

Cubicin[®]

daptomicina

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Pó para solução para injeção ou infusão – via intravenosa.

Cubicin[®] 500 mg – embalagens contendo 1 ou 5 frasco-ampola.

USO ADULTO**Composição:**

Cada frasco-ampola contém 500 mg de daptomicina.

Excipientes: hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Como este medicamento funciona?**

A substância ativa de Cubicin[®] é a daptomicina. Cubicin[®] é um pó para solução para injeção ou infusão.

A daptomicina é um produto natural lipopeptídico cíclico. É um antibacteriano que pode parar o crescimento de certos tipos de bactérias chamadas Gram-positivas.

A daptomicina liga-se às membranas celulares de bactérias Gram-positivas, causando despolarização (que resulta em múltiplas falhas nas sínteses de DNA, RNA e proteína) e, finalmente, a morte da célula bacteriana. A daptomicina não é capaz de penetrar na membrana externa de organismos Gram-negativos e, portanto, somente é ativa contra bactérias Gram-positivas.

Por que este medicamento foi indicado?

Cubicin[®] é utilizado em adultos para o tratamento de infecções complicadas de pele e de tecidos localizados abaixo da pele. É também utilizado em adultos para o tratamento de infecções sanguíneas ou do tecido que reveste a parte interna do coração (incluindo válvulas cardíacas) – que são causadas pela bactéria *Staphylococcus aureus*.

Este medicamento não é utilizado para o tratamento de pneumonia (uma infecção ou inflamação no tecido pulmonar).

Quando não devo usar este medicamento?

CONTRAINDICAÇÕES

Cubicin[®] não deve ser utilizado se você for alérgico (hipersensível) à daptomicina. Se isso se aplicar a você, informe seu médico ou enfermeiro.

Se você acha que é alérgico ou tem certeza, solicite recomendações a seu médico ou enfermeiro.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Se você tem ou teve problemas de rim, seu médico deverá alterar a dose de Cubicin[®].
- Se você estiver com diarreia.

Se qualquer uma das condições acima se aplicar a você, informe seu médico ou enfermeiro antes da aplicação de Cubicin[®].

Informe imediatamente seu médico se desenvolver qualquer um dos sintomas abaixo:

- Reações alérgicas agudas graves foram observadas em pacientes tratados com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin[®]. Avise imediatamente o médico ou enfermeiro se você apresentar sintomas sugestivos de reações alérgicas, como respiração ofegante ou dificuldade de respirar, inchaço da face, pescoço ou garganta, erupções cutâneas, urticária e febre (vide “*Quais os males que este medicamento pode causar?*”).
- Musculatura sensível ou dolorida ou fraqueza muscular. Caso isso ocorra, seu médico deverá garantir que você realize um exame de sangue e decidirá se você deve ou não continuar o tratamento com Cubicin[®].
- Caso observe qualquer formigamento anormal ou entorpecimento das mãos ou pés, perda da sensibilidade ou dificuldade com movimentos, informe seu médico, o qual decidirá se você deve ou não continuar o tratamento.
- Diarreia, especialmente se você observar sangue.
- Febre ou piora da febre, tosse ou dificuldade para respirar. Estes podem ser sinais de uma doença pulmonar rara, mas grave, chamada pneumonia eosinofílica. Se você apresentar esses sintomas, informe ao seu médico. Seu médico irá verificar a condição dos pulmões e vai decidir se você deve ou não continuar o tratamento com Cubicin[®].

Seu médico realizará testes de sangue para monitorar o estado dos seus músculos antes do início do tratamento e frequentemente durante o curso do tratamento com Cubicin[®].

Se você tiver problemas renais, seu médico irá monitorar sua função renal e o estado dos seus músculos mais frequentemente durante o tratamento com Cubicin[®].

Se você fizer um teste de coagulação sanguínea, informe seu médico que você está sendo tratado com Cubicin[®], pois o mesmo pode interferir no resultado do teste.

Cubicin[®] não é usado para o tratamento de pneumonia (uma infecção ou inflamação nos tecidos

pulmonares).

TOMANDO OUTROS MEDICAMENTOS

Informe o seu médico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento, mesmo aqueles sem prescrição médica.

