

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de daptomicina.

Um ml contém 50 mg de daptomicina após reconstituição com 7 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de daptomicina.

Um ml contém 50 mg de daptomicina após reconstituição com 10 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão

Um pó liofilizado compacto ou solto amarelo pálido a castanho claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cubicin está indicado para o tratamento das seguintes infeções (ver as secções 4.4 e 5.1).

- Doentes adultos e pediátricos (1 a 17 anos de idade) com infeções complicadas da pele e dos tecidos moles (ICPTM).
- Doentes adultos com endocardite infecciosa do lado direito do coração (EID) causada por *Staphylococcus aureus*. Recomenda-se que a decisão do uso da daptomicina tenha em conta a suscetibilidade do organismo e deve ser baseada em recomendações de profissionais com experiência. Ver secções 4.4 e 5.1.
- Doentes adultos e pediátricos (1 a 17 anos de idade) com bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SAB). Em adultos, a utilização em bacteriemia deve estar associada com EID ou com ICPTM, enquanto que em doentes pediátricos, a utilização em bacteriemia deve estar associada com ICPTM.

A daptomicina é ativa apenas contra bactérias Gram-positivo (ver a secção 5.1). Em infeções mistas nas quais existe a suspeita de bactérias Gram-negativo e/ou de certos tipos de bactérias anaeróbias, Cubicin deve ser coadministrado com o(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s).

Deve ter-se em consideração a orientação oficial sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Nos ensaios clínicos a daptomicina foi administrada aos doentes por perfusão durante um período de pelo menos 30 minutos. Não existe experiência clínica em doentes com a administração de daptomicina por injeção durante um período de 2 minutos. Este modo de administração foi estudado apenas em indivíduos saudáveis. No entanto, não existem diferenças clinicamente importantes na

farmacocinética e no perfil de segurança quando se fez a comparação com a mesma dose administrada por perfusão durante um período de 30 minutos (ver as secções 4.8 e 5.2).

Posologia

Adultos

- ICPTM não associada a SAB: Cubicin 4 mg/kg é administrado uma vez de 24 em 24 horas durante 7-14 dias ou até à resolução da infeção (ver a secção 5.1).
- ICPTM associada a SAB: Cubicin 6 mg/kg é administrado uma vez de 24 em 24 horas. Ver abaixo os ajustes da dose em doentes com compromisso renal. A duração da terapêutica pode ter de ser superior a 14 dias de acordo com o risco previsto ou observado de complicações no doente.
- EID causada por *Staphylococcus aureus* conhecida ou suspeita: Cubicin 6 mg/kg é administrado uma vez de 24 em 24 horas. Ver abaixo os ajustes da dose em doentes com compromisso renal. A duração do tratamento deve estar de acordo com as recomendações oficiais disponíveis.

Cubicin é administrado por via intravenosa com cloreto de sódio a 0,9% (ver secção 6.6). Cubicin não deve ser usado com uma frequência superior a uma vez por dia.

Os níveis plasmáticos de creatinina fosfoquinase (CPK) devem ser medidos no início do tratamento e em intervalos regulares (pelo menos uma vez por semana) durante o tratamento (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A daptomicina é eliminada principalmente pelo rim.

Devido ao facto da experiência clínica ser limitada (ver a tabela e a legenda abaixo), Cubicin deve apenas ser utilizado em doentes adultos com qualquer grau de compromisso renal ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) quando se considera que o benefício clínico se sobrepõe ao risco potencial. A resposta ao tratamento, a função renal e os níveis de creatinafosfoquinase (CPK) devem ser cuidadosamente monitorizados em todos os doentes com qualquer grau de compromisso renal (ver as secções 4.4 e 5.2). A posologia de Cubicin em doentes pediátricos com compromisso renal não foi ainda estabelecida.

Ajustes de dose em doentes adultos com compromisso renal por indicação terapêutica e depuração da creatinina

Indicação para a utilização	Depuração da creatinina	Dose recomendada	Comentários
ICPTM sem SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg uma vez por dia	Ver secção 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg de 48 em 48 horas	(1, 2)
EID ou ICPTM associada a SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg uma vez por dia	Ver secção 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg de 48 em 48 horas	(1, 2)
ICPTM = infeções complicadas da pele e dos tecidos moles; SAB = bacteriemia por <i>S. aureus</i> (1) A segurança e a eficácia do ajuste do intervalo de doses não foram avaliadas em ensaios clínicos controlados e a recomendação baseia-se em estudos e resultados de modelos farmacocinéticos (ver secções 4.4 e 5.2). (2) São recomendados os mesmos ajustes de dose, baseados em dados de farmacocinética de voluntários incluindo resultados de modelos farmacocinéticos nos doentes adultos em hemodiálise (HD) ou em diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC). Cubicin deve ser administrado, sempre que possível, após terminar a diálise nos dias de diálise (ver a secção 5.2).			

Afeção hepática

Não é necessário qualquer ajuste posológico quando se administra Cubicin a doentes com afeção hepática ligeira ou moderada (Classe B de Child-Pugh) (ver a secção 5.2). Não existem dados relativos a doentes com afeção hepática grave (Classe C de Child-Pugh). Portanto, devem tomar-se precauções se Cubicin for administrado a este tipo de doentes.

Doentes idosos

As doses recomendadas devem ser utilizadas em doentes idosos com exceção daqueles com compromisso renal grave (ver acima e a secção 4.4).

População pediátrica (1 a 17 anos de idade)

Os regimes posológicos recomendados para doentes pediátricos com base na idade e na indicação encontram-se abaixo.

Grupo de idade	Indicação			
	ICPTM sem SAB		ICPTM associada com SAB	
	Regime posológico	Duração da terapêutica	Regime posológico	Duração da terapêutica
12 a 17 anos	5 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 30 minutos	Até 14 dias	7 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 30 minutos	(1)
7 a 11 anos	7 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 30 minutos		9 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 30 minutos	
2 a 6 anos	9 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 60 minutos		12 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 60 minutos	
1 a < 2 anos	10 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 60 minutos		12 mg/kg uma vez em cada 24 horas em perfusão durante 60 minutos	
ICPTM = infeções complicadas da pele e dos tecidos moles; SAB = bacteriemia por <i>S. aureus</i> (1) A duração mínima de Cubicin para SAB em pediatria deve estar de acordo com risco prévio de complicações no doente individual. A duração da terapêutica com Cubicin pode ser superior a 14 dias de acordo com o risco prévio de complicações no doente individual. No estudo SAB pediátrico, a duração média de Cubicin IV foi 12 dias, com um intervalo de 1 a 44 dias. A duração da terapêutica deve estar de acordo com as recomendações oficiais.				

Cubicin é administrado por perfusão intravenosa em solução de cloreto de sódio a 0,9%, (ver secção 6.6). Cubicin não deve ser administrado mais frequentemente do que uma vez por dia.

Os níveis de creatinafosfoquinase (CPK) devem ser medidos no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) durante o tratamento (ver secção 4.4).

Doentes pediátricos com menos de um ano de idade não devem receber Cubicin devido ao risco de potenciais efeitos nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) que foram observados em cães recém-nascidos (ver secção 5.3).

Modo de administração

Em adultos, Cubicin é administrado por perfusão intravenosa (ver a secção 6.6) durante um período de 30 minutos, ou administrado por injeção intravenosa (ver secção 6.6) durante um período de

2 minutos.

Em doentes pediátricos com idade entre 7 e 17 anos, Cubicin é administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos (ver secção 6.6). Em doentes pediátricos com idade entre 1 e 6 anos, Cubicin é administrado por perfusão intravenosa durante um período de 60-minutos (ver secção 6.6).

Para instruções de reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Se após o início da terapêutica com Cubicin for identificado um foco de infeção que não seja ICPTM ou EID, deve considerar-se a instituição de uma terapêutica antibiótica alternativa que tenha demonstrado ser eficaz no tratamento do tipo específico de infeção presente.

Reações de anafilaxia/hipersensibilidade

Foram notificadas reações de anafilaxia/hipersensibilidade com Cubicin. Se ocorrer uma reação alérgica com Cubicin, descontinue a utilização e institua uma terapêutica apropriada.

Pneumonia

Demonstrou-se em ensaios clínicos que Cubicin não é eficaz no tratamento da pneumonia. Por este motivo, Cubicin não se encontra indicado no tratamento da pneumonia.

EID causada por *Staphylococcus aureus*

Os dados clínicos acerca da utilização de Cubicin em doentes com EID causada por *Staphylococcus aureus* estão limitados a 19 doentes adultos (ver “Eficácia clínica em adultos” na secção 5.1). A segurança e eficácia de Cubicin em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com endocardite infecciosa do lado direito do coração (EID) devida a *Staphylococcus aureus* não foram estabelecidas.

Não foi demonstrada a eficácia de Cubicin em doentes com infeções em válvulas prostéticas ou com endocardite infecciosa do lado esquerdo do coração causada por *Staphylococcus aureus*.

Infeções estabelecidas

Doentes com infeções estabelecidas devem ser submetidos às intervenções cirúrgicas necessárias (ex. desbridamento, remoção de aparelhos prostéticos, cirurgia de substituição de válvula) o mais rapidamente possível.

Infeções por Enterococci

Não existe evidência suficiente que permita tirar conclusões quanto à possível eficácia clínica de Cubicin contra infeções por Enterococci, incluindo *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Para além disso, não foram identificados os regimes posológicos de daptomicina que pudessem ser apropriados para o tratamento de infeções enterocócicas, com ou sem bacteriemia. Foram notificados casos de insucesso com daptomicina no tratamento de infeções por enterococos, a maioria acompanhadas por bacteriemia. Nalguns casos o insucesso do tratamento foi associado à seleção de organismos com suscetibilidade reduzida ou resistentes à daptomicina (ver secção 5.1).

Micro-organismos não sensíveis

A utilização de agentes antibacterianos pode facilitar o crescimento excessivo de micro-organismos não sensíveis. Se ocorrer superinfeção durante a terapêutica devem ser tomadas as medidas apropriadas.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD) com Cubicin (ver secção 4.8). Se se suspeitar ou confirmar DACD, pode ser necessário descontinuar Cubicin e ser instituído tratamento apropriado tal como indicado clinicamente.

Interações fármaco/testes laboratoriais

Foram observados falsos prolongamentos do tempo de protrombina (TP) e elevação da razão normalizada internacional (*International Normalised Ratio* (INR)), quando certos reagentes recombinantes da tromboplastina são usados no teste (ver a secção 4.5).

