

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ogni flaconcino contiene 350 mg di daptomicina.

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

### Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ogni flaconcino contiene 500 mg di daptomicina.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

### Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

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

### Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La daptomicina è indicata 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) causata da *Staphylococcus aureus*. Si raccomanda che la decisione di utilizzare la daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e sia basata sul parere di un esperto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Pazienti adulti 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 batteri anaerobi, la daptomicina deve essere co-somministrata con gli agenti antibatterici appropriati.

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

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Gli studi clinici sui pazienti sono stati condotti somministrando la daptomicina mediante infusione della durata di 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, quando è stato confrontato con le stesse dosi somministrate per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, non sono emerse differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nel profilo di sicurezza della daptomicina (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

##### Posologia

###### *Adulti*

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

La daptomicina viene somministrata per via endovenosa in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9% (vedere paragrafo 6.6). La daptomicina non deve essere somministrata 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).

##### Popolazioni speciali

###### *Compromissione renale*

La daptomicina viene eliminata principalmente per via renale.

Alla luce della limitata esperienza clinica (vedere la tabella e le sottostanti annotazioni), la daptomicina deve essere utilizzata solo in pazienti adulti con qualsiasi grado di compromissione renale (clearance della creatinina [CrCl] < 80 mL/min) quando si considera che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale. La risposta al trattamento, la funzione renale e i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) devono essere attentamente monitorati in tutti i pazienti con qualsiasi grado di compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Lo schema posologico di daptomicina in pazienti pediatrici con compromissione renale non è stato stabilito.

**Tabella 1 Adattamenti della dose in pazienti adulti con compromissione renale sulla base dell'indicazione e della clearance della creatinina**

| <b>Indicazione d'uso</b> | <b>Clearance della creatinina</b> | <b>Raccomandazione posologica</b> | <b>Commenti</b>      |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 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              | ≥ 30 mL/min                       | 6 mg/kg una volta al giorno       | Vedere paragrafo 5.1 |

| Indicazione d'uso | Clearance della creatinina | Raccomandazione posologica | Commenti |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| associata a SAB   |                            |                            |          |
|                   | < 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 studi clinici controllati 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, Daptomicina Hospira 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 la daptomicina viene somministrata ai pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe B di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2). Dal momento che non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh), è richiesta cautela nella somministrazione di daptomicina a questa tipologia di pazienti.

#### *Pazienti anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica (da 1 a 17 anni)*

**Tabella 2** Schemi posologici raccomandati per i pazienti pediatrici sulla base dell'età e dell'indicazione.

| 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 Daptomicina Hospira per SAB pediatrica, si deve tenere conto del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente. Può essere necessario prolungare la durata della terapia con Daptomicina Hospira 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 Daptomicina Hospira 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.

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

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

#### Modo di somministrazione

Negli adulti, la daptomicina viene somministrata per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6) della durata di 30 minuti o per iniezione endovenosa (vedere paragrafo 6.6) della durata di 2 minuti.

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

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

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

##### Reazioni anafilattiche e di ipersensibilità

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

##### Polmonite

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

## RIE da *Staphylococcus aureus*

I dati clinici sull'uso della daptomicina nel trattamento della RIE causata da *Staphylococcus aureus* sono limitati a 19 pazienti adulti (vedere “Efficacia clinica negli adulti” al paragrafo 5.1). La sicurezza e l'efficacia di daptomicina 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 della daptomicina non è stata dimostrata in pazienti con infezioni delle protesi valvolari o con endocardite infettiva del cuore sinistro da *Staphylococcus aureus*.

## Infezioni profonde

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

## Infezioni da enterococchi

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

## Microrganismi non sensibili

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

## Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD)

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

## Interazioni con farmaci/esami diagnostici

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

## Creatina fosfochinasi e miopatia

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

- di misurare la CPK plasmatica alla valutazione basale e, successivamente, a intervalli regolari (almeno una volta alla settimana) durante la terapia in tutti i pazienti;
- di misurare la CPK più frequentemente (ad es. ogni 2-3 giorni almeno durante le prime due settimane di trattamento), nei pazienti che presentano un rischio più elevato di insorgenza di miopatia, ad esempio nei pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado (*clearance* della

creatinina < 80 mL/min; vedere anche paragrafo 4.2), inclusi quelli in emodialisi o CAPD, e nei pazienti che assumono altri medicinali noti per la loro associazione con la miopatia (ad es. inibitori della HMG-CoA reduttasi, fibrati e ciclosporina);

- di prendere in considerazione, all'avvio della terapia con la daptomicina, la possibilità che i pazienti con valori di CPK che superano di 5 volte il limite massimo della norma al basale siano a maggior rischio di ulteriori aumenti in corso di terapia con la daptomicina; nel caso in cui la daptomicina venga somministrata, questa tipologia di pazienti deve essere monitorata con frequenza superiore ad una volta alla settimana;
- di non somministrare la daptomicina ai pazienti che assumono altri medicinali associati a miopatia, a meno che non si ritenga che il beneficio per il paziente superi il rischio;
- di sottoporre i pazienti ad esami regolari in corso di terapia, per accettare la presenza di eventuali segni e sintomi che possano essere suggestivi di miopatia;
- di monitorare i livelli di CPK ogni 2 giorni nei pazienti in cui insorgono inspiegabilmente dolore, sensibilità, debolezza o crampi muscolari; la somministrazione di daptomicina deve essere sospesa in presenza di una sintomatologia muscolare inspiegabile e se il livello di CPK supera di 5 volte il limite massimo della norma.