É particularmente importante que você mencione o seguinte:

- Estatinas, agentes hipolipemiantes utilizados para abaixar o colesterol. É possível que os riscos de efeitos adversos que afetam os músculos e os valores sanguíneos de um teste de CPK (creatina fosfoquinase) sejam maiores quando estatinas (que podem afetar os músculos) são utilizadas durante o tratamento com Cubicin[®]. Seu médico pode decidir não administrar Cubicin[®] ou interromper o tratamento com as estatinas por um tempo.
- Tobramicina, um agente antibacteriano utilizado no tratamento de diversos tipos de infecções bacterianas.
- Varfarina, um agente que inibe a coagulação do sangue.

USO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

O uso de Cubicin[®] para tratar infecções em crianças abaixo de 18 anos não foi estudado e, portanto, não é recomendado.

USO EM PACIENTES IDOSOS

Se você tiver mais de 65 anos de idade, você receberá a mesma dose que os outros adultos, desde que seus rins estejam funcionando bem.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Cubicin[®] enquadra-se na categoria B de risco na gravidez.

Geralmente, este medicamento não é administrado em mulheres grávidas. Informe seu médico se está ou pensa que está grávida, ou se pretende engravidar.

Você não deve amamentar durante o tratamento com Cubicin[®]. Antes de receber Cubicin[®], informe seu médico ou enfermeiro se estiver amamentando.

DIRIGINDO E/OU OPERANDO MÁQUINAS

Cubicin[®] não afeta a sua habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento é contraindicado para crianças abaixo de 18 anos de idade.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento?

ASPECTO FÍSICO

Pó liofilizado de coloração amarelo claro a marrom claro.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Sabor e odor característicos.

COMO USAR

Cubicin[®] é administrado geralmente por um médico ou enfermeiro.

A dose é administrada diretamente em sua corrente sanguínea (na veia) por uma injeção com duração de aproximadamente 2 minutos ou por uma infusão com duração de cerca de 30 minutos. O tratamento geralmente dura de 1 a 2 semanas para infecções de pele e de 2 a 6 semanas para infecções de sangue e do coração. Seu médico decidirá por quanto tempo você deverá ser tratado.

Se seus rins não estiverem funcionando bem, você deve receber Cubicin[®] menos frequentemente, por exemplo, uma vez a cada dois dias. Se você estiver fazendo diálise, e sua próxima dose de Cubicin[®] for no dia da diálise, provavelmente Cubicin[®] será administrado após a sessão de diálise.

DOSAGEM

A dose dependerá do seu peso e do tipo de infecção que está sendo tratada. A dose usual para adultos para infecções de pele é de 4 mg, uma vez por dia para cada quilograma (kg) de peso corpóreo; para infecções de sangue e do coração, a dose é de 6 mg, uma vez por dia para cada kg de peso corpóreo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Como outros medicamentos, pacientes tratados com Cubicin[®] podem apresentar alguns efeitos adversos, embora nem todas as pessoas os tenham.

Algumas reações adversas podem ser sérias

Reações de hipersensibilidade [reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e eosinofilia pulmonar] e uma grave doença pulmonar chamada pneumonia eosinofílica foram relatadas em pacientes recebendo Cubicin[®]. Essas condições necessitam de cuidados médicos imediatos. Informe imediatamente seu médico ou enfermeiro, se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas, após receber Cubicin[®]:

- Dor ou aperto no peito;
- Respiração ofegante;
- Dificuldade de respirar;
- Tosse ou piora da tosse;
- Febre ou piora da febre;
- Vermelhidão;
- Erupções cutâneas e urticária;
- Inchaço da face, pescoço e garganta;
- Desmaio.

Informe imediatamente seu médico se você apresentar dor muscular, sensibilidade ou fraqueza inexplicáveis. Problemas musculares podem ser graves; destruição do músculo (rabdomiólise) pode resultar em lesões nos rins.

Algumas reações adversas são comuns

Estas reações adversas podem afetar entre 1 e 10 em cada 100 pacientes.

- Infecções fúngicas;
- Infecções do trato urinário;
- Diminuição do número de células vermelhas do sangue (anemia);
- Ansiedade;
- Dificuldade para dormir (insônia);
- Tontura;
- Dor de cabeça;
- Pressão sanguínea alta ou baixa;
- Dor abdominal;

- Constipação;
- Diarreia;
- Náusea;
- Vômito;
- Flatulência;
- Distensão ou inchaço abdominal;
- Erupção cutânea ou coceira;
- Dor nos braços ou pernas;
- Dor, coceira ou vermelhidão no local da infusão;
- Febre;
- Fraqueza.