Creatinafosfoquinase e miopatia

Foram notificados aumentos dos níveis plasmáticos de creatinafosfoquinase (CPK; isoenzima MM) associados a dores musculares e/ou a fraqueza muscular e casos de miosite, mioglobulinemia e rabdomiólise durante a terapêutica com Cubicin (ver secções 4.5, 4.8 e 5.3). Em estudos clínicos, aumentos acentuados da CPK plasmática para mais de 5 vezes o Limite Superior dos Valores Normais (LSVN) sem sintomas musculares ocorreram com mais frequência em doentes tratados com Cubicin (1,9%) do que nos que receberam comparadores (0,5%). Portanto, recomenda-se que:

- A CPK plasmática seja determinada no início e em intervalos regulares (pelo menos uma vez por semana) durante a terapêutica em todos os doentes.
- A CPK deve ser determinada com mais frequência (por ex. cada 2-3 dias pelo menos durante as primeiras duas semanas de tratamento) nos doentes que apresentam maior risco de desenvolverem miopatia. Por exemplo, doentes com qualquer grau de compromisso renal (depuração da creatinina < 80 ml/min; ver a secção 4.2), incluindo os que estão a fazer hemodiálise ou DPAC e doentes que tomam outros medicamentos que se sabe estarem associados a miopatia (ex. inibidores da HMG-CoA redutase, fibratos e ciclosporina).
- Não se pode excluir que os doentes com níveis iniciais de CPK superiores a 5 vezes o Limite Superior dos Valores Normais no início podem estar em risco acrescido de novos aumentos durante a terapêutica com daptomicina. Deve ter-se este facto em consideração ao iniciar-se a terapêutica com daptomicina e, se esta for administrada, estes doentes devem ser monitorizados com uma frequência superior a uma vez por semana.
- Cubicin não deve ser administrado a doentes que estão a tomar outros medicamentos associados a miopatia a não ser que se considere que o benefício para o doente supera o risco.
- Os doentes devem ser examinados com regularidade durante a terapêutica para deteção de sinais ou sintomas que possam representar miopatia.
- Todos os doentes que desenvolvam dor muscular, sensação dolorosa, fraqueza ou câibras inexplicadas devem ser submetidos a monitorização dos níveis da CPK de 2 em 2 dias. Cubicin deve ser interrompido na presença de sintomas musculares inexplicados se o nível de CPK atingir um valor superior a 5 vezes o limite superior dos valores normais.

Neuropatia periférica

Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas que possam representar uma neuropatia periférica durante a terapêutica com Cubicin devem ser investigados, devendo ter-se em consideração a interrupção da daptomicina (ver as secções 4.8 e 5.3).

População pediátrica

Não deve ser administrado Cubicin em doentes pediátricos com idade inferior a um ano devido ao risco de potenciais efeitos nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou sistemas nervosos (periférico e/ou central) que foram observados em cães recém-nascidos (ver secção 5.3).

Pneumonia eosinofílica

Foi notificada pneumonia eosinofílica em doentes a receber Cubicin (ver secção 4.8). Na maioria dos casos notificados associados com Cubicin, os doentes apresentaram febre, dispneia com insuficiência respiratória hipóxica e infiltrados pulmonares difusos ou pneumonia de organização. A maioria dos casos ocorreu após mais de 2 semanas de tratamento com Cubicin e melhorou quando Cubicin foi descontinuado e foi iniciada terapêutica com corticosteroides. Foi notificada recorrência de pneumonia eosinofílica com a re-exposição. Os doentes que desenvolvam estes sinais e sintomas durante o tratamento com Cubicin devem ser sujeitos a avaliação médica imediata incluindo, se apropriado,

estudo ao lavado broncoalveolar para excluir outras causas (por ex.: infecção bacteriana, infecção fúngica, parasitas, outros medicamentos). Cubicin deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento com corticosteroides sistémicos deve ser iniciado quando apropriado.

Reações adversas cutâneas graves

Têm sido notificadas com daptomicina reações adversas cutâneas graves (RACGs) incluindo reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e exantema vesiculobolhoso com ou sem envolvimento das membranas (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)), que podem provocar risco de vida ou ser fatais (ver secção 4.8). Aquando da prescrição os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de reações cutâneas graves e devem ser cuidadosamente monitorizados. Se surgirem sinais ou sintomas sugestivos destas reações, Cubicin deve ser imediatamente descontinuado e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente desenvolveu uma reação adversa cutânea grave com a utilização de daptomicina, o tratamento com daptomicina nunca poderá ser reiniciado neste doente.

Nefrite tubulointersticial

Durante a experiência pós-comercialização com daptomicina foi notificada nefrite tubulointersticial (NTI). Doentes que desenvolvam febre, erupção cutânea, eosinofilia e/ou desenvolvimento ou agravamento de compromisso renal durante o tratamento com Cubicin devem ser submetidos a avaliação médica. Caso se suspeite de NTI, deve rapidamente descontinuar-se Cubicin e implementar as medidas/tratamento apropriados.

Compromisso renal

Foi reportado compromisso renal durante o tratamento com Cubicin. O compromisso renal grave também pode por si próprio predispor a elevações dos níveis da daptomicina que podem aumentar o risco de desenvolvimento de miopatia (ver acima).

É necessário ajustar o intervalo posológico em doentes adultos cuja depuração da creatinina é inferior a 30 ml/min (ver as secções 4.2 e 5.2). A segurança e a eficácia do ajuste do intervalo de doses não foram avaliadas em ensaios clínicos controlados e a recomendação baseia-se principalmente em dados de modelos farmacocinéticos. Cubicin só deve ser utilizado nestes doentes quando se considera que o benefício clínico esperado supera o risco potencial.

Aconselha-se precaução quando se administra Cubicin a doentes que já têm um certo grau de compromisso renal (depuração da creatinina < 80 ml/min) antes do início da terapêutica com Cubicin. Aconselha-se a monitorização regular da função renal (ver secção 5.2).

Aconselha-se também a monitorização regular da função renal durante a administração concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos, independentemente da função renal anterior do doente (ver secção 4.5).

O regime posológico de Cubicin em doentes pediátricos com compromisso renal não foi estabelecido.

Obesidade

Em indivíduos obesos com um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 40 kg/m² mas com depuração da creatinina superior a 70 ml/min, a AUC_{0-∞} da daptomicina estava significativamente aumentada (em média 42% mais elevada) em comparação com controlos correspondentes não obesos. A informação sobre a segurança e a eficácia da daptomicina é limitada nos muito obesos e, portanto, recomenda-se precaução. Contudo, não existe presentemente evidência de que é necessária uma diminuição da dose (ver a secção 5.2).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A daptomicina sofre pouco a nenhum metabolismo mediado pelo Citocromo P450 (CYP450). É pouco provável que a daptomicina vá inibir ou induzir o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo sistema P450.

Foram realizados estudos de interação para Cubicin com aztreonam, tobramicina, varfarina e probenecida. A daptomicina não teve nenhum efeito na farmacocinética da varfarina ou probenecida, nem estes medicamentos alteraram a farmacocinética da daptomicina. A farmacocinética da daptomicina não foi alterada significativamente pelo aztreonam.

Embora tenham sido observadas pequenas alterações na farmacocinética da daptomicina e tobramicina durante a administração concomitante por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos com uma dose de 2 mg/kg de Cubicin, as alterações não foram estatisticamente significativas. A interação entre a daptomicina e a tobramicina com uma dose aprovada de Cubicin é desconhecida. É necessária precaução quando Cubicin é administrado concomitantemente com tobramicina.

A experiência com a administração concomitante de Cubicin com varfarina é limitada. Não foram realizados estudos de Cubicin com outros anticoagulantes para além da varfarina. A atividade anticoagulante em doentes a receber Cubicin e varfarina deve ser monitorizada durante os primeiros dias após se ter iniciado a terapêutica com Cubicin.

A experiência relacionada com a administração concomitante de daptomicina com outros medicamentos que podem desencadear miopatia é limitada (por ex. inibidores da HMG-CoA redutase). Contudo, ocorreram alguns casos de aumentos marcados dos níveis da CPK e casos de rabdomiólise em doentes adultos que tomaram um destes medicamentos simultaneamente com Cubicin. Recomenda-se que, durante o tratamento com Cubicin, sejam temporariamente interrompidos, se possível, outros medicamentos associados a miopatia a não ser que os benefícios da administração concomitante superem o risco. Se a coadministração não puder ser evitada, os níveis da CPK devem ser determinados com uma frequência superior a uma vez por semana e os doentes devem ser monitorizados regularmente para deteção de sinais ou sintomas que possam representar miopatia. Ver as secções 4.4, 4.8 e 5.3.

A daptomicina é eliminada principalmente por filtração renal e, portanto, os níveis plasmáticos podem aumentar durante a coadministração com medicamentos que diminuem a filtração renal (ex., AINEs e inibidores da COX-2). Além disso, existe o potencial de ocorrer interação farmacodinâmica durante a coadministração devido a efeitos renais aditivos. Por conseguinte, aconselha-se precaução quando a daptomicina é coadministrada com outros medicamentos que se sabe que diminuem a filtração renal.

Durante a farmacovigilância após introdução no mercado, foram notificados casos de interferência entre a daptomicina e reagentes específicos utilizados em alguns ensaios do tempo de protrombina/razão normalizada internacional – *international normalised ratio* (TP/INR). Esta interferência produziu um falso prolongamento do TP e uma elevação da IRN. Se forem observadas anomalias de TP/INR em doentes medicados com daptomicina, deve considerar-se a possibilidade de interação *in vitro* com o teste laboratorial. A possibilidade de resultados falsos pode ser minimizada pela recolha de amostras para os testes de TP e INR aproximadamente na altura em que ocorrem as concentrações plasmáticas mínimas de daptomicina (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita à daptomicina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver a secção 5.3).

Cubicin não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário, isto é, apenas se o benefício esperado superar o possível risco.

Amamentação

Em apenas um estudo de caso em humanos, Cubicin foi administrado por via intravenosa diariamente numa dose de 500 mg/dia durante 28 dias a uma mãe a amamentar, e foram recolhidas amostras do leite da doente durante um período de 24 h no dia 27. A concentração mais alta medida no leite materno foi de 0,045 µg/ml, que é uma concentração baixa. Deste modo, enquanto não se obtiver mais experiência, a amamentação deve ser descontinuada quando Cubicin é administrado a mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não existem disponíveis dados clínicos sobre a fertilidade com daptomicina. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Com base nas reações adversas medicamentosas notificadas, pensa-se que não é provável que Cubicin produza qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos, foram medicados 2.011 indivíduos adultos com Cubicin. Nestes estudos, 1.221 indivíduos receberam uma dose diária de 4 mg/kg, dos quais 1.108 eram doentes e 113 eram voluntários saudáveis; 460 indivíduos receberam uma dose diária de 6 mg/kg, dos quais 304 eram doentes e 156 eram voluntários saudáveis. Em estudos pediátricos, 372 doentes receberam Cubicin, dos quais 61 receberam uma dose única e 311 receberam um regime terapêutico para ICPTM ou SAB (o intervalo das doses diárias foi de 4 mg/kg a 12 mg/kg). Foram notificadas reações adversas (isto é, consideradas pelo investigador como possível, provável ou definitivamente relacionadas com o medicamento) com frequências similares para Cubicin e para os regimes de comparação.

As reações adversas notificadas mais frequentemente (frequência frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) são: Infecções fúngicas, infecções do trato urinário, infeção por candida, anemia, ansiedade, insónia, tonturas, cefaleia, hipertensão, hipotensão, dor gastrointestinal e abdominal, náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, flatulência, enfartamento e distensão, provas da função hepática anormais (aumento da alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou fosfatase alcalina (ALP)), erupção cutânea, prurido, dor nos membros, aumento da creatinina fosfoquinase sérica (CPK), reações no local de perfusão, pirexia, astenia.

Reações adversas notificadas menos frequentemente, mas mais graves, incluem reações de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica (surgindo ocasionalmente como pneumonia de organização), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), angiedema e rabdomiólise.

