

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cubicin 350 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Cubicin 500 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cubicin 350 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Chaque flacon contient 350 mg de daptomycine.
Après reconstitution avec 7 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml contient 50 mg de daptomycine.

Cubicin 500 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Chaque flacon contient 500 mg de daptomycine.
Après reconstitution avec 10 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), 1 ml contient 50 mg de daptomycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Lyophilisat jaune pâle à marron pâle (libre ou sous forme agglomérée).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse du cœur droit (EID) due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA). Chez l'adulte, la daptomycine devra être utilisée chez les patients présentant une bactériémie associée à une EID ou à une IcPTM, tandis que chez l'enfant, la daptomycine devra être utilisée chez les patients présentant une bactériémie associée à une IcPTM.

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif (voir rubrique 5.1). En cas d'infections polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, Cubicin doit être associé à un ou plusieurs antibactérien(s) adapté(s).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Des études cliniques ont été menées chez des patients recevant de la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes au minimum. Il n'existe pas d'expérience clinique chez des patients recevant de la daptomycine en injection de 2 minutes. Ce mode d'administration a été étudié uniquement chez le volontaire sain. Cependant, il n'a pas été constaté de différences cliniquement importantes de la pharmacocinétique et du profil de sécurité de la daptomycine administrée en injection de 2 minutes

comparativement à des doses identiques administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Posologie

Adultes

- IcPTM sans BSA concomitante : Cubicin 4 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à résolution de l'infection (voir rubrique 5.1).
- IcPTM associée à une BSA concomitante : Cubicin 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une durée de traitement supérieure à 14 jours peut être nécessaire, en fonction du risque de complications estimé pour chaque patient.
- EID due à *Staphylococcus aureus*, connue ou suspectée : Cubicin 6 mg/kg est administré une fois toutes les 24 heures. Voir ci-dessous pour les adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale. La durée du traitement doit être en accord avec les recommandations officielles disponibles.

Cubicin est administré par voie intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). Cubicin ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'initiation et à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

La daptomycine est éliminée essentiellement par le rein.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée (voir tableau et notes ci-dessous), Cubicin doit être utilisé chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale quel que soit son degré (ClCr < 80 ml/min), uniquement lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel. La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une insuffisance rénale quel que soit son degré (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le schéma posologique de Cubicin chez les enfants présentant une insuffisance rénale n'a pas été établi.

Adaptations de dose chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale en fonction de l'indication et de la clairance de la créatinine

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
IcPTM sans BSA	≥ 30 ml/min	4 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)
EID ou IcPTM associée à une BSA	≥ 30 ml/min	6 mg/kg une fois par jour	Voir rubrique 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	(1, 2)
IcPTM = infections compliquées de la peau et des tissus mous ; BSA = bactériémie à <i>S. aureus</i> (1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation (voir rubriques 4.4 et 5.2). (2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires			

incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients adultes sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Lorsque cela est possible, Cubicin doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de dose n'est requise en cas d'administration de Cubicin à des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2). On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C). La prudence est recommandée lors d'administration de Cubicin à ces patients.

Patients âgés

Les doses recommandées doivent être utilisées chez les patients âgés, excepté pour ceux présentant une insuffisance rénale sévère (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

Population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans)

Les schémas posologiques recommandés pour les enfants, basés sur l'âge et l'indication sont détaillés ci-dessous.

Groupe d'âges	Indication			
	IcPTM sans BSA		IcPTM associée à une BSA	
	Schéma posologique	Durée du traitement	Schéma posologique	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 30 minutes	Jusqu'à 14 jours	7 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 30 minutes	(1)
7 à 11 ans	7 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 30 minutes		9 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 60 minutes		12 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 60 minutes	
1 à < 2 ans	10 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 60 minutes		12 mg/kg une fois toutes les 24 heures en perfusion de 60 minutes	
IcPTM = infections compliquées de la peau et des tissus mous ; BSA = bactériémie à <i>S. aureus</i> ; (1) La durée minimale du traitement par Cubicin dans les BSA pédiatriques sera fonction du risque de complications estimé pour chaque patient. Un traitement par Cubicin peut être d'une durée supérieure à 14 jours selon le risque de complications estimé pour chaque patient. Dans l'étude pédiatrique BSA, la durée moyenne d'administration de Cubicin par voie intraveineuse a été de 12 jours, avec un intervalle allant de 1 à 44 jours. La durée du traitement devra être déterminée en tenant compte des recommandations officielles disponibles.				

Cubicin est administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). Cubicin ne doit pas être administré plus d'une fois par jour.

Les taux de créatine phosphokinase (CPK) doivent être mesurés à l'initiation et à intervalles réguliers (au moins 1 fois par semaine) pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Cubicin ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins d'un an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots nouveau-nés (voir rubrique 5.3).

Mode d'administration

Chez l'adulte, Cubicin est administré en perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 30 minutes ou en injection intraveineuse (voir rubrique 6.6) d'une durée de 2 minutes.

Chez l'enfant âgé de 7 à 17 ans, Cubicin est administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes (voir rubrique 6.6). Chez l'enfant âgé de 1 à 6 ans, Cubicin est administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions de reconstitution et de dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Si un foyer d'infection autre qu'une IcPTM ou une EID est identifié après l'initiation d'un traitement par Cubicin, il faut envisager la mise en route d'un autre traitement antibactérien ayant démontré son efficacité dans le traitement de cette infection.

Réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité ont été rapportées avec Cubicin. En cas d'apparition d'une réaction allergique à Cubicin, arrêter son utilisation et instaurer un traitement adapté.

Pneumonies

Les études cliniques ont démontré que Cubicin n'était pas efficace dans le traitement des pneumonies. Par conséquent, Cubicin n'est pas indiqué dans le traitement des pneumonies.

EID dues à *Staphylococcus aureus*

Les données cliniques sur l'utilisation de Cubicin pour le traitement des EID dues à *Staphylococcus aureus* sont limitées à 19 patients adultes (voir « Efficacité clinique chez les adultes » dans la rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de Cubicin chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une endocardite infectieuse du cœur droit (EID) due à *Staphylococcus aureus* n'ont pas été établies.

L'efficacité de Cubicin chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à *Staphylococcus aureus*, n'a pas été démontrée.

Infections profondes

Les patients présentant des infections profondes devront bénéficier sans délai des interventions chirurgicales requises (par ex. débridement, retrait de prothèses, remplacement chirurgical valvulaire).