### Neuropatia periferica

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

### Popolazione pediatrica

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

### Polmonite eosinofila

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

### 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 sistemicci (*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 daptomicina 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 daptomicina devono essere sottoposti a valutazione medica. Se si sospetta TIN, l'uso di daptomicina 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 la daptomicina. La presenza di compromissione renale severa può, di per sé, predisporre il paziente all'aumento dei livelli di daptomicina, che a sua volta, può aumentare il rischio di insorgenza di miopatia (vedere sopra).

Nei pazienti adulti con clearance della creatinina  $< 30$  mL/min, è necessario modificare l'intervallo tra le dosi di daptomicina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia dell'aggiustamento dell'intervallo tra le dosi non sono state valutate in studi clinici controllati e le raccomandazioni derivano principalmente da dati di modelli farmacocinetici. La daptomicina deve essere somministrata a questa tipologia di pazienti solo se si ritiene che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale.

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

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

In pazienti pediatrici con compromissione renale, lo schema posologico di daptomicina non è stato stabilito.

### Obesità

Nei soggetti obesi con un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> ma con una clearance della creatinina  $> 70$  mL/min, l'AUC<sub>0-∞</sub> della daptomicina è risultata significativamente più elevata (media superiore a 42%) rispetto all'identico gruppo di controllo di non obesi. Tenendo presente che i dati sulla sicurezza e l'efficacia della daptomicina nei pazienti molto obesi sono limitati, si raccomanda cautela nel suo uso. Allo stato attuale, non esiste tuttavia evidenza della necessità di ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

### Sodio

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

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

Gli studi di interazione di daptomicina sono stati condotti con aztreonam, tobramicina, warfarin e probenecid. La daptomicina non ha effetto sulla farmacocinetica di warfarin o di probenecid, né questi

medicinali alterano la farmacocinetica della daptomicina. La farmacocinetica della daptomicina non viene significativamente alterata dall'aztreonam.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

In uno studio su un singolo caso nell'uomo, la daptomicina è stata somministrata per via endovenosa, ogni giorno per 28, giorni ad una madre che allattava, ad una dose di 500 mg/die e al 27° giorno sono stati raccolti campioni del latte della paziente nell'arco delle 24 ore. La più alta concentrazione di

daptomicina misurata nel latte materno è risultata essere 0,045 µg/mL, che corrisponde ad una concentrazione bassa. Pertanto, sino a quando non si avrà una maggiore esperienza, l'allattamento deve essere interrotto quando la daptomicina viene somministrata a donne che allattano.

#### Fertilità

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

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, la daptomicina è stata somministrata a 2.011 soggetti adulti. Nell'ambito di tali studi, 1.221 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 4 mg/kg, di questi 1.108 erano pazienti e 113 volontari sani; 460 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 6 mg/kg, di questi 304 erano pazienti e 156 volontari sani. Negli studi pediatrici, 372 pazienti ricevevano daptomicina, 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 la daptomicina e per gli schemi posologici di confronto.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (frequenza comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )) sono: infezioni micotiche, infezioni delle vie urinarie, infezione da Candida, anemia, ansia, insonnia, capogiro, cefalea, ipertensione, ipotensione, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, meteorismo e distensione, prove di funzionalità epatica anormale (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP)), eruzione cutanea, prurito, dolore degli arti, aumento della 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 sistematici (DRESS), angioedema e abdomiolisi.