Lista em formato tabelar das reações adversas

As seguintes reações adversas foram reportadas durante a terapêutica e o seguimento com frequências que corresponderam a muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas de estudos clínicos e notificações pós-comercialização

Classe de sistema de	Frequência	Reações adversas
----------------------	------------	------------------

órgãos		
Infeções e infestações	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i> <i>Desconhecido*:</i>	Infeções fúngicas, infecção das vias urinárias, infecção por candida Fungemia Diarreia associada a <i>Clostridioides difficile</i> **
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i> <i>Raros:</i> <i>Desconhecido*</i>	Anemia Trombocitemia, eosinofilia, elevação da razão normalizada internacional (INR), leucocitose Prolongamento do tempo de protrombina (TP) Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	<i>Desconhecido*:</i>	Hipersensibilidade**, manifestada por notificações espontâneas isoladas incluindo, mas não limitadas a angiedema, eosinofilia pulmonar, sensação de inchaço na orofaringe, anafilaxia**, reações à perfusão incluindo os seguintes sintomas: taquicardia, sibilos, pirexia, arrepios, rubor sistêmico, vertigens, síncope e sabor metálico
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Pouco frequentes:</i>	Diminuição do apetite, hiperglicemia, desequilíbrio eletrolítico
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Frequentes:</i>	Ansiedade, insônia
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i> <i>Desconhecido*:</i>	Tonturas, dor de cabeça Parestesias, perturbação do paladar, tremor, irritação ocular Neuropatia periférica**
Afeções do ouvido e do labirinto	<i>Pouco frequentes:</i>	Vertigens
Cardiopatias	<i>Pouco frequentes:</i>	Taquicardia supraventricular, extra-sístoles
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Hipertensão, hipotensão Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Desconhecido*:</i>	Pneumonia eosinofílica ¹ **, tosse
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Dores gastrointestinais e abdominais, náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, flatulência, inchaço e distensão abdominal Dispepsia, glossite
Afeções hepatobiliares	<i>Frequentes:</i> <i>Raros:</i>	Provas da função hepática anormais ² (aumento da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou fosfatase alcalina (ALP)) Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i> <i>Desconhecido*:</i>	Erupção cutânea, prurido Urticária Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)**, exantema vesiculobolhoso com ou sem envolvimento das membranas mucosas (SSJ ou NET)**
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco</i>	Dores dos membros, aumento da creatina fosfoquinase (CPK) ² Miosite, aumento da mioglobina, fraqueza muscular,

	<i>frequentes:</i>	dor muscular, artralgia, aumento da lactato desidrogenase sérica (LDH), câibras musculares
	<i>Desconhecido*:</i>	Rabdomiólise ³ **
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequentes:</i>	Compromisso renal, incluindo falência renal e insuficiência renal, aumento da creatinina sérica
	<i>Desconhecido*:</i>	Nefrite tubulointersticial (NTI)**
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Pouco frequentes:</i>	Vaginite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Frequentes:</i>	Reações no local de perfusão, pirexia, astenia
	<i>Pouco frequentes:</i>	Fadiga, dor

* Baseado em notificações pós-comercialização. Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência sendo por isso esta classificada como desconhecida.

** Ver secção 4.4.

¹ Enquanto que a incidência exata da pneumonia eosinofílica associada com a daptomicina é desconhecida, a taxa de notificações espontâneas até à data é muito baixa (< 1/10.000).

² Em alguns casos de miopatia que envolveram aumento da CPK e sintomas musculares, os doentes também apresentaram transaminases elevadas. Estes aumentos das transaminases estavam provavelmente relacionados com os efeitos a nível do músculo esquelético. A maior parte das elevações das transaminases consistiram numa toxicidade de Grau 1-3 e resolveram-se após interrupção do tratamento.

³ Assim que ficaram disponíveis informações clínicas sobre os doentes para permitir uma avaliação, aproximadamente 50% dos casos ocorreram em doentes com compromisso renal pré-existente, ou em doentes que estavam a receber concomitantemente medicamentos que se sabe que causam rabdomiólise.

Os dados de segurança relativos à administração de daptomicina por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos proveem de dois estudos farmacocinéticos em voluntários adultos saudáveis. Baseados nestes resultados, ambos os métodos de administração, a injeção intravenosa durante um período de 2 minutos e a perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos, apresentaram perfis de segurança e tolerabilidade semelhantes. Não se verificou diferença considerável na tolerabilidade local ou na natureza e frequência das reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No caso de sobredosagem, aconselha-se que sejam administrados cuidados de suporte. A daptomicina é eliminada lentamente do organismo por hemodiálise (aproximadamente 15% da dose administrada é removida num período de 4 horas) ou por diálise peritoneal (aproximadamente 11% da dose administrada é removida num período de 48 horas).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, Outros antibacterianos, código ATC: J01XX09

Mecanismo de ação

A daptomicina é um produto natural da classe dos lipopeptídeos cíclicos que é ativo apenas contra

bactérias Gram-positivo.

O mecanismo de ação envolve ligação (na presença de íons de cálcio) a membranas bacterianas tanto de células em fase de crescimento como de células em fase estacionária causando despolarização e induzindo a inibição rápida da síntese de proteínas, do DNA e do RNA, resultando na morte da célula bacteriana com lise celular insignificante.

Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica

A daptomicina apresenta uma atividade bactericida contra micro-organismos Gram-positivo *in vitro* e *in vivo* em modelos animais, rápida e dependente da concentração. Em modelos animais, a AUC/CMI e a C_{max} /CMI estão relacionadas com eficácia e com a morte bacteriana prevista *in vivo* em doses únicas equivalentes a doses humanas em adultos de 4 mg/kg e 6 mg/kg uma vez por dia.

Mecanismos de resistência

Durante o tratamento foram reportadas estirpes com suscetibilidade diminuída à daptomicina, especialmente em doentes com infeções difíceis de tratar e/ou após administração durante períodos prolongados. Em particular, existiram notificações de insucessos do tratamento em doentes infetados com *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, incluindo doentes com bacteriemia, que foram associados à seleção de organismos com suscetibilidade reduzida ou resistentes à daptomicina durante o tratamento.

O(s) mecanismo(s) de resistência à daptomicina não é (são) completamente entendido(s).

Concentrações críticas de sensibilidade

As concentrações críticas de sensibilidade das concentrações mínimas inibidoras (CMI) estabelecidas pela Comissão Europeia de Antibiógramas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - EUCAST) para os estafilococos e estreptococos (exceto o *S. pneumoniae*) são Sensível ≤ 1 mg/l e Resistente > 1 mg/l.

Sensibilidade

A prevalência da resistência pode variar geograficamente e com o decorrer do tempo em espécies selecionadas e a informação local sobre resistência é conveniente especialmente quando se tratam infeções graves. Deve obter-se o conselho de peritos, de acordo com a necessidade, quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infeção é duvidosa.

Espécies frequentemente sensíveis
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Estafilococos</i> coagulase-negativo
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Estreptococos do Grupo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Micro-organismos inerentemente resistentes
Micro-organismos Gram-negativo

* indica espécies contra as quais se considera que a atividade foi satisfatoriamente demonstrada em estudos clínicos.

Eficácia clínica em adultos

Em dois ensaios clínicos em adultos em infeções complicadas da pele e dos tecidos moles, 36% dos doentes tratados com Cubicin satisfizeram os critérios relativos à síndrome da resposta inflamatória sistémica (*systemic inflammatory response syndrome* - SIRS). O tipo mais frequente de infeção tratada foi a infeção de feridas (38% dos doentes), enquanto 21% tinha abscessos grandes. Estas limitações da população de doentes tratados devem ser consideradas ao tomar-se uma decisão relativa à utilização

de Cubicin.

Num estudo aberto, aleatorizado e controlado em 235 doentes adultos com bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (isto é, no mínimo uma hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus* antes de terem recebido a primeira dose), 19 dos 120 doentes tratados com Cubicin apresentavam critérios para EID. Destes 19 doentes, 11 estavam infetados com *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina e 8 com *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. As taxas de sucesso em doentes com EID encontram-se na tabela seguinte.

População	Daptomicina	Comparador	Diferenças no Sucesso
	n/N (%)	n/N (%)	Taxas (IC 95%)
População ITT (<i>intention to treat</i>)			
EID	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
População PP (<i>per protocol</i>)			
EID	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

Foi observado insucesso terapêutico devido a infeções persistentes ou a recidivas por *Staphylococcus aureus* em 19/120 (15,8%) dos doentes tratados com Cubicin, em 9/53 (16,7%) dos doentes tratados com vancomicina e 2/62 (3,2%) dos doentes tratados com penicilina semissintética anti-estafilocócica. De entre estes casos de insucesso terapêutico, seis doentes tratados com Cubicin e um doente tratado com vancomicina estavam infetados com *Staphylococcus aureus* que desenvolveram um aumento da CMI da daptomicina durante ou após a terapêutica (ver “Mecanismos de resistência” acima). A maioria dos doentes que não apresentaram melhorias devido a infeções persistentes ou a recidivas por *Staphylococcus aureus*, apresentavam infeção estabelecida e não foram submetidos à intervenção cirúrgica necessária.

Eficácia clínica em doentes pediátricos

A segurança e eficácia da daptomicina foi avaliada em doentes pediátricos com idades entre 1 a 17 anos (Estudo DAP-PEDS-07-03) com ICPTM causadas por agentes patogénicos Gram-positivo. Os doentes foram inscritos numa abordagem gradual em grupos de idade bem definidos e foram administradas doses dependentes da idade uma vez por dia até 14 dias, conforme o seguinte:

- Grupo de idade 1 (n=113): 12 a 17 anos, tratado com dose de daptomicina de 5 mg/kg ou tratamento convencional (TC);
- Grupo de idade 2 (n=113): 7 a 11 anos, tratado com dose de daptomicina de 7 mg/kg ou TC;
- Grupo de idade 3 (n=125): 2 a 6 anos, tratado com dose de daptomicina de 9 mg/kg ou TC;
- Grupo de idade 4 (n=45): 1 a < 2 anos, tratado com dose de daptomicina de 10 mg/kg ou TC.

O objetivo primário do estudo DAP-PEDS-07-03 foi avaliar a segurança do tratamento. Os objetivos secundários incluíram uma avaliação da eficácia de daptomicina intravenosa, com doses dependentes da idade em comparação com terapêutica convencional. O objetivo de eficácia chave foi o resultado do teste à cura (TAC) por decisão do promotor, que foi definido por um diretor médico em ocultação. Um total de 389 indivíduos foram tratados no estudo, incluindo 256 indivíduos que receberam daptomicina e 133 indivíduos que receberam terapêutica convencional. Em todas as populações as taxas de sucesso clínico foram comparáveis entre os braços de tratamento com daptomicina e TC, suportando a análise de eficácia primária na população ITT.

Resumo do resultado do TAC por decisão do promotor:

	Sucesso Clínico em ICPTM pediátricas		
	Daptomicina n/N (%)	Comparador n/N (%)	% diferença
Intenção de tratar	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Intenção de tratar modificada	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Clinicamente avaliável	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Microbiologicamente avaliável (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

A taxa global de resposta terapêutica também foi similar para os braços de tratamento com daptomicina e TC em infecções causadas por SARM, SASM e *Streptococcus pyogenes* (ver tabela abaixo; população ME); as taxas de resposta foram > 94% para ambos os braços de tratamento entre todos estes agentes patogênicos comuns.