Algumas reações adversas são incomuns

Estas reações adversas podem afetar entre 1 e 10 em cada 1.000 pacientes.

- Distúrbios sanguíneos, p. ex.: aumento do número de pequenas partículas do sangue chamadas plaquetas (trombocitose); aumento do nível de certos tipos de células sanguíneas brancas (eosinofilia);
- Diminuição do apetite;
- Formigamento ou falta de sensibilidade nas mãos e pés (parestesia);
- Distúrbio do paladar;
- Tremores;
- Sensação de tontura (vertigem);
- Batimento cardíaco irregular;
- Rubor;
- Indigestão (dispepsia);
- Coceira (urticária);
- Dor nas articulações;
- Dor nos músculos;
- Fraqueza muscular;
- Distúrbios na função renal, incluindo falência renal;
- Inflamação e irritação da vagina (vaginite);
- Arrepios;
- Cansaço (fadiga).

Algumas reações adversas são raras

Estas reações adversas podem afetar entre 1 e 10 em cada 10.000 pacientes.

- Amarelamento da pele e olhos (icterícia).

Dormência, formigamento e/ou sensações de queimação nos braços e/ou pernas (neuropatia periférica), erupção cutânea (exantema bolhoso) e tosse também foram observados.

Se qualquer uma das reações adversas mencionadas afetarem você gravemente, avise seu médico ou enfermeiro.

Testes laboratoriais

Durante a realização de exames de sangue, seu médico poderá notar um aumento dos níveis de enzimas hepáticas (ALT, AST e fosfatase alcalina), creatina fosfoquinase (CPK), açúcar no sangue, creatinina sérica, mioglobina, ou lactato desidrogenase (LDH), tempo de coagulação sanguínea prolongado, ou desequilíbrio salino.

Se você observar outra reação adversa que não esteja mencionada nesta bula, por favor informe seu médico ou enfermeiro.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Em caso de superdose, é recomendado suporte médico.

A daptomicina é lentamente removida do corpo por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANÇE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

FARMACODINÂMICA

Grupo farmacoterapêutico: antibacteriano de uso sistêmico, outros antibacterianos, código ATC J01XX09.

A daptomicina pertence à classe de antibacterianos conhecida como lipopeptídeos cíclicos. A daptomicina é um produto natural que tem utilidade clínica no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas aeróbias. O espectro de atividade *in vitro* da daptomicina abrange a maioria das bactérias Gram-positivas patogênicas clinicamente relevantes. A daptomicina apresenta potência contra bactérias Gram-positivas que são resistentes a outros antibacterianos, incluindo isolados resistentes à metilicina, vancomicina e linezolida.

- Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da daptomicina é distinto daqueles apresentados por outros antibacterianos.

A daptomicina liga-se às membranas das bactérias e causa uma rápida despolarização do potencial de membrana. Essa perda do potencial de membrana causa inibição das sínteses de DNA, RNA e de proteína, que resulta na morte bacteriana.

- Mecanismo de resistência

Os mecanismos de resistência à daptomicina não são completamente conhecidos. Não há elementos transferíveis conhecidos que conferem resistência à daptomicina.

Não há resistência cruzada, devido aos mecanismos de resistência que são específicos para outras classes de antibacterianos.

Aparecimento de diminuição de susceptibilidade foi observado em ambos os isolados de *S. aureus* e de enterococos após terapia com Cubicin®.

- Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica

A daptomicina exibe uma rápida atividade bactericida dependente da concentração contra organismos Gram-positivos sensíveis *in vitro* e *in vivo* em animais modelos.

- Interações com outros antibacterianos

Estudos *in vitro* tem investigado as interações da daptomicina com outros antibióticos. Antagonismo, como determinado pelos estudos de curva de eliminação bacteriana, não foi observado. Interações sinérgicas *in vitro* de daptomicina com aminoglicosídeos, antibióticos β -lactâmicos e rifampicina tem se mostrado contra alguns isolados de estafilococos (incluindo alguns isolados resistentes à metilicina) e enterococos (incluindo alguns isolados resistentes à vancomicina).

FARMACOCINÉTICA

- Características gerais

A farmacocinética da daptomicina geralmente é linear (proporcional à dose) e independente do tempo, em doses de Cubicin® de 4 a 12 mg/kg administradas por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, como doses únicas diariamente por até 14 dias. Concentrações de estado de equilíbrio são atingidas com a dose do terceiro dia.

- Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio da daptomicina em voluntários adultos saudáveis foi de aproximadamente 0,1 L/kg e foi independente da dose. Estudos de distribuição tecidual em ratos mostraram que a daptomicina parece penetrar minimamente a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, após doses únicas ou múltiplas.

A daptomicina se liga reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (média do intervalo de ligação de 90 a 93%) de maneira independente da concentração em voluntários saudáveis, e a ligação às proteínas plasmáticas tende a ser menor (média do intervalo de ligação de 84 a 88%) em indivíduos com insuficiência renal significativa (CL < 30 mL/min ou em diálise).

A ligação da daptomicina às proteínas em voluntários com alterações hepáticas de leve a moderada (*Child-Pugh* Classe B) foi semelhante à dos voluntários adultos saudáveis.

- Biotransformação

Em estudos *in vitro*, a daptomicina não foi metabolizada pelos microsossomos hepáticos humanos. Estudos *in vitro* com hepatócitos humanos indicaram que a daptomicina não inibe ou induz as atividades das respectivas isoformas humanas do citocromo P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. É improvável que a daptomicina inibirá ou induzirá o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo sistema P450.

Após infusões de ¹⁴C-daptomicina em adultos saudáveis, a radioatividade plasmática foi semelhante à concentração determinada pelo ensaio microbiológico. Metabólitos inativos foram detectados na urina, como determinado pela diferença na concentração radioativa total e concentrações microbiologicamente ativas. Em um estudo separado, não foram observados metabólitos no plasma, e pequenas quantidades de três metabólitos oxidativos e um composto não identificado foi detectado na urina. O local do metabolismo não foi identificado.

- Eliminação

A daptomicina é principalmente excretada pelos rins. Há uma secreção tubular ativa mínima ou nula de daptomicina.

O *clearance* plasmático da daptomicina é de aproximadamente 7 a 9 mL/h/kg e seu *clearance* renal é de 4 a 7 mL/h/kg.

Em um estudo de equilíbrio de massa utilizando-se daptomicina radiomarcada, 78% da dose administrada foi recuperada na urina, tendo como base o total de radioatividade, enquanto a

recuperação urinária de daptomicina inalterada foi de aproximadamente 52% da dose. Em torno de 6% da dose administrada foi excretada nas fezes, tendo como base o total de radioatividade.

- Populações especiais

Idosos

A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 12 voluntários idosos saudáveis (≥ 75 anos de idade) e em 11 controles jovens saudáveis (18 a 30 anos de idade).

Após a administração de uma dose única de Cubicin[®] de 4 mg/kg por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, a média total de depuração de daptomicina foi aproximadamente 35% menor e a média da AUC foi aproximadamente 58% maior em voluntários idosos quando comparados com aqueles voluntários jovens saudáveis. Não houve diferenças na $C_{m\acute{a}x}$.

Crianças e adolescentes (< 18 anos de idade)

A farmacocinética da daptomicina após uma dose única de Cubicin[®] de 4 mg/kg foi avaliada em três grupos de pacientes pediátricos com infecções por Gram-positivos. O perfil farmacocinético em adolescentes de 12 a 17 anos de idade foi semelhante ao dos adultos saudáveis, embora a exposição tenha sido menor. Em dois grupos mais jovens (7 a 11 anos e 2 a 6 anos), a depuração total foi maior em comparação com a de adolescentes, resultando em menor exposição (AUC e $C_{m\acute{a}x}$) e meia-vida de eliminação. A eficácia não foi avaliada neste estudo.

Obesidade

A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 6 voluntários moderadamente obesos (Índice de Massa Corpórea – IMC 25 a 39,9 kg/m²) e 6 voluntários extremamente obesos (IMC ≥ 40 kg/m²). A AUC foi aproximadamente 30% maior nos voluntários moderadamente obesos e 31% maior nos voluntários extremamente obesos, quando comparada com os controles não-obesos.

Sexo

Diferenças clinicamente significativas relacionadas ao sexo não foram observadas na farmacocinética da daptomicina.

Insuficiência renal

Após a administração de uma dose única de 4 mg/kg ou 6 mg/kg de Cubicin[®] por infusão intravenosa com duração de 30 minutos em indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal, o *clearance* total da daptomicina diminuiu e a exposição sistêmica (AUC) aumentou. A média da AUC em pacientes com CL < 30 mL/min e em pacientes em diálise (diálise peritoneal ambulatorial contínua e hemodiálise) medidos após a diálise foi de aproximadamente 2 e 3 vezes maior, respectivamente, do que em pacientes com função renal normal.