Infections à entérocoques

Les preuves pour pouvoir conclure à la possible efficacité clinique de Cubicin dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, les schémas posologiques de daptomycine qui pourraient être appropriés dans le traitement des infections à entérocoques, associées ou non à une bactériémie, n'ont pas été déterminés. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, associés dans la plupart des cas à une bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

Micro-organismes non sensibles

L'utilisation d'antibiotiques peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de survenue d'une surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Diarrhées associées à *Clostridioides difficile*

Des diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD) ont été rapportées avec Cubicin (voir rubrique 4.8). Si une DACD est suspectée ou confirmée, il pourra être nécessaire d'arrêter Cubicin et d'instaurer un traitement adapté en fonction du tableau clinique.

Interactions médicamenteuses/ tests de laboratoire

Une valeur inexacte de prolongation du temps de prothrombine (TP) et une augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été observées lorsque certains réactifs contenant une thromboplastine recombinante sont utilisés pour le test (voir rubrique 4.5).

Créatine phosphokinase et myopathie

Des augmentations des taux de créatine phosphokinase plasmatique (CPK ; isoenzyme MM) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaires ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobulinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées lors d'un traitement par Cubicin (voir rubriques 4.5, 4.8 et 5.3). Dans les essais cliniques, des augmentations notables du taux plasmatique de CPK > 5 x la Limite Supérieure de la Normale (LSN) sans symptôme musculaire sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par Cubicin (1,9 %) que chez ceux recevant les traitements comparateurs (0,5 %).

Ainsi :

- Il est recommandé de doser le taux plasmatique de CPK à l'initiation, puis à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Le taux de CPK doit être dosé plus fréquemment (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque plus élevé de développer une myopathie. Par exemple, les patients présentant une insuffisance rénale quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 ml/min ; voir rubrique 4.2), y compris ceux sous hémodialyse ou DPCA et les patients prenant d'autres médicaments connus pour être associés à une myopathie (par ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates et ciclosporine).
- On ne peut exclure que les patients ayant un taux de CPK supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale à l'initiation, aient un risque élevé d'augmentation encore plus importante de ce taux pendant le traitement par la daptomycine. Ceci doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement par la daptomycine ; si la daptomycine est prescrite, ces patients doivent être surveillés plus fréquemment qu'une fois par semaine.
- Cubicin ne doit pas être administré à des patients prenant d'autres médicaments associés à la myopathie, sauf si le bénéfice pour le patient prévaut sur le risque.
- Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.
- Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexplicables doit avoir un dosage des taux de CPK tous les 2 jours. Le traitement par Cubicin doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexplicables si les taux de CPK sont supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Neuropathie périphérique

Les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une neuropathie périphérique pendant le traitement par Cubicin doivent être investigués, et l'arrêt du traitement par la daptomycine doit être envisagé (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Population pédiatrique

Cubicin ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins d'un an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots nouveau-nés (voir rubrique 5.3).

Pneumonies à éosinophiles

Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez des patients traités par Cubicin (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas rapportés associés à Cubicin, les patients présentaient une fièvre,

une dyspnée avec une insuffisance respiratoire hypoxémique et des infiltrats pulmonaires diffus, ou une pneumonie organisée. La majorité des cas est apparue après plus de 2 semaines de traitement par Cubicin et s'est améliorée à l'arrêt de Cubicin et à l'initiation d'une corticothérapie. Des cas de récurrences de pneumonie à éosinophiles après une réexposition ont été rapportés. Les patients qui développent ces signes et ces symptômes au cours du traitement par Cubicin doivent bénéficier rapidement d'un examen médical incluant, si nécessaire, un lavage broncho-alvéolaire afin d'éliminer toutes autres causes (par exemple infections bactériennes, infections fongiques, parasites, autres médicaments). Cubicin doit être immédiatement arrêté et une corticothérapie par voie systémique devra être instaurée si nécessaire.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), y compris un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et une éruption vésiculo-bulleuse avec ou sans atteinte des membranes muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou Nécrolyse Epidermique Toxique (NET)), pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ou être fatales, ont été rapportées avec la daptomycine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées sévères et doivent être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, Cubicin doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée sévère suite à l'utilisation de la daptomycine, le traitement par la daptomycine ne doit à aucun moment être réinstauré chez ce patient.

Néphrite tubulo-interstitielle

La néphrite tubulo-interstitielle (NTI) a été rapportée après la commercialisation de la daptomycine. Une évaluation médicale doit être réalisée chez les patients qui développent de la fièvre, une éruption cutanée, une éosinophilie et/ou une insuffisance rénale nouvelle ou s'aggravant lors du traitement par Cubicin. En cas de suspicion de NTI, le traitement par Cubicin doit être arrêté rapidement et un traitement et/ou des mesures appropriés doivent être mis en place.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés pendant un traitement par Cubicin. Une insuffisance rénale sévère peut, en soi, également engendrer une augmentation des taux de daptomycine, pouvant accroître le risque de développer une myopathie (voir ci-dessus).

Il est nécessaire d'ajuster l'intervalle de dose de Cubicin chez les patients adultes présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). La sécurité et l'efficacité de l'adaptation posologique n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation repose essentiellement sur des données de modélisation pharmacocinétique. Cubicin ne doit donc être utilisé que chez les patients pour lesquels il est estimé que le bénéfice clinique attendu prévaut sur les risques potentiels.

Il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de Cubicin à des patients présentant déjà une insuffisance rénale quel qu'en soit son degré (clairance de la créatinine < 80 ml/min) avant de commencer un traitement par Cubicin. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale régulièrement en cas d'administration concomitante de substances ayant un potentiel néphrotoxique, indépendamment de l'état préexistant de la fonction rénale du patient (voir rubrique 4.5).

Le schéma posologique de Cubicin chez les enfants présentant une insuffisance rénale n'a pas été établi.

Obésité

Chez les sujets obèses ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) > 40 kg/m² mais ayant une clairance de la créatinine > 70 ml/min, l'ASC_{0-∞} de la daptomycine était significativement augmentée (en moyenne de 42 %) par rapport aux sujets contrôles non-obèses. En raison de données limitées sur

la sécurité et l'efficacité de la daptomycine chez les patients fortement obèses, la prudence est recommandée. Toutefois, à ce jour, aucune donnée ne justifie une réduction de dose (voir rubrique 5.2).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le cytochrome P450 (CYP450) n'intervient que peu voire pas du tout dans le métabolisme de la daptomycine. Il est peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

Des études d'interaction ont été réalisées entre Cubicin et l'aztréonam, la tobramycine, la warfarine et le probénécide. La daptomycine n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou du probénécide ; de même ces médicaments n'altéraient pas la pharmacocinétique de la daptomycine. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas modifiée de façon significative par l'aztréonam.