Resumo da resposta terapêutica global por tipo de agente patogênico inicial (população ME):

Agente patogênico	Taxa de sucesso ^a global em ICPTM pediátricas n/N (%)	
	Daptomicina	Comparador
<i>Staphylococcus aureus</i> suscetível à meticilina (SASM)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (SARM)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Indivíduos que atingiram sucesso clínico (Resposta Clínica de “Cura” ou “Melhoria”) e sucesso microbiológico (nível de resposta–agente patogênico de “Erradicado” ou “Presumido Erradicado”) são classificadas como sucesso terapêutico global.

A segurança e eficácia de daptomicina foram avaliadas em doentes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos (Estudo DAP-PEDBAC-11-02) com bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*. Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1, nos seguintes grupos de idade e foram dadas doses com base na idade uma vez por dia até 42 dias, de acordo com:

- Grupo de idade 1 (n=21): 12 a 17 anos tratado com daptomicina doseada a 7 mg/kg ou TC;
- Grupo de idade 2 (n=28): 7 a 11 anos tratado com daptomicina doseada a 9 mg/kg ou TC;
- Grupo de idade 3 (n=32): 1 a 6 anos tratado com daptomicina doseada a 12 mg/kg ou TC;

O objetivo primário do Estudo DAP-PEDBAC-11-02 foi avaliar a segurança da daptomicina intravenosa versus os antibióticos do TC. O objetivo secundário incluiu: Resultado clínico com base na avaliação em ocultação do avaliador da resposta clínica (sucesso [cura, melhoria], falência ou sem avaliação) na visita do TAC; e Resposta microbiológica (sucesso, falência ou sem avaliação) com base na avaliação do agente patogênico de base no TAC.

Foram tratados no estudo, um total de 81 indivíduos, incluindo 55 indivíduos que receberam daptomicina e 26 indivíduos que receberam o tratamento convencional. Não foram incluídos doentes com idade entre 1 e <2 anos. Em todas as populações as taxas de sucesso clínico foram comparáveis com a de daptomicina versus o braço do tratamento convencional.

Resumo do resultado do TAC por definição do Avaliador em ocultação:

	Sucesso Clínico em SAB pediátrica		
	Daptomicina n/N (%)	Comparador n/N (%)	% diferença
Intenção de tratar modificada (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Intenção de tratar modificada microbiologicamente (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Clinicamente avaliável (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

O resultado microbiológico no TAC para os braços de tratamento de daptomicina e de tratamento convencional para infecções causadas por SARM e SASM é apresentado na tabela seguinte (população mMITT).

Agente patogénico	Taxa de Sucesso Microbiológico em SAB Pediátrica n/N (%)	
	Daptomicina	Comparador
<i>Staphylococcus aureus</i> suscetível à meticilina (SASM)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (SARM)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da daptomicina é geralmente linear e independente do tempo em doses de 4 a 12 mg/kg administradas como dose diária única por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos durante 14 dias em voluntários adultos saudáveis. Atingem-se concentrações em estado estacionário na terceira dose diária.

A daptomicina administrada por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos também exibiu uma farmacocinética proporcional à dose no intervalo de doses terapêuticas aprovado de 4 a 6 mg/kg. Foi demonstrada exposição comparável (AUC e C_{max}) em voluntários adultos saudáveis após a administração de daptomicina por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos ou por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos.

Estudos em animais revelaram que a daptomicina não é absorvida numa extensão significativa após administração oral.

Distribuição

O volume de distribuição em estado de equilíbrio da daptomicina em indivíduos adultos saudáveis foi aproximadamente de 0,1 l/kg e foi independente da dose. Os estudos de distribuição tecidual em ratos demonstraram que a daptomicina parece penetrar apenas minimamente na barreira hemato-encefálica e na barreira placentária após doses únicas e múltiplas.

A daptomicina liga-se de forma reversível às proteínas plasmáticas humanas de maneira independente da concentração. Em voluntários adultos saudáveis e em doentes adultos tratados com daptomicina, a ligação às proteínas foi em média de cerca de 90% incluindo indivíduos com compromisso renal.

Biotransformação

Em estudos *in vitro*, a daptomicina não foi metabolizada por microsomas de fígado humano. Estudos *in vitro* com hepatócitos humanos indicaram que a daptomicina não inibe nem induz as atividades das seguintes isoformas do citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. É pouco provável que a daptomicina iniba ou induza o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo sistema do P450.

Após perfusão de daptomicina marcada com C14 em indivíduos adultos saudáveis, a radioatividade

plasmática foi semelhante à concentração determinada por análise microbiológica. Foram detetados metabolitos inativos na urina, determinados através da diferença nas concentrações radioativas totais e concentrações microbiologicamente ativas. Num estudo separado, não foram observados metabolitos no plasma, e foram detetadas pequenas quantidades de três metabolitos oxidativos e um composto não identificado na urina. Não foi identificado o local onde ocorreu o metabolismo.

Eliminação

A daptomicina é excretada principalmente pelos rins. A administração concomitante de probenecida e de daptomicina não teve qualquer efeito na farmacocinética da daptomicina no ser humano sugerindo uma secreção tubular de daptomicina mínima a não ativa.

Após administração intravenosa, a depuração plasmática da daptomicina é aproximadamente de 7 a 9 ml/h/kg e a sua depuração renal é de 4 a 7 ml/h/kg.

Num estudo de equilíbrio de massa utilizando material radiomarcado, 78% da dose administrada foi recuperada da urina com base na radioatividade total, enquanto que a recuperação urinária de daptomicina inalterada correspondeu aproximadamente a 50% da dose. Cerca de 5% do radiomarcador administrado foi excretado nas fezes.

Populações especiais

Idosos

Após a administração de uma dose única por via intravenosa de 4 mg/kg de Cubicin durante um período de 30 minutos, a depuração total média da daptomicina foi aproximadamente 35% inferior e a $AUC_{0-\infty}$ foi aproximadamente 58% superior em indivíduos idosos (≥ 75 anos de idade) comparativamente com as de indivíduos jovens saudáveis (18 a 30 anos de idade). Não existiram diferenças na $C_{máx}$. As diferenças verificadas devem-se mais provavelmente à redução normal da função renal observada na população geriátrica.

Não é necessário o ajuste posológico com base apenas na idade. Contudo, a função renal deve ser avaliada e a dose deve ser diminuída se houver evidência de compromisso renal grave.

Crianças e adolescentes (1 a 17 anos de idade)

A farmacocinética de daptomicina em indivíduos pediátricos foi avaliada em 3 estudos de farmacocinética de dose única. Após uma dose única de 4 mg/kg de Cubicin, a depuração total normalizada com o peso e a semi-vida de eliminação da daptomicina em adolescentes (12-17 anos de idade) com infeções por Gram-positivo foi semelhante à dos adultos. Após uma dose de 4 mg/kg de Cubicin, a depuração total de daptomicina em crianças com 7-11 anos de idade com infeções por Gram-positivo foi superior à dos adolescentes, enquanto que a semi-vida de eliminação foi mais curta. Após uma dose única de 4, 8 ou 10 mg/kg de Cubicin, a depuração total e a semi-vida de eliminação da daptomicina em crianças com 2-6 anos de idade foi semelhante nas diferentes doses; a depuração total foi mais elevada e a semi-vida de eliminação foi mais curta do que nos adolescentes. Após uma dose única de 6 mg/kg de Cubicin, a depuração e a semi-vida de eliminação da daptomicina em crianças com 13-24 meses de idade foi semelhante a crianças com 2-6 anos de idade, que receberam uma dose única de 4-10 mg/kg. Os resultados destes estudos demonstraram que a exposição (AUC) em doentes pediátricos, para qualquer dose é geralmente mais baixa do que nos adultos, em doses comparáveis.

Doentes pediátricos com ICPTM

Foi realizado um estudo de Fase 4 (DAP-PEDS-07-03) para avaliar a segurança, eficácia e a farmacocinética da daptomicina em doentes pediátricos (1 a 17 anos de idade, inclusive) com ICPTM causadas por agentes patogénicos Gram-positivo. A farmacocinética da daptomicina nos doentes neste estudo está resumida na Tabela 2. Após administração de doses múltiplas, a exposição da daptomicina foi semelhante entre os diferentes grupos etários após ajuste da dose baseada no peso corporal e idade. As exposições plasmáticas obtidas com estas doses foram consistentes com as obtidas no estudo ICPTM em adultos (após 4 mg/kg uma vez por dia em adultos).

Tabela 2 Média (Desvio Padrão) da Farmacocinética da Daptomicina em Doentes Pediátricos (1 a 17 anos de idade) com ICPTM no Estudo DAP-PEDS-07-03

Intervalo de idade	12-17 anos (N=6)	7-11 anos (N=2) ^a	2-6 anos (N=7)	1 a <2 anos (N=30) ^b
Dose Tempo de perfusão	5 mg/kg 30 minutos	7 mg/kg 30 minutos	9 mg/kg 60 minutos	10 mg/kg 60 minutos
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
t _{1/2} (h) aparente	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/peso (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Valores dos parâmetros farmacocinéticos estimados por análise não compartimental

^aValores individuais reportados porque apenas dois doentes neste grupo de idade apresentaram amostras farmacocinéticas que permitiram análises farmacocinéticas; AUC, t_{1/2} aparente e CL/peso puderam apenas ser determinados para um destes dois doentes

^bAnálise farmacocinética realizada no perfil farmacocinético agrupado com concentrações médias entre indivíduos a cada ponto no tempo.

Doentes pediátricos com SAB

Foi realizado um estudo de Fase 4 (DAP-PEDBAC-11-02) para avaliar a segurança, eficácia e a farmacocinética da daptomicina em doentes pediátricos (1 a 17 anos de idade, inclusive) com SAB. A farmacocinética da daptomicina nos doentes neste estudo está resumida na Tabela 3. Após administração de doses múltiplas, a exposição da daptomicina foi semelhante entre os diferentes grupos etários após ajuste da dose baseada no peso corporal e idade. As exposições plasmáticas obtidas com estas doses foram consistentes com as obtidas no estudo SAB em adultos (após 6 mg/kg uma vez por dia em adultos).

Tabela 3 Média (Desvio Padrão) da Farmacocinética da Daptomicina em Doentes Pediátricos com SAB (1 a 17 anos de idade) no Estudo DAP-PEDBAC-11-02

Intervalo de idade	12-17 anos (N=13)	7-11 anos (N=19)	1 a <6 anos (N=19)*
Dose Tempo de perfusão	7 mg/kg 30 minutos	9 mg/kg 30 minutos	12 mg/kg 60 minutos
AUC _{0-24h} (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
t _{1/2} (h) aparente	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/peso (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Valores dos parâmetros farmacocinéticos estimados utilizando uma abordagem com base num modelo com amostras farmacocinéticas recolhidas de doentes individuais do estudo.

* Média (Desvio Padrão) calculada para doentes entre 2 a 6 anos de idade, uma vez que não foram incluídos doentes com idade entre 1 e <2 anos. A simulação utilizando um modelo farmacocinético populacional demonstrou que a AUCss (área sob a curva concentração-tempo em estado estacionário) de daptomicina em doentes pediátricos com idade entre 1 e <2 anos, a receber 12 mg/kg uma vez por dia, seria comparável à de doentes adultos a receber 6 mg/kg uma vez por dia.