Insuficiência hepática

A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 10 voluntários com alterações hepáticas moderadas (*Child-Pugh* Classe B) e comparados com voluntários saudáveis (N = 9) classificados por gênero, idade e peso. A farmacocinética da daptomicina não foi alterada em indivíduos com

alterações hepáticas leves a moderadas. A farmacocinética da daptomicina em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* Classe C) não foi avaliada.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

Em ratos e cães, a administração de daptomicina foi associada com efeitos no músculo esquelético. No entanto, não houve alterações nos músculos cardíaco ou liso. Os efeitos no músculo esquelético foram caracterizados por microscópicas alterações degenerativas/regenerativas e elevações variáveis na CPK. Fibrose e rabdomiólise não foram observadas. Todos os efeitos nos músculos, incluindo as alterações microscópicas, foram completamente reversíveis dentro de 30 dias após a interrupção da administração de Cubicin®.

Em ratos adultos e cães, efeitos nos nervos periféricos (caracterizados por degeneração axonal, frequentemente acompanhada por alterações funcionais) foram observados em doses de daptomicina maiores que aquelas associadas com a miopatia esquelética. A reversão tanto dos efeitos microscópicos quanto funcionais foi essencialmente completa dentro de 6 meses após a administração.

Os órgãos-alvo dos efeitos relacionados à daptomicina em cachorros jovens de 7 semanas foram o músculo esquelético e o nervo, os mesmo órgãos-alvo dos cachorros adultos. Em cachorros jovens, os efeitos nos nervos foram observados em concentrações sanguíneas mais baixas de daptomicina, comparado aos cachorros adultos após 28 dias da dose. Em contraste aos cachorros adultos, os cachorros jovens também mostraram evidência de efeitos nos nervos da medula espinhal, assim como nos nervos periféricos, após 28 dias da dose. Após uma fase de recuperação de 28 dias, exames microscópicos revelaram uma recuperação total dos efeitos sobre o músculo esquelético e do nervo ulnar, assim como uma recuperação parcial dos efeitos sobre o nervo ciático da medula espinhal. Não foram observados efeitos sobre os nervos em cachorros jovens após 14 dias da dose.

Estudos de longa duração de carcinogenicidade em animais não foram conduzidos. A daptomicina não foi mutagênica ou clastogênica na bateria de testes de genotoxicidade *in vivo* e *in vitro*.

Estudos de reprodutividade realizados em ratos e estudos de teratogenicidade realizados em ratos e coelhos não revelaram nenhum efeito na fertilidade ou *performance* reprodutiva ou evidências de danos ao feto. Entretanto, a daptomicina pode passar através da placenta em ratas grávidas.

A excreção de daptomicina no leite de animais lactantes não foi estudada.

Resultados de eficácia

Infecções complicadas de pele e anexos (IPAc)

Pacientes adultos com IPAc clinicamente documentada (Tabela 1) participaram de dois estudos randomizados, multinacionais, multicêntricos, duplo-cego, comparando Cubicin[®] (4 mg/kg IV a cada 24 horas) com vancomicina (1g IV a cada 12 horas) ou uma penicilina semi-sintética anti-estafilococo (isto é, nafcilina, oxacilina, cloxacilina ou flucloxacilina; 4 a 12 g IV por dia). Pacientes com bacteremia diagnosticada no início do estudo foram excluídos. Pacientes com *clearance* de creatinina (CL_{cr}) entre 30 e 70 mL/min deveriam receber uma dose baixa de Cubicin[®] conforme especificado no protocolo; entretanto, a maioria dos pacientes nesta sub-população não tiveram a dose de Cubicin[®] ajustada. Pacientes poderiam alterar para uma terapia oral após 4 dias de tratamento IV se a melhora clínica fosse demonstrada.

Um estudo foi conduzido primariamente nos Estados Unidos e na África do Sul (estudo 9801), e o segundo (estudo 9901) foi conduzido apenas em locais que não os Estados Unidos. Ambos os estudos tinham desenhos similares, porém diferiam nas características dos pacientes, incluindo histórico de diabetes e doença vascular periférica. Houve um total de 534 pacientes tratados com Cubicin[®] e 558 tratados com o comparador nos dois estudos. A maioria (89,7%) dos pacientes recebeu exclusivamente medicação IV.