##### Tabella delle reazioni avverse

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

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

**Tabella 3 Reazioni avverse da studi clinici e da segnalazioni successive all'immissione in commercio**

| Classificazione per sistemi e organi              | Frequenza          | Reazioni avverse  |
|---|--------------------|---|
| Infezioni ed infestazioni                         | <i>Comune:</i>     | Infezioni micotiche, infezioni delle vie urinarie, infezione da Candida   |
|   | <i>Non comune:</i> | Fungemia  |
|   | <i>Non nota*</i> : | Diarrea associata a <i>Clostridioides difficile</i> **  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico            | <i>Comune:</i>     | Anemia  |
|   | <i>Non comune:</i> | Trombocitemia, eosinofilia, aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato), leucocitosi  |
|   | <i>Raro:</i>       | Prolungamento del TP (tempo di protrombina)   |
|   | <i>Non nota*</i> : | Trombocitopenia   |
| Disturbi del sistema immunitario                  | <i>Non nota*</i> : | Ipersensibilità**, riportata attraverso segnalazioni isolate spontanee comprendenti, ma non limitate ad angioedema, eosinofilia polmonare, sensazione di gonfiore orofaringeo, anafilassi**, reazioni all'infusione che comprendono i seguenti sintomi: tachicardia, sibilo respiratorio, piressia, brividi febbrili, rossore sistematico, vertigini, sincope e sapore metallico in bocca |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione       | <i>Non comune:</i> | Appetito ridotto, iperglicemia, squilibrio elettrolitico  |
| Disturbi psichiatrici                             | <i>Comune:</i>     | Ansia, insonnia   |
| Patologie del sistema nervoso                     | <i>Comune:</i>     | Capogiro, cefalea   |
|   | <i>Non comune:</i> | Parestesia, patologie del gusto, tremore, irritazione oculare   |
|   | <i>Non nota*</i> : | Neuropatia periferica**   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           | <i>Non comune:</i> | Vertigini   |
| Patologie cardiache                               | <i>Non comune:</i> | Tachicardia sopraventricolare, extrasistole   |
| Patologie vascolari                               | <i>Comune:</i>     | Ipertensione, ipotensione   |
|   | <i>Non comune:</i> | Vampate   |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <i>Non nota*</i> : | Polmonite eosinofila <sup>1</sup> **, tosse   |
| Patologie gastrointestinali                       | <i>Comune:</i>     | Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, stipsi, diarrea, flatulenza, meteorismo e distensione  |
|   | <i>Non comune:</i> | Dispepsia, glossite   |
| Patologie epatobiliari                            | <i>Comune:</i>     | Prove della funzionalità epatica anormali <sup>2</sup> (aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP))   |
|   | <i>Raro:</i>       | Ittero  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo   | <i>Comune:</i>     | Eruzione cutanea, prurito   |
|   | <i>Non comune:</i> | Orticaria   |
|   | <i>Non nota*</i> : | Pustolosi esantematica acuta generalizzata ( <i>Acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS)**, eruzione cutanea vescicolo-bollosa con o senza coinvolgimento della membrana mucosa (SJS o TEN)**  |

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Frequenza          | Reazioni avverse  |
|--|--------------------|---|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | <i>Comune:</i>     | Dolore agli arti, aumento della creatina fosfochinasi (CPK) <sup>2</sup> sierica  |
|  | <i>Non comune:</i> | Miosite, aumento della mioglobina, debolezza muscolare, dolore muscolare, artralgia, aumento della lattato deidrogenasi (LDH) sierica, crampi muscolari |
|  | <i>Non nota*</i> : | Rabdomiolisi <sup>3</sup> **  |
| Patologie renali e urinarie  | <i>Non comune:</i> | Compromissione renale, compresa insufficienza renale, aumento della creatinina sierica  |
|  | <i>Non nota*</i> : | Nefrite tubulo-interstiziale (TIN)**  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                    | <i>Non comune:</i> | Vaginite  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <i>Comune:</i>     | Reazioni in sede di infusione, piressia, astenia  |
|  | <i>Non comune:</i> | Stanchezza, dolore  |

\* Sulla base delle segnalazioni successive all'immissione in commercio. Poiché queste reazioni sono segnalate spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile definire in modo affidabile la loro frequenza, che è quindi classificata come non nota.

\*\* Vedere paragrafo 4.4.

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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 muscoloscheletrici. Nella maggior parte dei casi, l'aumento delle transaminasi è stato di grado 1-3 e si è risolto dopo la sospensione del trattamento.

<sup>3</sup> Laddove erano disponibili i dati clinici dei pazienti si è visto che circa il 50% dei casi si è manifestato in presenza di compromissione renale preesistente o in presenza di terapia concomitante con medicinali noti per provocare rabdomiolisi.

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

#### 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Meccanismi di resistenza

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

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

#### Breakpoint

Il *breakpoint* di concentrazione minima inibente (MIC) stabilito dall'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) per Stafilococchi e Streptococchi (ad eccezione di *S. pneumoniae*) sono Sensibile  $\leq 1$  mg/L e Resistente  $> 1$  mg/L.

#### Sensibilità

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

**Tabella 4 Specie comunemente sensibili e organismi intrinsecamente resistenti alla daptomicina**

| <b>Specie comunemente sensibili</b>                                |
|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> *                                     |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                                 |
| Stafilococchi coagulasi-negativi                                   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> *                                  |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> sottospecie <i>equisimilis</i> * |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> *                                    |

|   |
|---|
| Streptococchi di gruppo G                   |
| <i>Clostridium perfringens</i>              |
| <i>Peptostreptococcus spp</i>               |
| <b>Organismi intrinsecamente resistenti</b> |
| Organismi Gram-negativi                     |

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

#### Efficacia e clinica negli adulti

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

In uno studio clinico randomizzato controllato, condotto in aperto su 235 pazienti 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 la daptomicina, rispondevano ai criteri per la RIE. Di questi 19 pazienti, 11 erano infetti da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina e 8 da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. Le percentuali di successo nei pazienti con RIE sono descritte nella tabella sottostante.