Obesidade

Relativamente a indivíduos não obesos, a exposição sistémica à daptomicina determinada pela AUC foi cerca de 28% superior em indivíduos moderadamente obesos (Índice da Massa Corporal de 25 a 40 kg/m²) e 42% superior em indivíduos extremamente obesos (Índice da Massa Corporal > 40 kg/m²). Contudo, não se considera necessário o ajuste posológico com base apenas na obesidade.

Sexo

Não se observaram diferenças clinicamente significativas relacionadas com o sexo na farmacocinética da daptomicina.

Race

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da daptomicina.

indivíduos negros ou japoneses relativamente a indivíduos caucasianos.

Compromisso renal

Após administração por via intravenosa de uma dose única de 4 mg/kg ou 6 mg/kg de daptomicina durante um período de 30 minutos a indivíduos adultos com vários graus de compromisso renal, a depuração total da daptomicina (CL) diminuiu e a exposição sistémica (AUC) aumentou devido à função renal (depuração da creatinina) ter diminuído.

Tendo por base dados e modelos farmacocinéticos, a AUC da daptomicina durante o primeiro dia após a administração de uma dose de 6 mg/kg a doentes adultos em HD ou DPAC foi 2 vezes superior à observada em doentes adultos com função renal normal que receberam a mesma dose. No segundo dia após a administração de uma dose de 6 mg/kg a doentes adultos em HD ou DPAC, a AUC de daptomicina foi aproximadamente 1,3 vezes superior à observada após uma segunda dose de 6 mg/kg em doentes com função renal normal. Como tal, recomenda-se que doentes adultos em HD ou DPAC recebam daptomicina uma vez de 48 em 48 h na dose recomendada para o tipo de infeção a ser tratada (ver secção 4.2).

O regime posológico de Cubicin em doentes pediátricos com compromisso renal não foi ainda estabelecido.

Afeção hepática

A farmacocinética da daptomicina não se altera em indivíduos com afeção hepática moderada (Classe B de Child-Pugh de afeção hepática) em comparação com voluntários saudáveis com sexo, idade e peso correspondentes, após uma dose única de 4 mg/kg. Não é necessário ajuste posológico quando se administra daptomicina a doentes com afeção hepática moderada. Não foi avaliada a farmacocinética da daptomicina em doentes com afeção hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração da daptomicina foi associada a alterações degenerativas/regenerativas mínimas a ligeiras do músculo esquelético no rato e no cão. As alterações microscópicas no músculo esquelético foram mínimas (aproximadamente 0,05% de miofibras afetadas) e nas doses mais elevadas foram geralmente acompanhadas por elevações na CPK. Não foi observada fibrose ou rabdomiólise. Dependendo da duração do estudo, todos os efeitos no músculo, incluindo alterações microscópicas, foram totalmente reversíveis num período de 1-3 meses após a interrupção do tratamento. Não se observaram alterações funcionais ou patológicas no músculo liso ou cardíaco.

O nível de efeito observado mais baixo (LOEL) para a miopatia nos ratos e cães ocorreu com níveis de exposição de 0,8 a 2,3 vezes os níveis terapêuticos humanos de 6 mg/kg (perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos) para doentes com uma função renal normal. Uma vez que a farmacocinética (ver secção 5.2) é comparável, as margens de segurança de ambos os métodos de administração são muito semelhantes.

Um estudo com cães demonstrou que a miopatia esquelética diminuiu após uma administração única diária comparativamente à administração de uma dose fracionada da mesma dose total diária, sugerindo que os efeitos miopáticos em animais estavam primariamente relacionados com o intervalo entre as doses.

Observaram-se efeitos a nível dos nervos periféricos em doses mais elevadas do que as doses associadas aos efeitos no músculo esquelético em ratos e cães adultos, estando principalmente relacionados com a C_{max} plasmática. As alterações a nível dos nervos periféricos caracterizaram-se por degenerescência axonal mínima a ligeira, sendo frequentemente acompanhadas por alterações funcionais. A reversão dos efeitos microscópicos e funcionais foi completa ao fim de 6 meses pós-dose. O intervalo de segurança para os efeitos nos nervos periféricos nos ratos e cães são 8- e 6-vezes respetivamente, baseados em comparações dos valores de C_{max} no Nível Sem Efeitos Adversos Observados (NOAEL) com as C_{max} obtidas com dosagens de 6 mg/kg administradas por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos uma vez por dia em doentes com função renal normal.

Os resultados de estudos *in vitro* e alguns *in vivo* desenhados para investigar o mecanismo de miotoxicidade da daptomicina indicam que a membrana plasmática de células esqueléticas diferenciadas de contração espontânea é o alvo da toxicidade. O componente específico da superfície celular que é o alvo direto não foi identificado. Também foi observada perda ou dano mitocondrial; no entanto o papel e a importância deste resultado na patologia geral é desconhecido. Este resultado não está associado com um efeito na contração muscular.

Em contraste com os cães adultos, os cães jovens pareceram ser mais sensíveis às lesões dos nervos periféricos em comparação com a miopatia esquelética. Os cães jovens desenvolveram lesões dos nervos periféricos e raquidianos com doses mais baixas do que as doses associadas à toxicidade do músculo esquelético.

Em cães recém-nascidos, a daptomicina provocou sinais clínicos evidentes de espasmos, rigidez muscular nos membros, e uso deficiente dos membros, o que resultou em reduções do peso corporal, e da condição corporal global em doses ≥ 50 mg/kg/dia e obrigaram a interrupção precoce do tratamento nestas doses. Em doses mais baixas (25 mg/kg/dia), observaram-se sinais clínicos ligeiros e reversíveis de contração muscular e uma incidência de rigidez muscular sem qualquer efeito sobre o peso corporal. Não houve correlação histopatológica no tecido dos sistemas nervoso central e periférico, ou músculo esquelético, em qualquer nível de dose, e tanto o mecanismo como a relevância clínica dos sinais clínicos adversos são, portanto, desconhecidos.

Os testes de toxicidade reprodutiva não revelaram qualquer evidência de efeitos na fertilidade e no desenvolvimento embrionário ou pós-natal. Contudo, a daptomicina pode atravessar a placenta em ratos fêmeas gestantes (ver a secção 5.2). Não foi estudada a excreção da daptomicina no leite em animais lactantes.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo em roedores. A daptomicina não foi mutagénica ou clastogénica numa bateria de testes de genotoxicidade *in vivo* e *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Cubicin não é física ou quimicamente compatível com soluções contendo glucose. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição: A estabilidade física e química em uso da solução reconstituída no frasco para injetáveis foi demonstrada durante 12 horas a 25°C e até 48 horas a 2°C – 8°C. A estabilidade química e física da solução diluída em sacos de perfusão foi estabelecida em 12 horas a 25°C ou em 24 horas a 2°C – 8°C.

Para a perfusão intravenosa administrada durante um período de 30 minutos, o tempo combinado de conservação (solução reconstituída no frasco para injetáveis e solução diluída no saco de perfusão: ver a secção 6.6) a 25°C não pode exceder 12 horas (ou 24 horas a 2°C – 8°C).

Para a injeção intravenosa administrada durante um período de 2 minutos, o tempo de conservação da solução reconstituída no frasco para injetáveis (ver a secção 6.6) a 25°C não pode exceder 12 horas

(ou 48 horas a 2°C – 8°C).

No entanto, sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não existe nenhum agente conservante ou bacteriostático neste medicamento. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C – 8°C, a não ser que a reconstituição e diluição tenham sido efetuadas em condições asséticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Frascos para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml para utilização única, com tampas de borracha tipo I e fechos de alumínio com cápsulas de destacar de plástico amarelo.

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Frascos para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml para utilização única, com tampas de borracha tipo I e fechos de alumínio com cápsulas de destacar de plástico azul.

Disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis ou 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Em adultos, a daptomicina pode ser administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos ou administrada por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos. A daptomicina não deve ser administrada por injeção intravenosa durante 2 minutos a doentes pediátricos. Os doentes pediátricos de 7 a 17 anos de idade, devem receber daptomicina administrada por perfusão durante 30 minutos. Em doentes pediátricos com menos de 7 anos de idade, a receber uma dose de 9-12 mg/kg, a daptomicina deve ser administrada durante 60 minutos (ver secções 4.2 e 5.2). A preparação da solução para perfusão requer um passo adicional de diluição, como é mencionado abaixo.

Cubicin administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 ou 60 minutos

Obtém-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg pó para perfusão após reconstituição do produto liofilizado com 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Obtém-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin 500 mg pó para perfusão após reconstituição do produto liofilizado com 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos para se dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á límpido e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Para preparar Cubicin para perfusão intravenosa, por favor siga as seguintes instruções:

Deve utilizar-se uma técnica assética durante a preparação para reconstituir ou diluir Cubicin liofilizado.

Para reconstituição:

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem

permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.

2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. A solução reconstituída deve ser depois diluída com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume típico de 50 ml).

Para diluição:

1. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma nova agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor invertendo o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até fim do corpo da seringa de modo a remover a solução necessária do frasco para injetáveis invertido.
2. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
3. Transfira a dose reconstituída necessária para 50 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
4. A solução reconstituída e diluída deve ser então administrada por perfusão intravenosa durante 30 ou 60 minutos como mencionado na secção 4.2.

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Para preparar Cubicin para perfusão intravenosa, por favor siga as seguintes instruções:

Deve utilizar-se uma técnica assética durante a preparação para reconstituir ou diluir Cubicin liofilizado.

Para reconstituição:

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. A solução reconstituída deve ser depois diluída com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume típico de 50 ml).

Para diluição:

1. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma nova agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor invertendo o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma seringa,

- insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até fim do corpo da seringa de modo a remover a solução necessária do frasco para injetáveis invertido.
2. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
 3. Tranfira a dose reconstituída necessária para 50 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
 4. A solução reconstituída e diluída deve ser então administrada por perfusão intravenosa durante 30 ou 60 minutos como mencionado na secção 4.2.

Verificou-se que são compatíveis quando adicionados a soluções de perfusão contendo Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaína.

Cubicin administrado por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos (apenas em doentes adultos)

A água não deve ser usada para reconstituir Cubicin se este for administrado por injeção intravenosa. Cubicin deve ser apenas reconstituído com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Obtém-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg pó para injeção após reconstituição do produto liofilizado com 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Obtém-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin 500 mg pó para injeção após reconstituição do produto liofilizado com 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos para se dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á transparente e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Para preparar Cubicin para injeção intravenosa, por favor siga as seguintes instruções:

Deve utilizar-se uma técnica assética durante a preparação para reconstituir Cubicin liofilizado.

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor.
6. Inverta o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma nova seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até ao fim do corpo da seringa de modo a remover toda a solução contida no frasco para injetáveis invertido.
7. Substitua a agulha por uma agulha nova para injeção intravenosa.

8. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
9. A solução reconstituída deve ser depois administrada por injeção intravenosa lentamente durante 2 minutos como mencionado na secção 4.2.

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Para preparar Cubicin para injeção intravenosa, por favor siga as seguintes instruções:

Deve utilizar-se uma técnica assética durante a preparação para reconstituir Cubicin liofilizado.

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor.
6. Inverta o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma nova seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até ao fim do corpo da seringa de modo a remover toda a solução contida no frasco para injetáveis invertido.
7. Substitua a agulha por uma agulha nova para injeção intravenosa.
8. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
9. A solução reconstituída deve ser depois administrada por injeção intravenosa lentamente durante 2 minutos como mencionado na secção 4.2.