Bien que des changements mineurs de la pharmacocinétique de la daptomycine et de la tobramycine aient été observés lors d'une co-administration de Cubicin en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 2 mg/kg, ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'interaction entre la daptomycine et la tobramycine à la dose recommandée de Cubicin n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de Cubicin et de la tobramycine.

Les données sur l'administration concomitante de Cubicin et de la warfarine sont limitées. Des études d'interaction avec Cubicin et des anticoagulants autres que la warfarine n'ont pas été réalisées. L'activité anticoagulante des patients recevant Cubicin et la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance durant les premiers jours suivant l'instauration du traitement par Cubicin.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'administration concomitante de daptomycine et d'autres spécialités pouvant entraîner une myopathie (par ex. inhibiteurs de la HMG-CoA réductase). Toutefois, chez des patients adultes prenant une de ces spécialités en même temps que Cubicin, des élévations marquées des taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse ont été observés. Il est recommandé, si possible, d'interrompre provisoirement l'administration d'autres médicaments associés à la myopathie, pendant le traitement par Cubicin, à moins que les bénéfices d'une administration concomitante ne prévalent sur les risques. Si l'association est inévitable, les taux de CPK doivent être dosés plus d'une fois par semaine et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une myopathie. Voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3.

La daptomycine étant éliminée principalement par filtration rénale, les taux plasmatiques peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec des spécialités réduisant la filtration rénale (par ex. AINS et inhibiteurs des COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe une possibilité d'interaction d'ordre pharmacodynamique en cas de co-administration. De ce fait, il est recommandé de prendre des précautions en cas d'administration concomitante de daptomycine et d'une autre spécialité réduisant la filtration rénale.

Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de Cubicin, des cas d'interférence entre la daptomycine et des réactifs particuliers utilisés pour certaines évaluations du temps de prothrombine / rapport international normalisé (TP/INR) ont été rapportés. Cette interférence a donné lieu à une valeur inexacte de prolongation du TP et à une augmentation de l'INR. Si des anomalies inexplicables du TP/INR sont observées chez des patients recevant de la daptomycine, une interaction *in vitro* avec le test de laboratoire devra être envisagée. Afin de limiter le nombre de résultats erronés, les prélèvements destinés à évaluer le TP ou l'INR seront effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la daptomycine pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Cubicin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue, c'est-à-dire seulement si le bénéfice attendu prévaut sur les risques éventuels.

Allaitement

Dans le seul cas rapporté chez l'Homme, Cubicin a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à la dose de 500 mg/jour pendant 28 jours à une femme qui allaitait, et des prélèvements de lait maternel de la patiente ont été effectués sur une période de 24 heures au jour 27. La concentration de daptomycine la plus élevée mesurée dans le lait maternel était de 0,045 µg/ml, soit une concentration faible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, l'allaitement doit être interrompu lorsque Cubicin est administré à des femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets de la daptomycine sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Compte tenu des effets indésirables rapportés, Cubicin n'a probablement aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques, 2 011 sujets adultes ont reçu Cubicin. Au cours de ces essais, 1 221 sujets, dont 1 108 étaient des patients et 113 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 4 mg/kg ; 460 sujets, dont 304 étaient des patients et 156 des volontaires sains, ont reçu une dose journalière de 6 mg/kg. Dans les études pédiatriques, 372 patients ont reçu Cubicin, dont 61 ont reçu une dose unique et 311 ont reçu le schéma thérapeutique pour une IcPTM ou une BSA (les doses quotidiennes variaient de 4 mg/kg à 12 mg/kg). Des effets indésirables (c'est-à-dire considérés par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement en relation avec le médicament) ont été rapportés à des fréquences similaires pour Cubicin et les traitements comparateurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) sont : infections fongiques, infection des voies urinaires, infection à Candida, anémie, anxiété, insomnie, étourdissements, céphalées, hypertension, hypotension, douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension, tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL)), éruption, prurit, douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sérique, réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves incluent des réactions d'hypersensibilité, une pneumonie à éosinophiles (se présentant occasionnellement comme une pneumonie organisée), un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), un angioœdème et une rhabdomyolyse.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant et après le traitement aux fréquences correspondant à très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques et des notifications depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée*:</i>	Infections fongiques, infection des voies urinaires, infection à Candida Fongémie Diarrhée associée à <i>Clostridioides difficile</i> **
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i> <i>Rare :</i> <i>Fréquence indéterminée*:</i>	Anémie Thrombocytémie, éosinophilie, augmentation du rapport international normalisé (INR), hyperleucocytose Prolongation du temps de prothrombine (TP) Thrombopénie
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée*:</i>	Hypersensibilité** se manifestant, d'après les cas rapportés de façon isolée, notamment par : angioedème, éosinophilie pulmonaire, sensation de gonflement oropharyngé, anaphylaxie**, réactions à la perfusion incluant les symptômes suivants : tachycardie, respiration sifflante, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, vertige, syncope et goût métallique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Peu fréquent :</i>	Perte d'appétit, hyperglycémie, déséquilibre électrolytique
Affections psychiatriques	<i>Fréquent :</i>	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée*:</i>	Etourdissements, céphalées Paresthésie, troubles du goût, tremblement, irritation de l'œil Neuropathie périphérique**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu fréquent :</i>	Vertiges
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent :</i>	Tachycardie supraventriculaire, extrasystole
Affections vasculaires	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Hypertension, hypotension Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquence indéterminée*:</i>	Pneumonie à éosinophiles ^{1**} , toux

Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Douleurs abdominales et gastro-intestinales, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, flatulence, ballonnement et distension Dyspepsie, glossite
Affections hépatobiliaires	<i>Fréquent :</i> <i>Rare :</i>	Tests de la fonction hépatique anormaux ² (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL)) Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée* :</i>	Eruption, prurit Urticaire Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), <u>syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse</u> avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)**, une éruption vésiculo-bulleuse avec ou sans atteinte des membranes muqueuses (SSJ ou NET)**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée* :</i>	Douleurs des membres, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) ² Myosite, augmentation de la myoglobine, faiblesse musculaire, douleur musculaire, arthralgie, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH) sérique, crampes musculaires Rhabdomyolyse ³ **
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Peu fréquent :</i> <i>Fréquence indéterminée* :</i>	Atteinte de la fonction rénale incluant une défaillance rénale et une insuffisance rénale, augmentation de la créatinine sérique Néphrite tubulo-interstitielle (NTI)**
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Peu fréquent :</i>	Vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Réactions au site de perfusion, pyrexie, asthénie Fatigue, douleur

* Sur la base de notifications recueillies depuis la mise sur le marché. Comme ces effets ont été rapportés sur la base de signalements volontaires et concernent une population dont la taille n'est pas connue précisément, il est difficile d'estimer de manière fiable leur fréquence. Cette dernière a donc été catégorisée en fréquence indéterminée.