**Tabella 5** Percentuali di successo nei pazienti con RIE

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

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

#### 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.

**Tabella 6** Sommario dell’esito clinico alla TOC definito dallo sponsor

|  | Successo clinico nel cSSTI pediatrico |                      |                 |
|--|---------------------------------------|----------------------|-----------------|
|  | Daptomicina<br>n/N (%)                | Confronto<br>n/N (%) | differenza<br>% |
| Popolazione iniziale da trattare ( <i>Intent-to-treat</i> )            | 227/257 (88,3%)                       | 114/132 (86,4%)      | 2,0             |
| Popolazione iniziale da trattare ( <i>Intent-to-treat</i> ) modificata | 186/210 (88,6%)                       | 92/105 (87,6%)       | 0,9             |
| Valutabile clinicamente  | 204/207 (98,6%)                       | 99/99 (100%)         | -1,5            |
| Valutabile microbiologicamente (ME)                                    | 164/167 (98,2%)                       | 78/78 (100%)         | -1,8            |

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

**Tabella 7** Sommario della risposta terapeutica complessiva al basale per tipo di patogeno (popolazione ME)

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

<sup>a</sup> 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.

**Tabella 8 Sommario dell'esito clinico in cieco definito dal Valutatore alla TOC**

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

**Tabella 9 Esito microbiologico alla TOC nei bracci di trattamento con daptomicina e SOC per infezioni causate da MRSA e MSSA (popolazione mMITT)**

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La farmacocinetica della daptomicina è di regola 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 volontari adulti sani si è riscontrata una esposizione paragonabile (AUC e C<sub>max</sub>) 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 un modo indipendente dalla concentrazione. Nei volontari adulti sani e nei pazienti adulti trattati con la daptomicina, il legame con le proteine era in media pari al 90%, compresi i soggetti con compromissione della funzionalità renale.

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

A seguito di somministrazione endovenosa, la *clearance* plasmatica della daptomicina è di circa 7-9 mL/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 recuperato dalle urine sulla base della radioattività totale, mentre il recupero urinario della daptomicina immodificata era di circa il 50% della dose. Circa il 5% del radiomarcatore somministrato è stato escreto nelle feci.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

Non è necessario l'adattamento della dose sulla base della sola età. Si deve tuttavia valutare la funzione renale e la dose deve essere ridotta in presenza di compromissione renale severa.

#### *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 Daptomicina Hospira, 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 Daptomicina Hospira, 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 Daptomicina Hospira, 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 Daptomicina Hospira, 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 10. 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 10 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<br>tempo di<br>infusione                      | 5 mg/kg<br>30 minuti | 7 mg/kg<br>30 minuti | 9 mg/kg<br>60 minuti | 10 mg/kg<br>60 minuti  |
| AUC <sub>0-24hr</sub><br>( $\mu$ g $\times$ hr/mL) | 387 (81)             | 438                  | 439 (102)            | 466                    |
| C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)                     | 62,4 (10,4)          | 64,9, 74,4           | 81,9 (21,6)          | 79,2                   |
| t <sub>1/2</sub> (hr) apparente                    | 5,3 (1,6)            | 4,6                  | 3,8 (0,3)            | 5,04                   |
| CL/wt (mL/hr/kg)                                   | 13,3 (2,9)           | 16,0                 | 21,4 (5,0)           | 21,5                   |

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

<sup>a</sup>Valori individuali riportati, poiché solamente due pazienti in questo gruppo hanno fornito campioni farmacocinetici per consentire l'analisi farmacocinetica; AUC, t<sub>1/2</sub> apparente e CL/wt possono essere determinati solamente per uno dei due pazienti

<sup>b</sup>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 11. 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 11 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<br>tempo di<br>infusione                      | 7 mg/kg<br>30 minuti | 9 mg/kg<br>30 minuti | 12 mg/kg<br>60 minuti |
| AUC <sub>0-24hr</sub><br>( $\mu$ g $\times$ hr/mL) | 656 (334)            | 579 (116)            | 620 (109)             |
| C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)                     | 104 (35,5)           | 104 (14,5)           | 106 (12,8)            |
| t <sub>1/2</sub> (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<sup>2</sup>) e del 42% in quelli estremamente obesi (indice di massa corporea > 40 kg/m<sup>2</sup>). 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 a, con il diminuire della funzionalità renale (*clearance* della creatinina) la *clearance* totale (CL) della daptomicina è diminuita, mentre è aumentata l'esposizione sistemica (AUC).

