere febbre ed eruzione cutanea.

Se manifesta questi sintomi, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Il medico eseguirà ulteriori test per fare una diagnosi.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 10)

- Infezioni micotiche come candidosi orale,
- Infezioni delle vie urinarie,
- Riduzione del numero dei globuli rossi del sangue (anemia),
- Capogiri, ansia, difficoltà a dormire,
- Mal di testa,
- Febbre, debolezza (astenia),
- Pressione sanguigna alta o bassa,
- Stitichezza, dolore addominale,
- Diarrea, sensazione di star male (nausea o vomito),
- Flatulenza,
- Gonfiore addominale o stomaco gonfio,
- Eruzione cutanea (della pelle) o prurito,
- Dolore, prurito o arrossamento al sito di infusione,

- Dolore alle braccia o alle gambe,
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (del fegato) o della creatininfosfochinasi (CPK) evidenziato dagli esami del sangue.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi in seguito al trattamento con Cubicin sono descritti di seguito:

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 paziente su 100)
- Patologie del sangue (come l'aumento del numero di piccole particelle del sangue chiamate piastrine, che potrebbero aumentare la tendenza alla coagulazione del sangue o aumento dei livelli di certi tipi di globuli bianchi),
- Diminuzione dell'appetito,
- Formicolio o intorpidimento alle mani o ai piedi, alterazione del gusto,
- Tremore,
- Variazioni del ritmo cardiaco, vampate,
- Indigestione (dispepsia), infiammazione della lingua,
- Eruzione cutanea (della pelle) associata a prurito,
- Dolore, crampi o debolezza muscolare, infiammazione dei muscoli (miosite), dolore articolare,
- Problemi renali,
- Infiammazione e irritazione vaginale,
- Dolore generale o debolezza, stanchezza (affaticamento),
- Esami del sangue che mostrano aumento dei livelli di zuccheri nel sangue, della creatinina sierica, mioglobina o lattato deidrogenasi (LDH), prolungato tempo di coagulazione del sangue o squilibrio salino,
- Prurito agli occhi.

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 paziente su 1.000)
- Ingiallimento della pelle e degli occhi,
- Prolungamento del tempo di protrombina.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)
Colite associata all'uso di antibatterici, compresa la colite pseudomembranosa (diarrea grave o persistente contenente sangue e/o muco, associata a dolore addominale o febbre), facile comparsa di lividi, sanguinamento delle gengive o perdite di sangue dal naso.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cubicin

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2° C – 8° C).

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cubicin
- Il principio attivo è la daptomicina. Un flaconcino di polvere contiene 500 mg di daptomicina.
- L'altro componente è il sodio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Cubicin e contenuto della confezione
Cubicin polvere per soluzione iniettabile o per infusione è fornito sotto forma di liofilizzato o polvere di colore da giallo chiaro a marrone chiaro in un flaconcino di vetro. Prima della somministrazione viene miscelato con un solvente per formare un liquido.

Cubicin è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino o 5 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Importante: prima della prescrizione, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Confezione da 500 mg:

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. A differenza degli adulti, 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 per almeno 60 minuti. La preparazione della soluzione per infusione richiede una ulteriore diluizione, come descritto qui di seguito.

Somministrazione di Cubicin come infusione endovenosa della durata di 30 o 60 minuti

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

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 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.

Cubicin è incompatibile fisicamente e chimicamente con le soluzioni contenenti glucosio. 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.

Il periodo di conservazione complessivo (soluzione ricostituita nel flaconcino e soluzione diluita nella sacca da infusione) non deve superare le 12 ore a 25° C (24 ore se la conservazione è in frigorifero).

La stabilità della soluzione diluita nella sacca da infusione è di 12 ore a 25° C o di 24 ore se conservata in frigorifero a 2° C – 8° C.

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 %).

Una concentrazione di 50 mg/ml di Cubicin per iniezione si ottiene 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 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 quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nell'arco di 2 minuti.

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 se conservata in frigorifero (2° C – 8° C).

Tuttavia, dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non usata 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 stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli sopra menzionati.

I flaconcini di Cubicin sono esclusivamente monouso. La soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino deve essere eliminata.