** Voir rubrique 4.4.

¹ Même si l'incidence exacte des cas de pneumonie à éosinophiles associés à la daptomycine est indéterminée, le nombre de notifications spontanées est très faible à ce jour (< 1/10 000).

² Dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés. Cette augmentation des transaminases était probablement liée à des effets sur le muscle squelettique. La majorité des cas d'augmentation des transaminases étaient des toxicités de grade 1 à 3 qui se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

³ Sur la base d'informations cliniques jugées suffisantes, environ 50 % des cas sont survenus chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou recevant en même temps des médicaments connus pour être à l'origine de rhabdomyolyse.

Les données de sécurité concernant l'administration de daptomycine en injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique chez des volontaires sains adultes. Sur la base des résultats de ces études, les deux modes d'administration de la daptomycine, en injection intraveineuse de 2 minutes et en perfusion intraveineuse de 30 minutes, ont montré un profil

similaire de sécurité et de tolérance. Il n'a pas été montré de différence notable concernant la tolérance locale ou la nature et la fréquence des événements indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de mettre en place des mesures complémentaires. La daptomycine s'élimine lentement par hémodialyse (environ 15 % de la dose administrée sont éliminés en 4 heures) ou par dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose administrée sont éliminés en 48 heures).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Autres antibactériens, code ATC : J01XX09

Mécanisme d'action

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel actif uniquement sur les bactéries à Gram positif.

Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence d'ions calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse cellulaire négligeable.

Relation PK/PD

La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis à vis des bactéries à Gram positif *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux. Les doses de 4 mg/kg et 6 mg/kg administrées une fois par jour chez l'Homme adulte correspondent aux ratios ASC/CMI et C_{max}/CMI prédictifs de l'efficacité et de l'activité bactéricide *in vivo* définis avec une administration à dose unique dans des modèles animaux.

Mécanismes de résistance

Une diminution de sensibilité à la daptomycine a été rapportée pour certaines souches particulièrement au cours du traitement des patients présentant des infections difficiles à traiter et/ou lors d'administrations prolongées de Cubicin. En particulier, chez des patients ayant une infection à *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*, y compris chez des patients bactériémiques, des échecs au traitement associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance avérée à la daptomycine durant le traitement ont été rapportés.

Le(s) mécanisme(s) de résistance à la daptomycine n'est (ne sont) pas totalement élucidé(s).

Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour les staphylocoques et streptocoques (à l'exception de *S. pneumoniae*) sont : Sensible ≤ 1 mg/l et Résistant > 1 mg/l.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis

spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Staphylocoques coagulase négative
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptocoques du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Espèces naturellement résistantes
Bactéries à Gram négatif

* désigne les espèces pour lesquelles l'activité a été démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques

Efficacité clinique chez les adultes

Au cours des deux essais cliniques chez l'adulte, dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 36 % des patients traités par Cubicin répondaient aux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le type d'infection le plus fréquemment traité était l'infection de plaies (38 % des patients), et 21 % des patients présentaient des abcès importants. Il doit être tenu compte de cette population restreinte de patients traités quand il est décidé d'utiliser Cubicin.

Au cours d'une étude ouverte randomisée et contrôlée chez 235 patients adultes présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (c'est-à-dire au moins une hémoculture positive à *Staphylococcus aureus* avant de recevoir la première dose d'antibiotique), 19 des 120 patients traités avec Cubicin répondaient aux critères d'une EID. Sur ces 19 patients, 11 étaient infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et 8 par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Les taux de succès chez les patients présentant une EID figurent dans le tableau ci-dessous.

Population	Daptomycine	Comparateur	Différences de taux de succès
	n/N (%)	n/N (%)	Taux (95 % IC)
Population ITT (en intention de traiter)			
EID	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-34,6 ; 31,3)
Population PP (per protocole)			
EID	6/12 (50,0 %)	4/8 (50,0 %)	0,0 % (-44,7 ; 44,7)

Un échec du traitement dû à des infections à *Staphylococcus aureus* persistantes ou récurrentes a été observé chez 19/120 (15,8 %) patients traités par Cubicin, 9/53 (16,7 %) patients traités par la vancomycine et 2/62 (3,2 %) patients traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique. Parmi ces échecs, 6 patients traités par Cubicin et 1 patient traité par la vancomycine, ont été infectés par *Staphylococcus aureus* dont les CMI à la daptomycine avaient augmenté pendant ou après le traitement (voir « Mécanismes de résistance » ci-dessus). La plupart des patients en échec à cause d'une infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente, avaient une infection profonde et n'avaient pas bénéficié des interventions chirurgicales requises.

Efficacité clinique chez les enfants

L'efficacité et la sécurité de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (Etude DAP-PEDS-07-03) présentant une IcPTM due à des pathogènes à Gram positif. Les patients ont été inclus dans une démarche progressive par groupe d'âges bien défini et ont reçu des doses en fonction de l'âge une fois par jour jusqu'à 14 jours, comme suit :

- Groupe d'âges 1 (n = 113): 12 à 17 ans, traité par la daptomycine à des doses de 5 mg/kg ou par le traitement comparateur de référence (TDR);
- Groupe d'âges 2 (n = 113): 7 à 11 ans, traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 3 (n = 125): 2 à 6 ans, traité par la daptomycine à des doses de 9 mg/kg ou par le TDR;
- Groupe d'âges 4 (n = 45): 1 à < 2 ans, traité par la daptomycine à des doses de 10 mg/kg ou par le TDR.