In pazienti adulti in HD o in CAPD, sulla base dei dati e dei modelli di farmacocinetica, l'AUC della daptomicina nel primo giorno dopo somministrazione di una dose di 6 mg/kg è risultata 2 volte superiore a quella osservata nei pazienti 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 HD o in CAPD, l'AUC della daptomicina è risultata circa 1,3 volte superiore a quella osservata dopo una seconda dose di 6 mg/kg nei pazienti adulti con normale funzionalità renale. Sulla base di quanto sopra riportato, si raccomanda di somministrare la daptomicina ai pazienti adulti in HD o CAPD 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 daptomicina non è stato stabilito.

#### *Compromissione epatica*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei ratti e nei cani, la somministrazione di daptomicina è risultata associata a lievi alterazioni muscoloscheletriche degenerative/rigenerative. Le alterazioni microscopiche nel muscolo scheletrico sono risultate minime (riguardando circa lo 0,05% delle miofibre colpite) e alle dosi più alte sono state accompagnate da innalzamenti della CPK. Non è stata osservata fibrosi o rabbdomiolisi. A seconda della durata dello studio, tutti gli effetti sulla muscolatura, incluse le alterazioni microscopiche, sono

risultati completamente reversibili entro 1-3 mesi dopo la sospensione della somministrazione. Non sono state osservate alterazioni funzionali o patologiche del muscolo liscio o cardiaco.

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

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

Nei ratti e nei cani adulti, sono stati osservati effetti neuroperiferici a dosi superiori rispetto a quelle associate agli effetti muscoloscheletrici, ed erano principalmente correlati alla  $C_{max}$  plasmatica. Le alterazioni neuroperiferiche erano caratterizzate da una degenerazione assonale minima o lieve ed erano frequentemente associate ad alterazioni funzionali. Gli effetti microscopici e funzionali si sono rivelati completamente reversibili entro 6 mesi successivi alla somministrazione della dose. Nei ratti e nei cani, i margini di sicurezza per gli effetti neuroperiferici sono rispettivamente di 8 e 6 volte sulla base del confronto dei valori di  $C_{max}$  al NOEL (livello al quale non si osserva effetto/ *No Observed Effect Level*), con la  $C_{max}$  raggiunta alla dose singola giornaliera di 6 mg/kg mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti in pazienti con funzionalità renale normale.

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)  
Acido citrico (solubilizzante/stabilizzante)

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo la ricostituzione: la stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione ricostituita nel flaconcino è stata dimostrata per 12 ore a 25 °C e fino a 48 ore a 2 °C - 8 °C. È stato deciso che la stabilità chimico-fisica della soluzione diluita in sacche da infusione è di 12 ore a 25 °C o di 24 ore a 2 °C-8 °C.

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

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

Tuttavia, dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Questo medicinale non contiene conservanti o agenti batteriostatici. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile del periodo di conservazione durante l'uso che, di regola, non deve superare le 24 ore a 2 °C-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini monouso in vetro trasparente di tipo I da 15 mL con tappo di gomma grigio e capsula di chiusura in alluminio.

Disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino o 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Negli adulti, daptomicina può essere somministrato 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.

**Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione**

*Daptomicina Hospira somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 o 60 minuti*

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di agitare o scuotere energicamente il flaconcino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaconcino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaconcino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaconcino.
3. Reggere il flaconcino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto del flaconcino fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'infusione endovenosa.
8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. Trasferire la soluzione ricostituita in una sacca per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (volume tipico 50 mL).
10. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30 o 60 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

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

*Daptomicina Hospira somministrato come iniezione endovenosa della durata di 2 minuti (solo pazienti adulti)*

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

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaoncino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaoncino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaoncino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaoncino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaoncino.
3. Reggere il flaoncino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaoncino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaoncino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaoncino capovolto. Tenendo il flaoncino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaoncino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaoncino 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 flaoncini di Daptomicina Hospira sono esclusivamente monouso.

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

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

#### Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

*Daptomicina Hospira somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 o 60 minuti*

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica. Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaconcino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaconcino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaconcino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaconcino.
3. Reggere il flaconcino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'infusione endovenosa.
8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. Trasferire la soluzione ricostituita in una sacca per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (volume tipico 50 mL).
10. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30 o 60 minuti, come descritto nel paragrafo 4.2.

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

*Daptomicina Hospira somministrato come iniezione endovenosa della durata di 2 minuti (solo pazienti adulti)*

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

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaoncino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaoncino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaoncino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaoncino.
3. Reggere il flaoncino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaoncino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaoncino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaoncino capovolto. Tenendo il flaoncino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaoncino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaoncino 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 flaoncini di Daptomicina Hospira sono esclusivamente monouso.

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

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/17/1175/001

EU/1/17/1175/002

EU/1/17/1175/003

EU/1/17/1175/004

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 Marzo 2017

Data del rinnovo più recente:

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

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgio

## **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**

Daptomicina Hospira 350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
daptomicina

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

Ogni flaconcino contiene 350 mg di daptomicina.