Os frascos para injetáveis de Cubicin são apenas para utilização única.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após reconstituição (ver secção 6.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de janeiro de 2006

Data da última renovação: 29 de novembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA PARA 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****CAIXA PARA 5 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão
daptomicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de daptomicina.
Um ml contém 50 mg de daptomicina após reconstituição com 7 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar para as instruções de reconstituição.
Quando a administração é efetuada por injeção, reconstituir apenas com solução de cloreto de sódio a 0,9%.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Ler o folheto informativo no que respeita ao prazo de validade do produto reconstituído

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/328/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/05/328/003 5 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão
daptomicina
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Quando administrado por injeção, reconstituir apenas com solução de cloreto de sódio a 0,9%.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

350 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA PARA 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****CAIXA PARA 5 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão
daptomicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de daptomicina.
Um ml contém 50 mg de daptomicina após reconstituição com 10 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar para as instruções de reconstituição.
Quando a administração é efetuada por injeção, reconstituir apenas com solução de cloreto de sódio a 0,9%.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Ler o folheto informativo no que respeita ao prazo de validade do produto reconstituído

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/328/002 1 frasco para injetáveis
EU/1/05/328/004 5 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão
daptomicina
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Quando administrado por injeção, reconstituir apenas com solução de cloreto de sódio a 0,9%.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Cubicin 350 mg pó para solução injetável ou para perfusão daptomicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cubicin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cubicin
3. Como é que Cubicin é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cubicin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cubicin e para que é utilizado

A substância ativa presente em Cubicin pó para solução injetável ou para perfusão é a daptomicina. A daptomicina é um agente antibacteriano que pode parar o crescimento de certas bactérias. Cubicin é utilizado em adultos e em crianças e adolescentes (idade de 1 a 17 anos) para tratar infeções da pele e de tecidos que estão sob a pele. É também usado para tratar infeções no sangue quando associadas a uma infeção na pele.

Cubicin é também usado em adultos para tratar infeções nos tecidos que revestem o interior do coração (incluindo as válvulas cardíacas) que são causadas por um tipo de bactéria que se denomina *Staphylococcus aureus*. É também usado para tratar infeções no sangue causadas pela mesma bactérias quando associadas a uma infeção no coração.

Dependendo do tipo de infeção(ões) que tem, o seu médico também pode prescrever outros agentes antibacterianos durante o seu tratamento com Cubicin.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cubicin

Não lhe deve ser administrado Cubicin

Se tem alergia à daptomicina ou ao hidróxido de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tal se aplicar, informe o seu médico ou enfermeiro. Se achar que pode ser alérgico, peça aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Cubicin:

- Se tem ou tiver tido problemas renais. O seu médico pode precisar de mudar a dose de Cubicin (ver a secção 3 deste folheto).
- Ocasionalmente, os doentes medicados com Cubicin podem desenvolver uma sensação dolorosa ou dores nos músculos ou fraqueza muscular (ver a secção 4 deste folheto para mais informações). Nesta eventualidade informe o seu médico. O seu médico pedir-lhe-á para efetuar uma análise de sangue e decidirá se deve continuar o tratamento com Cubicin. Os sintomas

- desaparecem geralmente alguns dias depois de parar o tratamento com Cubicin.
- Se alguma vez desenvolveu uma erupção da pele ou uma exfoliação da pele graves, formação de bolhas e/ou feridas da boca ou problemas de rins graves após tomar daptomicina.
 - Se tiver um peso excessivo. Há uma possibilidade de que os seus níveis sanguíneos de Cubicin sejam mais elevados do que os níveis detetados em pessoas com peso mediano e pode necessitar de uma monitorização cuidadosa caso ocorram efeitos indesejáveis.

Se qualquer das situações se aplicar a si, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Cubicin.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sintomas:

- Foram observadas reações alérgicas graves e agudas em doentes tratados com praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin. Os sintomas podem incluir respiração ruidosa, dificuldade em respirar, inchaço na cara, pescoço e garganta, erupções da pele e urticária ou febre.
- Foram notificadas doenças da pele graves com a utilização de Cubicin. Os sintomas que ocorrem com estas doenças da pele podem incluir:
 - aparecimento ou agravamento de febre,
 - manchas na pele salientes vermelhas ou com líquido que podem aparecer inicialmente nas axilas ou no peito ou na zona das virilhas e que podem alastrar a uma grande área do corpo,
 - bolhas ou feridas na boca ou genitais.
- Foi notificado um problema de rins grave com a utilização de Cubicin. Os sintomas podem incluir febre e erupção da pele.
- Qualquer formigueiro ou adormecimento anormal das mãos ou pés, perda de sensação ou dificuldades com os movimentos. Se tal acontecer, informe o seu médico, ele decidirá se deve continuar o tratamento.
- Diarreia, especialmente se se observar sangue ou muco, ou se a diarreia se tornar grave ou persistente.
- Aparecimento ou agravamento de febre, tosse ou dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de uma doença pulmonar rara mas grave, chamada pneumonia eosinofílica. O seu médico irá verificar o estado dos seus pulmões e decidir se deve ou não continuar o tratamento com Cubicin.

Cubicin pode interferir com testes laboratoriais que determinam se o seu sangue está a coagular bem. Os resultados podem sugerir uma má coagulação quando, de facto, não há qualquer problema. Portanto, é importante que o seu médico tenha em consideração que está a ser medicado com Cubicin. Por favor informe o seu médico que está a ser medicado com Cubicin.

O seu médico pedir-lhe-á análises ao sangue para monitorizar a saúde dos seus músculos antes de iniciar o tratamento e frequentemente durante o tratamento com Cubicin.

Crianças e adolescentes

Cubicin não deve ser administrado a crianças com idade inferior a um ano uma vez que estudos animais indicaram que este grupo etário pode apresentar efeitos indesejáveis graves.

Uso em idosos

A pessoas com idade superior a 65 anos pode ser-lhes administrada a mesma dose que é administrada aos outros adultos, desde que os seus rins estejam a funcionar bem.

Outros medicamentos e Cubicin

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É particularmente importante que mencione o seguinte:

- Medicamentos chamados estatinas ou fibratos (para baixar o colesterol) ou ciclosporina (medicamento usado no transplante para prevenir a rejeição de órgãos ou noutras situações, ex.

artrite reumatoide ou dermatite atópica). É possível que o risco de efeitos indesejáveis que afetam os músculos seja mais elevado quando é tomado qualquer um destes medicamentos (e alguns outros que podem afetar os músculos) durante o tratamento com Cubicin. O seu médico pode decidir não lhe dar Cubicin ou parar o outro medicamento durante algum tempo.

- Medicamentos para as dores chamados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou inibidores da COX-2 (ex. celecoxib). Estes podem interferir com os efeitos do Cubicin no rim.
- Anticoagulantes orais (por ex. varfarina), que são medicamentos que impedem que o sangue coagule. Pode ser necessário que o seu médico monitorize os tempos da sua coagulação sanguínea.

Gravidez e amamentação

Cubicin não deve geralmente ser administrado a mulheres grávidas. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Não amamente se estiver a ser medicada com Cubicin porque este pode passar para o seu leite e afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cubicin não apresenta efeitos conhecidos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Cubicin contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é que Cubicin é administrado

O Cubicin ser-lhe-á administrado geralmente por um médico ou um enfermeiro.

Adultos (18 anos de idade ou mais)

A dose irá depender do seu peso e do tipo de infeção a ser tratada. A dose normal para adultos é de 4 mg por cada quilograma (kg) de peso corporal uma vez ao dia para infeções da pele ou 6 mg por cada kg de peso corporal uma vez ao dia para infeções cardíacas ou sanguíneas associadas a infeções da pele ou do coração. Em doentes adultos, esta dose é administrada diretamente na corrente sanguínea (numa veia), como perfusão que demora cerca de 30 minutos ou como injeção que demora cerca de 2 minutos. É recomendada a mesma dose para pessoas com mais de 65 anos de idade desde que os seus rins estejam a funcionar bem.

Se os seus rins não funcionam bem, pode ser-lhe administrado Cubicin menos frequentemente, por ex.: uma vez em dias alternados. Se estiver a fazer diálise e a sua próxima dose de Cubicin for num dia de diálise, ser-lhe-á administrado Cubicin normalmente depois da sessão de diálise.

Crianças e adolescentes (1 a 17 anos de idade)

A dose para crianças e adolescentes (1 a 17 anos de idade) irá depender da idade do doente e do tipo de infeção a ser tratada. Esta dose será dada diretamente na corrente sanguínea (numa veia), por perfusão durante cerca de 30-60 minutos.

Um ciclo de tratamento dura normalmente 1 a 2 semanas no caso das infeções da pele. No caso das infeções sanguíneas ou cardíacas e da pele, o seu médico decidirá durante quanto tempo será tratado.

No final deste folheto são dadas instruções detalhadas sobre a utilização e manipulação deste medicamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não

se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais graves encontram-se descritos abaixo:

Efeitos indesejáveis graves com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Foi notificada uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave incluindo anafilaxia e angioedema), nalguns casos durante a administração de Cubicin. Esta reação alérgica grave necessita de atenção médica imediata. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas:
 - Dor ou aperto no peito,
 - Erupção na pele ou urticária,
 - Inchaço na região da garganta,
 - Pulso acelerado ou fraco,
 - Dificuldade em respirar,
 - Febre,
 - Arrepios e tremor,
 - Afrontamentos,
 - Tonturas,
 - Perda de consciência,
 - Sabor metálico na boca.
- Informe o seu médico imediatamente se sentir dores, sensação dolorosa ou fraqueza nos músculos que não consegue explicar. Os problemas musculares podem ser graves, incluindo degradação muscular (rabdomiólise), que pode causar lesão dos rins.

Outros efeitos indesejáveis graves notificados com a utilização de Cubicin:

- Uma doença dos pulmões rara mas potencialmente grave chamada pneumonia eosinofílica, a maior parte das vezes após mais de 2 semanas de tratamento. Os sintomas podem incluir dificuldade em respirar, aparecimento ou agravamento de tosse ou aparecimento ou agravamento de febre.
- Doenças da pele graves. Os sintomas podem incluir:
 - aparecimento ou agravamento de febre,
 - manchas na pele salientes vermelhas ou com líquido que podem aparecer inicialmente nas axilas ou no peito ou na zona das virilhas e que podem alastrar a uma grande área do corpo,
 - bolhas ou feridas na boca ou genitais.
- Um problema de rins grave. Os sintomas podem incluir febre e erupção da pele.

Se tiver estes sintomas, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. O seu médico irá efetuar testes adicionais para fazer um diagnóstico.

Os efeitos indesejáveis notificados com maior frequência encontram-se descritos abaixo:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infecções fúngicas como por exemplo sapinhos,
- Infecção das vias urinárias,
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia),
- Tonturas, ansiedade, dificuldade em dormir,
- Dor de cabeça,
- Febre, fraqueza (astenia),
- Pressão sanguínea (tensão arterial) elevada ou baixa,
- Prisão de ventre, dor abdominal,
- Diarreia, enjoo (náuseas ou vômitos),
- Flatulência (gases),
- Inchaço ou distensão abdominal (acumulação de gases na barriga),
- Erupção na pele ou comichão,
- Dor, comichão ou vermelhidão no local da perfusão,
- Dores nos braços ou pernas,
- Análises sanguíneas que mostrem níveis elevados de enzimas do fígado ou da creatina

fosfoquinase (CPK).