L'objectif principal de l'étude DAP-PEDS-07-03 était d'évaluer la sécurité du traitement. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité des doses de daptomycine administrées par voie intraveineuse en fonction de l'âge en comparaison au traitement de référence. Le critère principal en termes d'efficacité était la réponse clinique telle que définie par le promoteur au moment du « Test of Cure » (TOC), et selon une évaluation médicale en aveugle.

Un total de 389 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 256 sujets ayant reçu la daptomycine et 133 sujets ayant reçu le traitement de référence. Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès clinique étaient comparables entre les groupes de traitement daptomycine et TDR, en cohérence avec l'analyse principale d'efficacité sur la population en ITT.

Résumé de la réponse clinique définie par le promoteur au moment du TOC :

	Succès clinique dans les IcPTM pédiatriques		
	daptomycine	Comparateur	
	n/N (%)	n/N (%)	différence en %
Intention de traiter	227/257 (88,3 %)	114/132 (86,4 %)	2,0
Intention de traiter modifiée	186/210 (88,6 %)	92/105 (87,6 %)	0,9
Cliniquement évaluable	204/207 (98,6 %)	99/99 (100 %)	-1,5
Microbiologiquement évaluable (ME)	164/167 (98,2 %)	78/78 (100 %)	-1,8

Le taux de réponse thérapeutique globale était également similaire pour les bras de traitement daptomycine et TDR concernant les infections dues à SASM, SARM et *Streptococcus pyogenes* (voir tableau ci-dessous, population ME) ; les taux de réponses étaient > 94 % pour les deux bras de traitement pour ces pathogènes communs.

Résumé de la réponse thérapeutique globale par type de pathogène à l'initiation du traitement (population ME) :

Pathogène	Taux de succès ^a global dans les IcPTM pédiatriques n/N (%)	
	daptomycine	Comparateur
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Les sujets ayant présenté un succès clinique (réponse clinique « guérison » ou « amélioration ») et un succès microbiologique (réponse par rapport au pathogène « éradiqué » ou « présumé éradiqué ») sont classés comme succès thérapeutique global.

La sécurité et l'efficacité de la daptomycine ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 à 17 ans (Etude DAP-PEDBAC-11-02) présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus*. Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 dans les groupes d'âges suivants et ont reçu des doses en fonction de l'âge, une fois par jour jusqu'à 42 jours, comme suit :

- Groupe d'âges 1 (n = 21) : 12 à 17 ans traité par la daptomycine à des doses de 7 mg/kg ou par le traitement comparateur de référence (TDR) ;
- Groupe d'âges 2 (n = 28) : 7 à 11 ans traité par la daptomycine à des doses de 9 mg/kg ou par le TDR ;
- Groupe d'âges 3 (n = 32) : 1 à 6 ans traité par la daptomycine à des doses de 12 mg/kg ou par le TDR ;

L'objectif principal de l'Etude DAP-PEDBAC-11-02 était d'évaluer la sécurité de la daptomycine administrée par voie intraveineuse par rapport aux antibiotiques de référence. Les objectifs secondaires incluaient : le résultat clinique basé sur l'analyse de la réponse clinique effectuée en aveugle par l'Évaluateur (succès [guérison, amélioration], échec ou non évaluable) à la visite TOC; et la réponse microbiologique (succès, échec ou non évaluable) à la visite TOC en fonction du pathogène isolé à l'initiation du traitement.

Un total de 81 sujets ont été traités dans l'étude, incluant 55 sujets ayant reçu la daptomycine et 26 sujets ayant reçu le traitement de référence. Aucun patient âgé de 1 à < 2 ans n'a été recruté pour l'étude. Dans toutes les populations d'analyse, les taux de succès clinique étaient comparables entre les bras de traitement daptomycine et TDR.

Résumé de la réponse clinique définie en aveugle par l'Évaluateur à la visite TOC :

Succès Clinique dans les BSA pédiatriques			
	daptomycine n/N (%)	Comparateur n/N (%)	% différence
Intention de traiter modifiée (MITT)	46/52 (88,5 %)	19/24 (79,2 %)	9,3 %
Intention de traiter microbiologiquement modifiée (mMITT)	45/51 (88,2 %)	17/22 (77,3 %)	11,0 %
Cliniquement évaluable (CE)	36/40 (90,0 %)	9/12 (75,0 %)	15,0 %

Les résultats microbiologiques à la visite TOC des bras de traitement daptomycine et TDR pour les infections à SARM et SASM sont présentés dans le tableau ci-dessous (population mMITT).

Pathogène	Succès microbiologique dans les BSA pédiatriques n/N (%)	
	daptomycine	Comparateur
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	43/44 (97,7 %)	19/19 (100,0 %)
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	6/7 (85,7 %)	3/3 (100,0 %)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la daptomycine est globalement linéaire et indépendante du temps pour des doses de 4 à 12 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique quotidienne pendant une durée allant jusqu'à 14 jours chez des volontaires sains adultes. Les concentrations d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne.

La daptomycine, administrée en injection intraveineuse de 2 minutes, a également montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour l'intervalle de doses thérapeutiques approuvées de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et C_{max}) a été montrée chez les sujets adultes sains après l'administration de daptomycine en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou en injection intraveineuse de 2 minutes.

Les études animales ont montré que la daptomycine n'était pas absorbée dans des proportions significatives après administration orale.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez les volontaires sains adultes était approximativement de 0,1 l/kg et était indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Chez les volontaires sains adultes et les patients adultes traités par la daptomycine, la liaison aux protéines était en moyenne de 90 % environ, y compris chez les sujets présentant une insuffisance rénale.

Biotransformation

Au cours d'études *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Les études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains ont montré que la daptomycine n'inhibe pas ou n'induit pas l'activité des isoformes suivants du cytochrome CYP P450 humain : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise le métabolisme de médicaments métabolisés par les cytochromes CYP450.

Après une perfusion de daptomycine marquée au carbone 14 chez les volontaires sains adultes, la radioactivité plasmatique était comparable à la concentration déterminée par le test microbiologique. Des métabolites inactifs ont été retrouvés dans les urines, comme l'a montré la différence entre les concentrations radioactives totales et les concentrations microbiologiquement actives. Au cours d'une autre étude, aucun métabolite n'a été observé dans le plasma, et des quantités faibles de 3 métabolites oxydés et d'un composé non identifié ont été retrouvées dans les urines. Le site du métabolisme n'a pas été identifié.