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Idrossido di sodio  
Acido citrico

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino  
5 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**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**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °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**

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

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

EU/1/17/1175/001  
EU/1/17/1175/002

**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**

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

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**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**

Daptomicina Hospira 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
daptomicina

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

Ogni flaconcino contiene 500 mg di daptomicina.

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Idrossido di sodio  
Acido citrico

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
1 flaconcino  
5 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**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**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °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**

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

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

EU/1/17/1175/003  
EU/1/17/1175/004

**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**

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

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

500 mg

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Daptomicina Hospira 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 Daptomicina Hospira e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Daptomicina Hospira
3. Come viene somministrato Daptomicina Hospira
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daptomicina Hospira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Daptomicina Hospira e a cosa serve

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

Daptomicina Hospira è anche utilizzato negli adulti per il trattamento delle infezioni dei tessuti che rivestono l'interno del cuore (incluse le valvole cardiache) causate da un tipo di batterio chiamato *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 può anche prescrivere altri antibatterici durante il trattamento con Daptomicina Hospira.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Daptomicina Hospira

##### Non le deve essere somministrato Daptomicina Hospira:

se è allergico alla daptomicina o al sodio idrossido di 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 sia somministrato Daptomicina Hospira.

- Se ha o ha avuto in precedenza problemi renali. Il medico può aver bisogno di modificare la dose di Daptomicina Hospira (vedere paragrafo 3 di questo foglio illustrativo).
- I pazienti trattati con daptomicina, 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 accernerà che venga sottoposto a un esame del sangue e le consiglierà se continuare o no la somministrazione di Daptomicina Hospira. I sintomi, generalmente, scompaiono in pochi giorni dopo la sospensione di Daptomicina Hospira.

- 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 daptomicina 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 Daptomicina Hospira.

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

- Reazioni allergiche gravi, acute si sono osservate in pazienti trattati con quasi tutti i medicinali antibatterici, compresa daptomicina. 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 Daptomicina Hospira 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 Daptomicina Hospira 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, 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 Daptomicina Hospira.

Daptomicina 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 daptomicina. Informi il medico che è in trattamento con Daptomicina Hospira.

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 Daptomicina Hospira.

**Bambini e adolescenti**

Daptomicina non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ad un anno, in quanto, studi condotti su animali hanno mostrato 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 i loro reni funzionino bene.

**Altri medicinali e Daptomicina Hospira**

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 questi medicinali (ed altri che possono provocare effetti sui muscoli) durante la terapia con daptomicina, è possibile che il rischio di effetti indesiderati sui muscoli sia più elevato. Il medico può decidere di non prescriverle

- Daptomicina Hospira oppure di sospendere 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 possono interferire con gli effetti della daptomicina 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 sanguinamento.

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Daptomicina non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

### **Daptomicina Hospira contiene sodio**

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

## **3. Come viene somministrato Daptomicina Hospira**

Daptomicina Hospira viene generalmente somministrato dal medico o dall'infermiere.

### **Adulti (età pari o superiore ai 18 anni)**

La dose somministrata 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 cutanee o di 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 cutanea o cardiaca. Nei pazienti adulti, questa dose viene iniettata direttamente nella circolazione sanguigna (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 i loro reni funzionino bene.

Se i suoi reni non funzionano bene, può ricevere daptomicina meno frequentemente, ad esempio a giorni alterni. Se si sottopone a dialisi e la dose successiva di daptomicina le viene somministrata il giorno stesso della dialisi, generalmente le verrà somministrato daptomicina 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.

Generalmente, per le infezioni della pelle, un ciclo di trattamento dura 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 daptomicina 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 compare 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 Daptomicina Hospira 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:

**Comuni:** possono colpire fino a 1 persona su 10

- Infezioni fungine come candidosi orale,
- Infezione 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 creatinina fosfochinasi (CPK) evidenziato dagli esami del sangue.

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

**Non comuni:** possono colpire fino a 1 persona su 100

- Patologie del sangue (come l'aumento del numero di piccole particelle chiamate piastrine, che può 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 sanguinamento o squilibrio salino,
- Prurito agli occhi.

**Rari:** possono colpire fino a 1 persona su 1.000

- Ingiallimento della pelle e degli occhi,
- Prolungamento del tempo di protrombina.

**Frequenza non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili  
Colite associata all'uso di antibatterici, compresa colite pseudomembranosa (diarrea grave e 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 lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Daptomicina Hospira

- 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.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Daptomicina Hospira

- Il principio attivo è la daptomicina. Un flaconcino di polvere contiene 350 mg di daptomicina.
- Gli altri componenti sono il sodio idrossido e l'acido citrico.

**Descrizione dell'aspetto di Daptomicina Hospira e contenuto della confezione**

Daptomicina Hospira 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 flaoncino di vetro. Prima della somministrazione viene miscelato con un solvente per formare un liquido.