Outros efeitos indesejáveis que podem ocorrer após o tratamento com Cubicin encontram-se descritos abaixo:

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Alterações sanguíneas (ex. aumento do número de pequenas partículas do sangue chamadas plaquetas, que podem aumentar a tendência para a formação de coágulos de sangue, ou níveis elevados de certos tipos de glóbulos brancos),
- Diminuição do apetite,
- Sensação de formigamento ou de adormecimento das mãos ou dos pés, perturbação do paladar,
- Tremores,
- Alterações no ritmo cardíaco, rubor (vermelhidão),
- Indigestão (dispepsia), inflamação da língua,
- Comichão,
- Dor, câibras ou fraqueza musculares, inflamação dos músculos (miosite), dores articulares,
- Problemas renais,
- Inflamação ou irritação da vagina,
- Dor ou fraqueza generalizada, cansaço (fadiga),
- Análises sanguíneas que mostrem níveis elevados de açúcar no sangue, da creatinina plasmática, da mioglobulina, ou da lactato desidrogenase (LDH), prolongamento do tempo de coagulação ou alteração das quantidades de sais,
- Comichão nos olhos.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Amarelecimento da pele e olhos,
- Prolongamento do tempo de protrombina.

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Colite associada a agentes antibacterianos, incluindo colite pseudomembranosa (diarreia grave ou persistente contendo sangue e/ou muco, associada a dor abdominal ou febre), facilidade em fazer nódoas negras, sangramento das gengivas ou sangramento do nariz.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cubicin

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cubicin

- A substância ativa é a daptomicina. Um frasco para injetáveis com pó contém 350 mg de daptomicina.
- O outro componente é o hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Cubicin e conteúdo da embalagem

Cubicin pó para solução injetável ou para perfusão é fornecido como um pó compacto ou solto amarelo pálido a castanho claro num frasco para injetáveis de vidro. Antes de ser administrado é misturado com um solvente para produzir um líquido.

Cubicin está disponível em embalagens que contêm 1 frasco para injetáveis ou 5 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

Importante: Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de prescrever.

Instruções de utilização e manipulação

Apresentação de 350 mg

Em adultos, a daptomicina pode ser administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos ou por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos. Ao contrário dos adultos, daptomicina não deve ser administrada por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos a doentes pediátricos. Os doentes pediátricos com 7 a 17 anos de idade devem receber daptomicina por perfusão durante 30 minutos. Em doentes pediátricos com menos de 7 anos de idade a receber uma dose de 9-12 mg/kg, a daptomicina deve ser administrada durante 60 minutos. A preparação da solução para perfusão requer um passo adicional de diluição, como é mencionado abaixo.

Cubicin administrado por perfusão intravenosa durante 30 ou 60 minutos

Pode obter-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin para perfusão reconstituindo o produto liofilizado com 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos para se dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á límpido e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.

Para preparar Cubicin para perfusão intravenosa, por favor siga as seguintes instruções: Deve utilizar-se uma técnica assética durante a preparação para reconstituir ou diluir Cubicin liofilizado.

Para reconstituição:

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. A solução reconstituída deve ser depois diluída com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume típico de 50 ml).

Para diluição:

1. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg de daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma nova agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor inverta o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até fim do corpo da seringa de modo a remover a solução necessária do frasco para injetáveis invertido.

2. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
3. Transfira a dose reconstituída necessária para 50 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
4. A solução reconstituída e diluída deve ser então administrada por perfusão intravenosa durante 30 ou 60 minutos.

Cubicin não é física ou quimicamente compatível com soluções contendo glucose. Verificou-se que as seguintes substâncias são compatíveis quando adicionadas a soluções de perfusão contendo Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaína.

O tempo combinado de conservação (solução reconstituída no frasco para injetáveis e solução diluída no saco de perfusão) a 25°C não pode exceder 12 horas (ou 24 horas a 2°C – 8°C).

A estabilidade da solução diluída no saco de perfusão está estabelecida como sendo 12 horas a 25°C ou 24 horas se for conservada no frigorífico a 2°C – 8°C.

Cubicin administrado por injeção intravenosa durante 2 minutos (apenas para doentes adultos)

A água não deve ser usada para reconstituir Cubicin se este for administrado por injeção intravenosa. Cubicin deve ser reconstituído apenas com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Pode obter-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin para injeção reconstituindo o produto liofilizado com 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos para se dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á límpido e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.

Para preparar Cubicin para injeção intravenosa, por favor siga as seguintes instruções:

Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante a preparação para reconstituir Cubicin liofilizado.

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 7 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor.
6. Inverta o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma nova seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até ao fim do corpo da seringa de modo a remover toda a solução contida no frasco para injetáveis invertido.
7. Substitua a agulha por uma agulha nova para injeção intravenosa.
8. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.

9. A solução reconstituída deve ser depois administrada por injeção intravenosa lentamente durante 2 minutos.

A estabilidade física e química em uso da solução reconstituída no frasco para injetáveis foi demonstrada durante 12 horas a 25°C e até 48 horas se conservada no frigorífico (2°C – 8°C).

No entanto, sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C – 8°C, a não ser que a reconstituição e diluição tenham sido efetuadas em condições asséticas controladas e validadas.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos acima mencionados.

Os frascos para injetáveis de Cubicin são apenas para utilização única. O produto não utilizado que reste no frasco para injetáveis deve ser eliminado.

Folheto informativo: Informação para o doente

Cubicin 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão daptomicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cubicin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cubicin
3. Como é que Cubicin é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cubicin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cubicin e para que é utilizado

A substância ativa presente em Cubicin pó para solução injetável ou para perfusão é a daptomicina. A daptomicina é um agente antibacteriano que pode parar o crescimento de certas bactérias. Cubicin é utilizado em adultos e em crianças e adolescentes (idade de 1 a 17 anos) para tratar infeções da pele e de tecidos que estão sob a pele. É também usado para tratar infeções no sangue quando associadas a uma infeção na pele.

Cubicin é também usado em adultos para tratar infeções nos tecidos que revestem o interior do coração (incluindo as válvulas cardíacas) que são causadas por um tipo de bactéria que se denomina *Staphylococcus aureus*. É também usado para tratar infeções no sangue causadas pela mesma bactéria quando associadas a uma infeção no coração.

Dependendo do tipo de infeção(ões) que tem, o seu médico também pode prescrever outros agentes antibacterianos durante o seu tratamento com Cubicin.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cubicin

Não lhe deve ser administrado Cubicin

Se tem alergia à daptomicina ou ao hidróxido de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tal se aplicar, informe o seu médico ou enfermeiro. Se achar que pode ser alérgico, peça aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Cubicin:

- Se tem ou tiver tido problemas renais. O seu médico pode precisar de mudar a dose de Cubicin (ver a secção 3 deste folheto).
- Ocasionalmente, os doentes medicados com Cubicin podem desenvolver uma sensação dolorosa ou dores nos músculos ou fraqueza muscular (ver a secção 4 deste folheto para mais informações). Nesta eventualidade informe o seu médico. O seu médico pedir-lhe-á para efetuar uma análise de sangue e decidirá se deve continuar o tratamento com Cubicin. Os sintomas

- desaparecem geralmente alguns dias depois de parar o tratamento com Cubicin.
- Se alguma vez desenvolveu uma erupção da pele ou uma exfoliação da pele graves, formação de bolhas e/ou feridas da boca ou problemas de rins graves após tomar daptomicina.
 - Se tiver um peso excessivo. Há uma possibilidade de que os seus níveis sanguíneos de Cubicin sejam mais elevados do que os níveis detetados em pessoas com peso mediano e pode necessitar de uma monitorização cuidadosa caso ocorram efeitos indesejáveis.

Se qualquer das situações se aplicar a si, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Cubicin.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sintomas:

- Foram observadas reações alérgicas graves e agudas em doentes tratados com praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin. Os sintomas podem incluir respiração ruidosa, dificuldade em respirar, inchaço na cara, pescoço e garganta, erupções da pele e urticária ou febre.
- Foram notificadas doenças da pele graves com a utilização de Cubicin. Os sintomas que ocorrem com estas doenças da pele podem incluir:
 - aparecimento ou agravamento de febre,
 - manchas na pele salientes vermelhas ou com líquido que podem aparecer inicialmente nas axilas ou no peito ou na zona das virilhas e que podem alastrar a uma grande área do corpo,
 - bolhas ou feridas na boca ou genitais.
- Foi notificado um problema de rins grave com a utilização de Cubicin. Os sintomas podem incluir febre e erupção da pele.
- Qualquer formigueiro ou adormecimento anormal das mãos ou pés, perda de sensação ou dificuldades com os movimentos. Se tal acontecer, informe o seu médico, ele decidirá se deve continuar o tratamento.
- Diarreia, especialmente se se observar sangue ou muco, ou se a diarreia se tornar grave ou persistente.
- Aparecimento ou agravamento de febre, tosse ou dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de uma doença pulmonar rara mas grave, chamada pneumonia eosinofílica. O seu médico irá verificar o estado dos seus pulmões e decidir se deve ou não continuar o tratamento com Cubicin.

Cubicin pode interferir com testes laboratoriais que determinam se o seu sangue está a coagular bem. Os resultados podem sugerir uma má coagulação quando, de facto, não há qualquer problema. Portanto, é importante que o seu médico tenha em consideração que está a ser medicado com Cubicin. Por favor informe o seu médico que está a ser medicado com Cubicin.

O seu médico pedir-lhe-á análises ao sangue para monitorizar a saúde dos seus músculos antes de iniciar o tratamento e frequentemente durante o tratamento com Cubicin.

Crianças e adolescentes

Cubicin não deve ser administrado a crianças com idade inferior a um ano uma vez que estudos animais indicaram que este grupo etário pode apresentar efeitos indesejáveis graves.

Uso em idosos

A pessoas com idade superior a 65 anos pode ser-lhes administrada a mesma dose que é administrada aos outros adultos, desde que os seus rins estejam a funcionar bem.

Outros medicamentos e Cubicin

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É particularmente importante que mencione o seguinte:

- Medicamentos chamados estatinas ou fibratos (para baixar o colesterol) ou ciclosporina (medicamento usado no transplante para prevenir a rejeição de órgãos ou noutras situações, ex.

artrite reumatoide ou dermatite atópica). É possível que o risco de efeitos indesejáveis que afetam os músculos seja mais elevado quando é tomado qualquer um destes medicamentos (e alguns outros que podem afetar os músculos) durante o tratamento com Cubicin. O seu médico pode decidir não lhe dar Cubicin ou parar o outro medicamento durante algum tempo.

- Medicamentos para as dores chamados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou inibidores da COX-2 (ex. celecoxib). Estes podem interferir com os efeitos do Cubicin no rim.
- Anticoagulantes orais (por ex. varfarina), que são medicamentos que impedem que o sangue coagule. Pode ser necessário que o seu médico monitorize os tempos da sua coagulação sanguínea.

Gravidez e amamentação

Cubicin não deve geralmente ser administrado a mulheres grávidas. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Não amamente se estiver a ser medicada com Cubicin porque este pode passar para o seu leite e afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Cubicin não apresenta efeitos conhecidos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Cubicin contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é que Cubicin é administrado

O Cubicin ser-lhe-á administrado geralmente por um médico ou um enfermeiro.