Élimination

La daptomycine est éliminée essentiellement par les reins. L'administration concomitante de probénécide et de daptomycine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'Homme, suggérant que la sécrétion tubulaire active de daptomycine est minimale voire inexistante.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la daptomycine est approximativement de 7 à 9 ml/h/kg et sa clairance rénale est de 4 à 7 ml/h/kg.

Une étude d'équilibre de masse utilisant le radiomarquage a montré que 78 % de la dose administrée étaient retrouvés dans les urines sur la base de la radioactivité totale, tandis que la quantité de daptomycine inchangée retrouvée dans les urines s'élevait à environ 50 % de la dose. Environ 5 % de la substance radiomarquée administrée étaient excrétés dans les fèces.

Populations particulières

Personnes âgées

Après administration intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg de Cubicin, la clairance totale moyenne de la daptomycine était d'environ 35 % plus faible et la moyenne de l'ASC_{0-∞} d'environ 58 % plus élevée chez les personnes âgées (≥ 75 ans) en comparaison aux valeurs observées chez des volontaires sains jeunes (âgés de 18 à 30 ans). Aucune différence de la C_{max} n'a été observée. Les différences retrouvées s'expliquent vraisemblablement par la diminution normale de la fonction rénale communément retrouvée dans la population gériatrique.

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement. Toutefois, la fonction rénale doit être évaluée et la dose devrait être réduite en cas d'insuffisance rénale sévère.

Enfants et adolescents (1 à 17 ans)

La pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants a été évaluée dans 3 études pharmacocinétiques à dose unique. Après une dose unique de 4 mg/kg de Cubicin, la clairance totale normalisée par le poids et la demi-vie d'élimination de la daptomycine chez les adolescents (12 à 17 ans) présentant une infection à Gram-positif étaient similaires à celle des adultes. Après une dose unique de 4 mg/kg de Cubicin, la clairance totale de la daptomycine chez les enfants âgés de 7 à 11 ans présentant une infection à Gram-positif était plus élevée que chez les adolescents, alors que la demi-vie d'élimination était plus courte. Après une dose unique de 4, 8 ou 10 mg/kg de Cubicin, la clairance totale et la demi-vie d'élimination de la daptomycine chez les enfants âgés de 2 à 6 ans étaient similaires aux différentes doses ; la clairance totale était plus élevée et la demi-vie d'élimination était plus courte que chez les adolescents. Après une dose unique de 6 mg/kg de Cubicin, la clairance et la demi-vie d'élimination de la daptomycine chez les enfants âgés de 13 à 24 mois étaient similaires à celles des enfants âgés de 2 à 6 ans ayant reçu une dose unique de 4 à 10 mg/kg. Les résultats de ces études montrent que les expositions (ASC) chez les enfants à toutes les doses sont généralement inférieures à celles des adultes à des doses comparables.

Enfants présentant une IcPTM

Une étude de Phase 4 (DAP-PEDS-07-03) a été menée pour évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants (âgés de 1 à 17 ans inclus) présentant une IcPTM à Gram positif. Des données de pharmacocinétique de la daptomycine chez les patients de cette étude sont résumées dans le tableau 2.

Après l'administration de doses répétées, l'exposition à la daptomycine était similaire dans les différents groupes d'âge après l'adaptation de la dose en fonction du poids et de l'âge. Les expositions plasmatiques atteintes avec ces doses correspondaient à celles obtenues chez l'adulte (après 4 mg/kg une fois par jour chez les adultes) dans l'étude IcPTM.

Tableau 2 Moyenne (écart-type) de la pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants présentant une IcPTM (âgés de 1 à 17 ans) dans l'étude DAP-PEDS-07-03

Groupe d'âges	12-17 ans (N = 6)	7-11 ans (N = 2) ^a	2-6 ans (N = 7)	1 à <2 ans (N = 30) ^b
Dose	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Durée de la perfusion	30 minutes	30 minutes	60 minutes	60 minutes
ASC0-24h (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} apparent (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Cl/poids (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Valeurs des paramètres pharmacocinétiques estimées par analyse non compartimentale

^a Valeurs individuelles rapportées, seuls deux patients de ce groupe d'âges ayant fourni des échantillons pharmacocinétiques permettant l'analyse pharmacocinétique; l'ASC, le t_{1/2} apparent et la Cl/poids n'ont pu être déterminés que pour un seul des deux patients

^b Analyses pharmacocinétiques réalisées sur le profil pharmacocinétique combiné avec des concentrations moyennes des sujets évalués à chaque temps

Enfants présentant une BSA

Une étude de Phase 4 (DAP-PEDBAC-11-02) a été menée pour évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants (âgés de 1 à 17 ans inclus) présentant une BSA. Des données de pharmacocinétique de la daptomycine chez les patients de cette étude sont résumées dans le tableau 3.

Après l'administration de doses répétées, l'exposition à la daptomycine était similaire dans les différents groupes d'âge après l'adaptation de la dose en fonction du poids et de l'âge. Les expositions plasmatiques atteintes avec ces doses correspondaient à celles obtenues chez l'adulte (après 6 mg/kg une fois par jour chez les adultes) dans l'étude BSA.

Tableau 3 Moyenne (écart-type) de la pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants présentant une BSA (âgés de 1 à 17 ans) dans l'Etude DAP-PEDBAC-11-02

Groupe d'âges	12-17 ans (N = 13)	7-11 ans (N = 19)	1 à 6 ans (N = 19)*
Dose	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Durée de la perfusion	30 minutes	30 minutes	60 minutes
ASC0-24h (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} apparent (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
Cl/poids (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Valeurs des paramètres pharmacocinétiques estimées à l'aide d'une approche modélisée avec des échantillons pharmacocinétiques provenant de patients de l'étude, et collectés de manière sporadique

*Moyenne (Ecart Type) calculée pour les patients âgés de 2 à 6 ans, aucun patient âgé de 1 à < 2 ans n'ayant été recruté pour l'étude. Une simulation basée sur un modèle pharmacocinétique de population a démontré que l'ASC (aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre) de la daptomycine chez les enfants âgés de 1 à < 2 ans et recevant 12 mg / kg une fois par jour serait comparable à celle des patients adultes recevant 6 mg / kg une fois par jour.

Obésité

Par rapport aux sujets non-obèses, l'exposition systémique à la daptomycine mesurée par l'ASC était d'environ 28 % plus élevée chez les sujets modérément obèses (Indice de Masse Corporelle de 25-40 kg/m²) et de 42 % supérieure chez les sujets extrêmement obèses (Indice de Masse Corporelle de > 40 kg/m²). Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sur la base de l'obésité seulement.