Daptomicina Hospira è disponibile in confezioni contenenti 1 flaoncino o 5 flaoncini.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgio

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Tel.: + 359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: + 30 210 6785800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 251 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**  
Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21419070/1/2

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: + 47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Tηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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

## **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

Importante: Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto prima di effettuare la prescrizione.

### **Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

350 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

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 un'ulteriore diluizione, come descritto qui di seguito.

*Daptomicina Hospira somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 o 60 minuti*

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaconcino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaconcino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaconcino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaconcino.
3. Reggere il flaconcino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'infusione endovenosa.

8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. Trasferire la soluzione ricostituita in una sacca per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (volume tipico 50 mL).
10. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30 o 60 minuti.

Daptomicina Hospira è incompatibile fisicamente o chimicamente con le soluzioni contenenti glucosio. È stato dimostrato che i seguenti agenti sono compatibili quando aggiunti alle soluzioni per infusione contenenti Daptomicina Hospira: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxone, gentamicina, fluconazolo, levofloxacina, dopamina, eparina e lidocaina.

Il periodo di conservazione complessivo (soluzione ricostituita nel flaconcino e soluzione diluita nella sacca da infusione) non deve superare 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.

**Daptomicina Hospira somministrato come iniezione endovenosa della durata di 2 minuti (solo pazienti adulti)**

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

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per iniezione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaconcino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaconcino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 7 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaconcino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaconcino.
3. Reggere il flaconcino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto,

mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.

7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'iniezione endovenosa.
8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. La soluzione ricostituita deve 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. In caso contrario, 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.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli sopra menzionati.

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

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Daptomicina Hospira 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 Daptomicina Hospira e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Daptomicina Hospira
3. Come viene somministrato Daptomicina Hospira
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daptomicina Hospira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Daptomicina Hospira e a cosa serve

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

Daptomicina Hospira è anche utilizzato negli adulti per il trattamento delle infezioni dei tessuti che rivestono l'interno del cuore (incluse le valvole cardiache) causate da un tipo di batterio chiamato *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 può anche prescrivere altri antibatterici durante il trattamento con Daptomicina Hospira.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Daptomicina Hospira

##### Non le deve essere somministrato Daptomicina Hospira

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 sia somministrato Daptomicina Hospira.

- Se ha o ha avuto in precedenza problemi renali. Il medico può aver bisogno di modificare la dose di Daptomicina Hospira (vedere paragrafo 3 di questo foglio illustrativo).
- I pazienti trattati con daptomicina, 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 Daptomicina Hospira. I sintomi, generalmente, scompaiono in pochi giorni dopo la sospensione di Daptomicina Hospira.

- 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 daptomicina 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 Daptomicina Hospira.

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

- Reazioni allergiche gravi, acute si sono osservate in pazienti trattati con quasi tutti i medicinali antibatterici, compresa daptomicina. I sintomi possono comprendere quali respiro sibilante, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, del collo e della gola, eruzioni cutanee e orticaria o febbre.
- Con l'uso di Daptomicina Hospira 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 Daptomicina Hospira 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, 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 Daptomicina Hospira.

Daptomicina 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 daptomicina. Informi il medico che è in trattamento con Daptomicina Hospira.

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 Daptomicina Hospira.

#### **Bambini e adolescenti**

Daptomicina non deve essere somministrata a bambini di età inferiore ad un anno in quanto studi condotti su animali hanno mostrato 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 i loro reni funzionino bene.

#### **Altri medicinali e Daptomicina Hospira**

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 questi medicinali (ed altri che possono provocare effetti sui muscoli) durante la terapia con daptomicina, è possibile che il rischio di effetti indesiderati sui muscoli sia più elevato. Il medico può decidere di non prescriverle

- Daptomicina Hospira oppure di sospendere 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 possono interferire con gli effetti di daptomicina 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 sanguinamento.

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Daptomicina non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

### **Daptomicina Hospira contiene sodio**

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

## **3. Come viene somministrato Daptomicina Hospira**

Daptomicina Hospira viene generalmente somministrato dal medico o dall'infermiere.

### **Adulti (età pari o superiore ai 18 anni)**

La dose somministrata 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 cutanee o di 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 cutanea o cardiaca. Nei pazienti adulti, questa dose viene iniettata direttamente nella circolazione sanguigna (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 i loro reni funzionino bene.

Se i suoi reni non funzionano bene, può ricevere daptomicina meno frequentemente, ad esempio a giorni alterni. Se si sottopone a dialisi e la dose successiva di daptomicina le viene somministrata il giorno stesso della dialisi, generalmente le verrà somministrato daptomicina 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.

Generalmente, per le infezioni della pelle un ciclo di trattamento dura 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 daptomicina 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 compare 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 Daptomicina Hospira 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.

Se avverte macchie cutanee in rilievo o piene di liquido su una vasta area del suo corpo, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono descritti di seguito:

**Comuni:** possono colpire fino a 1 persona su 10

- Infezioni fungine come candidosi orale,
- Infezione 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 creatinina fosfochinasi (CPK) evidenziato dagli esami del sangue.