Adultos (18 anos de idade ou mais)

A dose irá depender do seu peso e do tipo de infeção a ser tratada. A dose normal para adultos é de 4 mg por cada quilograma (kg) de peso corporal uma vez ao dia para infeções da pele ou 6 mg por cada kg de peso corporal uma vez ao dia para infeções cardíacas ou sanguíneas associadas a infeções da pele ou do coração. Em doentes adultos, esta dose é administrada diretamente na corrente sanguínea (numa veia), como perfusão que demora cerca de 30 minutos ou como injeção que demora cerca de 2 minutos. É recomendada a mesma dose para pessoas com mais de 65 anos de idade desde que os seus rins estejam a funcionar bem.

Se os seus rins não funcionam bem, pode ser-lhe administrado Cubicin menos frequentemente, por ex.: uma vez em dias alternados. Se estiver a fazer diálise e a sua próxima dose de Cubicin for num dia de diálise, ser-lhe-á administrado Cubicin normalmente depois da sessão de diálise.

Crianças e adolescentes (1 a 17 anos de idade)

A dose para crianças e adolescentes (1 a 17 anos de idade) irá depender da idade do doente e do tipo de infeção a ser tratada. Esta dose será dada diretamente na corrente sanguínea (numa veia), por perfusão durante cerca de 30-60 minutos.

Um ciclo de tratamento dura normalmente 1 a 2 semanas no caso das infeções da pele. No caso das infeções sanguíneas ou cardíacas e da pele, o seu médico decidirá durante quanto tempo será tratado.

No final deste folheto são dadas instruções detalhadas sobre a utilização e manipulação deste medicamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não

se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais graves encontram-se descritos abaixo:

Efeitos indesejáveis graves com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Foi notificada uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave incluindo anafilaxia e angioedema), nalguns casos durante a administração de Cubicin. Esta reação alérgica grave necessita de atenção médica imediata. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas:
 - Dor ou aperto no peito,
 - Erupção na pele ou urticária,
 - Inchaço na região da garganta,
 - Pulso acelerado ou fraco,
 - Dificuldade em respirar,
 - Febre,
 - Arrepios e tremor,
 - Afrontamentos,
 - Tonturas,
 - Perda de consciência,
 - Sabor metálico na boca.
- Informe o seu médico imediatamente se sentir dores, sensação dolorosa ou fraqueza nos músculos que não consegue explicar. Os problemas musculares podem ser graves, incluindo degradação muscular (rabdomiólise), que pode causar lesão dos rins.

Outros efeitos indesejáveis graves notificados com a utilização de Cubicin:

- Uma doença dos pulmões rara mas potencialmente grave chamada pneumonia eosinofílica, a maior parte das vezes após mais de 2 semanas de tratamento. Os sintomas podem incluir dificuldade em respirar, aparecimento ou agravamento de tosse ou aparecimento ou agravamento de febre.
- Doenças da pele graves. Os sintomas podem incluir:
 - aparecimento ou agravamento de febre,
 - manchas na pele salientes vermelhas ou com líquido que podem aparecer inicialmente nas axilas ou no peito ou na zona das virilhas e que podem alastrar a uma grande área do corpo,
 - bolhas ou feridas na boca ou genitais.
- Um problema de rins grave. Os sintomas podem incluir febre e erupção da pele.

Se tiver estes sintomas, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. O seu médico irá efetuar testes adicionais para fazer um diagnóstico.

Os efeitos indesejáveis notificados com maior frequência encontram-se descritos abaixo:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infecções fúngicas como por exemplo sapinhos,
- Infecção das vias urinárias,
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia),
- Tonturas, ansiedade, dificuldade em dormir,
- Dor de cabeça,
- Febre, fraqueza (astenia),
- Pressão sanguínea (tensão arterial) elevada ou baixa,
- Prisão de ventre, dor abdominal,
- Diarreia, enjoo (náuseas ou vômitos),
- Flatulência (gases),
- Inchaço ou distensão abdominal (acumulação de gases na barriga),
- Erupção na pele ou comichão,
- Dor, comichão ou vermelhidão no local da perfusão,
- Dores nos braços ou pernas,
- Análises sanguíneas que mostrem níveis elevados de enzimas do fígado ou da creatina

fosfoquinase (CPK).

Outros efeitos indesejáveis que podem ocorrer após o tratamento com Cubicin encontram-se descritos abaixo:

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Alterações sanguíneas (ex. aumento do número de pequenas partículas do sangue chamadas plaquetas, que podem aumentar a tendência para a formação de coágulos de sangue, ou níveis elevados de certos tipos de glóbulos brancos),
- Diminuição do apetite,
- Sensação de formigamento ou de adormecimento das mãos ou dos pés, perturbação do paladar,
- Tremores,
- Alterações no ritmo cardíaco, rubor (vermelhidão),
- Indigestão (dispepsia), inflamação da língua,
- Comichão,
- Dor, câibras ou fraqueza musculares, inflamação dos músculos (miosite), dores articulares,
- Problemas renais,
- Inflamação ou irritação da vagina,
- Dor ou fraqueza generalizada, cansaço (fadiga),
- Análises sanguíneas que mostrem níveis elevados de açúcar no sangue, da creatinina plasmática, da mioglobulina, ou da lactato desidrogenase (LDH), prolongamento do tempo de coagulação ou alteração das quantidades de sais,
- Comichão nos olhos.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Amarelecimento da pele e olhos,
- Prolongamento do tempo de protrombina.

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Colite associada a agentes antibacterianos, incluindo colite pseudomembranosa (diarreia grave ou persistente contendo sangue e/ou muco, associada a dor abdominal ou febre), facilidade em fazer nódoas negras, sangramento das gengivas ou sangramento do nariz.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cubicin

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cubicin

- A substância ativa é a daptomicina. Um frasco para injetáveis com pó contém 500 mg de daptomicina.
- O outro componente é o hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Cubicin e conteúdo da embalagem

Cubicin pó para solução injetável ou para perfusão é fornecido como um pó compacto ou solto amarelo pálido a castanho claro num frasco para injetáveis de vidro. Antes de ser administrado é misturado com um solvente para produzir um líquido.

Cubicin está disponível em embalagens que contêm 1 frasco para injetáveis ou 5 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

Importante: Consultar o Resumo das Características do Medicamento antes de prescrever.

Instruções de utilização e manipulação

Apresentação de 500 mg

Em adultos, a daptomicina pode ser administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos ou por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos. Ao contrário dos adultos, daptomicina não deve ser administrada por injeção intravenosa durante um período de 2 minutos a doentes pediátricos. Os doentes pediátricos com 7 a 17 anos de idade devem receber daptomicina por perfusão durante 30 minutos. Em doentes pediátricos com menos de 7 anos de idade a receber uma dose de 9-12 mg/kg, a daptomicina deve ser administrada durante 60 minutos. A preparação da solução para perfusão requer um passo adicional de diluição, como é mencionado abaixo.

Cubicin administrado por perfusão intravenosa durante 30 ou 60 minutos

Pode obter-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin para perfusão reconstituindo o produto liofilizado com 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos para se dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á límpido e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.

Para preparar Cubicin para perfusão intravenosa, por favor siga as seguintes instruções: Deve utilizar-se uma técnica assética durante a preparação para reconstituir ou diluir Cubicin liofilizado.

Para reconstituição:

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. A solução reconstituída deve ser depois diluída com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (volume típico de 50 ml).

Para diluição:

1. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg daptomicina/ml) do frasco utilizando uma nova agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor invertendo o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução esorra na direção da tampa. Usando uma seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até fim do corpo

- da seringa de modo a remover a solução necessária do frasco para injetáveis invertido.
2. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
 3. Transfira a dose reconstituída necessária para 50 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
 4. A solução reconstituída e diluída deve ser então administrada por perfusão intravenosa durante 30 ou 60 minutos.

Cubicin não é física ou quimicamente compatível com soluções contendo glucose. Verificou-se que as seguintes substâncias são compatíveis quando adicionadas a soluções de perfusão contendo Cubicin: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaína.

O tempo combinado de conservação (solução reconstituída no frasco para injetáveis e solução diluída no saco de perfusão) a 25°C não pode exceder 12 horas (ou 24 horas a 2°C – 8°C).

A estabilidade da solução diluída no saco de perfusão está estabelecida como sendo 12 horas a 25°C ou 24 horas se for conservada no frigorífico a 2°C – 8°C).

Cubicin administrado por injeção intravenosa durante 2 minutos (apenas para doentes adultos)

A água não deve ser usada para reconstituir Cubicin se este for administrado por injeção intravenosa. Cubicin deve ser reconstituído apenas com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Pode obter-se uma concentração de 50 mg/ml de Cubicin para injeção reconstituindo o produto liofilizado com 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

O produto liofilizado demora cerca de 15 minutos para se dissolver. O produto totalmente reconstituído apresentar-se-á límpido e pode ter pequenas bolhas ou espuma no bordo do frasco para injetáveis.

Para preparar Cubicin para injeção intravenosa, por favor siga as seguintes instruções:

Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante a preparação para reconstituir Cubicin liofilizado.

1. A cápsula de destacar de polipropileno deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Limpe a parte superior da tampa de borracha com uma compressa com álcool ou outra solução anti-séptica e deixe secar. Depois de limpar, não toque na tampa de borracha nem permita que esta toque outra superfície qualquer. Aspire 10 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa usando uma agulha de transferência estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor, ou um dispositivo sem agulha, depois injete lentamente através do centro da tampa de borracha no frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis.
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente para assegurar o humedecimento completo do produto, deixando depois repousar durante 10 minutos.
3. Finalmente, o frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente durante alguns minutos conforme necessário até se obter uma solução reconstituída transparente. Deve evitar-se uma agitação vigorosa para impedir a formação de espuma.
4. Antes da utilização, a solução reconstituída deve ser cuidadosamente verificada para assegurar que o produto está dissolvido e deve ser inspecionada visualmente para verificar a ausência de partículas. A solução reconstituída de Cubicin tem uma cor que varia entre o amarelo pálido e o castanho claro.
5. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg de daptomicina/ml) do frasco para injetáveis utilizando uma agulha estéril de calibre 21 ou de diâmetro menor.
6. Inverta o frasco para injetáveis de forma a permitir que a solução escorra na direção da tampa. Usando uma nova seringa, insira a agulha no frasco para injetáveis invertido. Mantendo o frasco para injetáveis invertido, posicione a extremidade da agulha no fundo da solução quando aspirar a solução para a seringa. Antes de remover a agulha do frasco para injetáveis, puxe o êmbolo totalmente até ao fim do corpo da seringa de modo a remover toda a solução contida no frasco para injetáveis invertido.
7. Substitua a agulha por uma agulha nova para injeção intravenosa.

8. Remova o ar, bolhas grandes, e qualquer excesso de solução de forma a obter a dose necessária.
9. A solução reconstituída deve ser depois administrada por injeção intravenosa lentamente durante 2 minutos.

A estabilidade física e química em uso da solução reconstituída no frasco para injetáveis foi demonstrada durante 12 horas a 25°C e até 48 horas se conservada no frigorífico (2°C – 8°C).

No entanto, sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C – 8°C, a não ser que a reconstituição e diluição tenham sido efetuadas em condições asséticas controladas e validadas.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos acima mencionados.

Os frascos para injetáveis de Cubicin são apenas para utilização única. O produto não utilizado que reste no frasco para injetáveis deve ser eliminado.