Sexe

Aucune différence liée au sexe cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de la daptomycine.

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la daptomycine n'a été observée chez les sujets Noirs ou Japonais par rapport aux sujets Caucasiens.

Insuffisance rénale

Après administration intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de 4 mg/kg ou de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets adultes présentant différents degrés d'insuffisance rénale, la clairance totale de la daptomycine (CL) diminuait et l'exposition systémique (ASC) augmentait alors que la fonction rénale (clairance de la créatinine) diminuait.

Basés sur ces données de pharmacocinétique et de modélisation, l'ASC de la daptomycine durant le premier jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients adultes sous HD ou DPCA était 2 fois plus élevée que celle observée chez les patients adultes ayant une fonction rénale normale recevant la même dose. Au deuxième jour après administration d'une dose de 6 mg/kg à des patients adultes sous HD et DPCA, l'ASC de la daptomycine était d'environ 1,3 fois plus élevée que celle observée après une deuxième dose de 6 mg/kg chez les patients adultes ayant une fonction rénale normale. Sur cette base, il est recommandé que les patients adultes sous HD ou DPCA reçoivent de la daptomycine une fois toutes les 48 h à la dose recommandée en fonction du type d'infection traitée (voir rubrique 4.2).

Le schéma posologique de Cubicin chez les enfants présentant une insuffisance rénale n'a pas été établi.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la daptomycine n'est pas modifiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B de la classification de l'insuffisance hépatique) comparée à celle des volontaires sains présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids après administration d'une dose unique de 4 mg/kg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration de la daptomycine chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de la daptomycine n'a pas été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de daptomycine a été associée à des modifications dégénératives/régénératives minimales à légères des muscles squelettiques chez le rat et le chien. Les modifications microscopiques du muscle squelettique étaient minimales (approximativement 0,05 % de myofibrilles atteintes) et s'accompagnaient d'élévations des CPK aux doses plus élevées. Aucune fibrose ni rhabdomyolyse n'a été observée. Selon la durée de l'étude, tous les effets musculaires, y compris les modifications microscopiques, étaient complètement réversibles en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Aucune modification fonctionnelle ou pathologique n'a été observée sur les muscles lisses ou cardiaques.

Concernant la myopathie, la dose minimale avec effet observé (DMEO) chez les rats et les chiens correspond à des niveaux d'exposition de 0,8 à 2,3 fois supérieurs aux concentrations thérapeutiques chez l'Homme atteintes à la dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) chez les patients ayant une fonction rénale normale. Etant donné que la pharmacocinétique est comparable (voir rubrique 5.2), les marges de sécurité sont très similaires pour les 2 modes d'administration.

Une étude chez les chiens a montré que la myopathie squelettique était réduite par une administration journalière unique en comparaison à une posologie fractionnée comportant une même dose journalière totale, suggérant que les effets myopathiques chez les animaux étaient essentiellement liés à l'intervalle entre les doses.

Des effets sur les nerfs périphériques ont été observés à des doses plus élevées que celles associées aux effets sur les muscles squelettiques chez les rats et les chiens adultes, et étaient principalement liés à la C_{\max} plasmatique. Les modifications touchant les nerfs périphériques se caractérisaient par une dégénération axonale minimale à légère et s'accompagnaient fréquemment de modifications

fonctionnelles. Les effets microscopiques et fonctionnels étaient tous les deux complètement réversibles dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les marges de sécurité pour les effets sur les nerfs périphériques chez les rats et les chiens sont respectivement 8 et 6 fois supérieures, d'après la comparaison des valeurs de C_{max} à la dose sans effet observé (DSEO), avec la C_{max} atteinte pour une dose unique de 6 mg/kg par jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Les données des études *in vitro* et de quelques études *in vivo* mises en place dans le but d'étudier le mécanisme de myotoxicité de la daptomycine ont montré que la membrane plasmique des cellules musculaires squelettiques différenciées spontanément contractiles était la cible de la toxicité. La cible directe spécifique au niveau de la surface cellulaire n'a pas été identifiée. Une altération/perte mitochondriale avait également été observée ; cependant le rôle et la portée de ces données sur la pathologie elle-même ne sont pas connus. Ces données n'étaient pas associées à un effet sur la contraction musculaire.

Contrairement aux chiens adultes, les jeunes chiens se sont révélés plus sensibles aux lésions des nerfs périphériques qu'à la myopathie squelettique. Les jeunes chiens ont développé des lésions des nerfs périphériques et spinaux à des doses inférieures à celles associées à des effets toxiques sur les muscles squelettiques.

Chez des chiots nouveau-nés, la daptomycine à des doses ≥ 50 mg/kg/jour a induit des signes cliniques importants de contractions musculaires, de rigidité musculaire des membres, et des difficultés d'utilisation des membres, ayant entraîné une diminution du poids corporel et une dégradation de l'état général ce qui a nécessité l'interruption précoce du traitement dans ces groupes de dose. A des doses plus faibles (25 mg/kg/jour), des signes cliniques légers et réversibles de contractions musculaires et un cas de rigidité musculaire ont été observés sans aucun effet sur le poids corporel. Il n'y a pas eu de corrélation histopathologique au niveau du tissu du système nerveux central et périphérique, ou au niveau du muscle squelettique, quelque soit la dose. Le mécanisme et la pertinence clinique de ces signes cliniques indésirables restent par conséquent inconnus.

Les tests de toxicité sur la reproduction n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Toutefois, la daptomycine traverse le placenta chez la rate gravide (voir rubrique 5.2). L'excrétion de la daptomycine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal allaitant.

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été menée chez les rongeurs. La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène, ni clastogène dans une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vivo* et *in vitro*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Cubicin n'est pas compatible, physiquement et chimiquement, avec les solutions contenant du glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution : la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C et jusqu'à 48 heures entre 2 °C et 8 °C. La stabilité chimique et physique de la solution diluée dans la poche de perfusion établie est de 12 heures à 25 °C ou de 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Pour la perfusion intraveineuse de 30 minutes, le temps de conservation total (solution reconstituée dans le flacon et solution diluée dans la poche de perfusion ; voir rubrique 6.6) à 25 °C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 24 heures entre 2 °C et 8 °C).

Pour l'injection intraveineuse de 2 minutes, le temps de conservation de la solution reconstituée dans le flacon (voir rubrique 6.6) à 25 °C ne doit pas dépasser 12 heures (ou 48 heures entre 2 °C et 8 °C).

Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Aucun conservateur ou agent bactériostatique n'est présent dans ce produit. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cubicin 350 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Flacons de 10 ml en verre transparent de type I à usage unique avec bouchons en caoutchouc de type I et obturateurs en aluminium avec capsules flip off en plastique jaunes.

Cubicin 500 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Flacons de 10 ml en verre transparent de type I à usage unique avec bouchons en caoutchouc de type I et obturateurs en aluminium avec capsules flip off en plastique bleues.

Disponible en boîtes contenant 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chez les adultes, la daptomycine peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion d'une durée de 30 minutes ou en injection d'une durée de 2 minutes. La daptomycine ne doit pas être administrée en injection d'une durée de 2 minutes chez les enfants. Les enfants âgés de 7 à 17 ans doivent recevoir la daptomycine en perfusion d'une durée de 30 minutes. Chez les enfants âgés de moins de 7 ans recevant une dose de 9 à 12 mg/kg, la daptomycine doit être administrée pendant 60 minutes (voir rubriques 4.2 et 5.2). La préparation de la solution pour perfusion nécessite une étape supplémentaire de dilution comme décrit ci-dessous.

Administration de Cubicin en perfusion intraveineuse de 30 ou 60 minutes

La concentration de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg poudre pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La concentration de 50 mg/ml de Cubicin 500 mg poudre pour perfusion est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques petites bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Cubicin 350 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Pour préparer Cubicin pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution ou de la dilution de Cubicin lyophilisé.

Pour la reconstitution :

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.
3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer visuellement de l'absence de particules avant utilisation. La solution reconstituée de Cubicin est de couleur jaune pâle à marron pâle.
5. Diluer ensuite la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (volume habituel 50 ml).

Pour la dilution :

1. Prélever lentement la quantité appropriée de liquide reconstitué (50 mg de daptomycine/ml) du flacon à l'aide d'une nouvelle aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre en retournant le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever la solution nécessaire du flacon retourné.
2. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
3. Transférer la dose reconstituée nécessaire dans 50 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
4. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

Cubicin 500 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Pour préparer Cubicin pour perfusion intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution ou de la dilution de Cubicin lyophilisé.

Pour la reconstitution :

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis

- laisser reposer pendant 10 minutes.
3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
 4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer visuellement de l'absence de particules avant utilisation. La solution reconstituée de Cubicin est de couleur jaune pâle à marron pâle.
 5. Diluer ensuite la solution reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (volume habituel 50 ml).

Pour la dilution :

1. Prélever lentement la quantité appropriée de liquide reconstitué (50 mg de daptomycine/ml) du flacon à l'aide d'une nouvelle aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre en retournant le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever la solution nécessaire du flacon retourné.
2. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
3. Transférer la dose reconstituée nécessaire dans 50 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
4. Perfuser ensuite par voie intraveineuse la solution reconstituée et diluée pendant 30 ou 60 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

La compatibilité des substances suivantes ajoutées à des solutions pour perfusion contenant Cubicin a été mise en évidence : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine et lidocaïne.

Administration de Cubicin en injection intraveineuse de 2 minutes (chez les patients adultes uniquement)

L'eau pour préparations injectables ne doit pas être utilisée pour la reconstitution de Cubicin pour injection intraveineuse. Cubicin doit être exclusivement reconstitué avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La concentration de 50 mg/ml de Cubicin 350 mg poudre pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 7 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La concentration de 50 mg/ml de Cubicin pour injection est obtenue en reconstituant le produit lyophilisé avec 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Le produit lyophilisé se dissout approximativement en 15 minutes. Le produit complètement reconstitué doit être limpide et peut présenter quelques petites bulles ou de la mousse sur les parois du flacon.

Cubicin 350 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Pour préparer Cubicin pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes : Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de Cubicin lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 7 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.

3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer visuellement de l'absence de particules avant utilisation. La solution reconstituée de Cubicin est de couleur jaune pâle à marron pâle.
5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/ml) du flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.
6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.
7. Remplacer l'aiguille par une nouvelle aiguille pour l'injection intraveineuse.
8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
9. Injecter ensuite la solution reconstituée lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

Cubicin 500 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Pour préparer Cubicin pour injection intraveineuse, veuillez suivre les instructions suivantes :

Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique tout au long de la reconstitution de Cubicin lyophilisé.

1. Retirer la capsule flip off en polypropylène de manière à accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le dessus du bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou d'une autre solution antiseptique et laisser sécher. Après avoir désinfecté, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc ni le laisser entrer en contact avec toute autre surface. Prélever 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans une seringue à l'aide d'une aiguille de transfert stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre, ou d'un dispositif sans aiguille, puis injecter lentement à travers le centre du bouchon en caoutchouc dans le flacon en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
2. Faire tourner le flacon doucement pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée puis laisser reposer pendant 10 minutes.
3. Enfin, faire tourner/tourbillonner le flacon doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide. Eviter de secouer/d'agiter vigoureusement pour prévenir la formation de mousse.
4. Examiner la solution reconstituée avec attention pour vérifier que le produit est en solution et s'assurer visuellement de l'absence de particules avant utilisation. La solution reconstituée de Cubicin est de couleur jaune pâle à marron pâle.
5. Prélever lentement le produit reconstitué (50 mg daptomycine/ml) du flacon à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 21 G ou d'un plus petit diamètre.
6. Retourner le flacon pour entraîner la solution vers le bouchon. En utilisant une nouvelle seringue, insérer l'aiguille dans le flacon retourné. Conserver le flacon en position retournée, positionner le bout de l'aiguille tout au fond de la solution dans le flacon pour prélever la solution dans la seringue. Avant d'enlever l'aiguille du flacon, tirer le piston jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour prélever l'intégralité de la solution du flacon retourné.
7. Remplacer l'aiguille par une nouvelle aiguille pour l'injection intraveineuse.
8. Chasser l'air, les grosses bulles, et tout excès de solution pour obtenir la dose nécessaire.
9. Injecter ensuite la solution reconstituée lentement par voie intraveineuse pendant 2 minutes comme décrit en rubrique 4.2.

Les flacons de Cubicin sont exclusivement à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cubicin 350 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
EU/1/05/328/001
EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion
EU/1/05/328/002
EU/1/05/328/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 Janvier 2006
Date de dernier renouvellement : 29 novembre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>