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

**Non comuni:** possono colpire fino a 1 persona su 100

- Patologie del sangue (come l'aumento del numero di piccole particelle chiamate piastrine, che può 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 o debolezza generale, 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 sanguinamento o squilibrio salino,
- Prurito agli occhi.

**Rari:** possono colpire fino a 1 persona su 1.000

- Ingiallimento della pelle e degli occhi,
- Prolungamento del tempo di protrombina.

**Frequenza non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Colite associata all'uso di antibatterici, compresa colite pseudomembranosa (diarrea grave e 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 lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Daptomicina Hospira**

- 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.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Daptomicina Hospira

- Il principio attivo è la daptomicina. Un flaconcino di polvere contiene 500 mg di daptomicina.
- Gli altri componenti sono il sodio idrossido e l'acido citrico.

### Descrizione dell'aspetto di Daptomicina Hospira e contenuto della confezione

Daptomicina Hospira 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.

Daptomicina Hospira è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino o 5 flaconcini.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgio

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Tel.: + 359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: + 372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: + 30 210 6785800

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 251 4000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**  
Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21419070/1/2

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: + 1800 633 363 (toll free)  
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: + 39 06 33 18 21

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

#### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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

---

## **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**

Importante: Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto prima di effettuare la prescrizione.

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

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.

#### *Daptomicina Hospira somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 o 60 minuti*

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaconcino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaconcino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaconcino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaconcino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaconcino.
3. Reggere il flaconcino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaconcino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.
6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.

7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'infusione endovenosa.
8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. Trasferire la soluzione ricostituita in una sacca per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (volume tipico 50 mL).
10. La soluzione ricostituita e diluita deve quindi essere iniettata lentamente per via endovenosa nel corso di 30 o 60 minuti.

Daptomicina Hospira è incompatibile fisicamente o chimicamente con le soluzioni contenenti glucosio. È stato dimostrato che i seguenti agenti sono compatibili quando aggiunti alle soluzioni per infusione contenenti Daptomicina Hospira: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxone, gentamicina, fluconazolo, levofloxacina, dopamina, eparina e lidocaina.

Il periodo di conservazione complessivo (soluzione ricostituita nel flaoncino e soluzione diluita nella sacca da infusione) non deve superare 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.

**Daptomicina Hospira somministrato come iniezione endovenosa della durata di 2 minuti (solo pazienti adulti)**

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

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

Il medicinale completamente ricostituito ha un aspetto limpido e possono esserci alcune bollicine o della schiuma attorno ai bordi del flaoncino.

Per la preparazione di Daptomicina Hospira per infusione endovenosa ci si deve attenere alle seguenti istruzioni:

Durante l'intera operazione di ricostituzione di Daptomicina Hospira liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Per impedire la formazione di schiuma, EVITARE di scuotere energicamente o di agitare il flaoncino durante o dopo la ricostituzione.

1. Togliere la sovraccapsula 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 (eseguire la stessa operazione per il flaoncino di soluzione di sodio cloruro, se applicabile). Dopo averlo pulito, non toccare il tappo di gomma e non lasciare che tocchi una qualsiasi altra superficie. Prelevare 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) con una siringa usando un ago di trasferimento sterile di diametro di 21 gauge o inferiore, o un dispositivo senza ago, e inserendo l'ago nella parte centrale del tappo di gomma iniettarli LENTAMENTE nel flaoncino dirigendoli sul prodotto.
2. Rilasciare lo stantuffo della siringa e attendere la compensazione della pressione prima di rimuovere la siringa dal flaoncino.
3. Reggere il flaoncino dal collo, inclinarlo e ruotare il contenuto fino a completa ricostituzione del medicinale.
4. Prima dell'uso, la soluzione ricostituita deve essere controllata accuratamente per verificare che il prodotto sia completamente dissolto e ispezionata ad occhio nudo per riscontrare l'assenza di particolato. Il colore della soluzione ricostituita di Daptomicina Hospira può variare da giallo pallido a marrone chiaro.
5. Rimuovere lentamente il liquido ricostituito (50 mg di daptomicina/mL) dal flaoncino usando un ago sterile di diametro di 21 gauge o inferiore.

6. Capovolgere il flaconcino per consentire alla soluzione di scendere verso il tappo. Utilizzando una nuova siringa inserire l'ago nel flaconcino capovolto. Tenendo il flaconcino capovolto, mantenere la punta dell'ago sul fondo della soluzione mentre si aspira la soluzione nella siringa. Prima di estrarre l'ago dal flaconcino tirare indietro lo stantuffo fino alla fine del corpo della siringa per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino capovolto.
7. Sostituire l'ago con un nuovo ago per l'iniezione endovenosa.
8. Espellere l'aria, grosse bolle e la soluzione in eccesso fino ad ottenere la dose richiesta.
9. La soluzione ricostituita deve 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. In caso contrario, 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.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli sopra menzionati.

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