Os desfechos de eficácia em ambos os estudos foram as taxas de sucesso clínico na população por intenção de tratamento (ITT) e na população clinicamente avaliável (CE). No estudo 9801, as taxas de sucesso clínico na população ITT foram de 62,5% (165/264) em pacientes tratados com Cubicin[®] e 60,9% (162/266) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = -1,6% (IC 95%: -9,9; 6,7)]. Taxas de sucesso clínico na população CE foram de 76,0% (158/208) em pacientes tratados com Cubicin[®] e 76,7% (158/206) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = 0,7% (IC 95%: -7,5; 8,9)]. No estudo 9901, as taxas de sucesso clínico na população ITT foram de 80,4% (217/270) nos pacientes tratados com Cubicin[®] e 80,5% (235/292) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = 0,1% (IC 95%: -6,5; 6,7)]. As taxas de sucesso clínico na população CE foram de 89,9% (214/238) em pacientes tratados com Cubicin[®] e 90,4% (226/250) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = 0,5% (IC 95%: -4,8; 5,8)].

Por conta de diferentes critérios adotados para designação de populações ITT e da contabilização de pacientes não-avaliáveis no grupo de falha terapêutica, os resultados de eficácia de Cubicin[®] no tratamento das infecções complicadas de pele e anexos podem ser expressos segundo os valores apresentados a seguir. No estudo 9801, taxas de sucesso clínico (cura + melhora) na população ITT foram de 65,2% (167/256) em pacientes tratados com Cubicin[®] e 63,6% (166/261) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = -1,6% (IC 95%: -9,9; 6,6)]. Taxas de sucesso clínico na população CE foram de 74,9% (167/223) em pacientes tratados com Cubicin[®] e

74,8% (166/222) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = -0,1% (IC 95%: -8,2; 8,0)]. No estudo 9901, as taxas de sucesso clínico (cura + melhora) na população ITT foram de 80,7% (218/270) nos pacientes tratados com Cubicin® e 81,2% (237/292) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = 0,4% (IC 95%: -6,1; 6,9)]. As taxas de sucesso clínico na população CE foram de 88,6% (217/245) em pacientes tratados com Cubicin® e 89,7% (235/262) em pacientes tratados com fármaco comparador [diferença = 1,1% (IC 95%: -4,3; 6,5)]. As taxas de sucesso por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1. Diagnóstico primário do investigador nos estudos de IPAc (População: ITT)

Diagnóstico primário	Estudo 9801	Estudo 9901	Análise conjunta
	Cubicin® /Comparador ^a N=264/N=266	Cubicin®/Comparador ^a N=270/N=292	Cubicin®/Comparador ^a N=534/N=558
Infecção de ferida	99 (37,5%)/116 (43,6%)	102 (37,8%)/108 (37,0%)	201 (37,6%)/224 (40,1%)
Abcesso principal	55 (20,8%)/43 (16,2%)	59 (21,9%)/65 (22,3%)	114 (21,3%)/108 (19,4%)
Infecção de úlcera	71 (26,9%)/75 (28,2%)	53 (19,6%)/68 (23,3%)	124 (23,2%)/143 (25,6%)
Outra infecção ^b	39 (14,8%)/32 (12,0%)	56 (20,7%)/51 (17,5%)	95 (17,8%)/83 (14,9%)

a. Vancomicina ou penicilinas semissintéticas antiestafilococo.

b. A maioria dos casos foi categorizada subsequentemente como celulite complicada, abcesso principal ou infecções com feridas traumáticas.

Tabela 2. Taxas de sucesso clínico por patógeno infeccioso, estudos comparativos primários IPAc (População: microbiologicamente avaliável)

Patógeno	Taxa de Sucesso	
	Cubicin® n/N (%)	Comparador ^a n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina (MSSA) ^b	170/198 (85,9)	180/207 (87,0)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) ^b	21/28 (75,0)	25/36 (69,4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94,0)	80/88 (90,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85,2)	22/29 (75,9)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100)	9/11 (81,8)
<i>Enterococcus faecalis</i> (apenas os sensíveis à vancomicina)	27/37 (73,0)	40/53 (75,5)

a. Vancomicina ou penicilinas semissintéticas antiestafilococo.

b. Conforme determinado pelo laboratório central.

Bacteremia/Endocardite *S. aureus*

A eficácia de Cubicin® no tratamento de pacientes com bacteremia causada por *S. aureus* foi demonstrada em um estudo randomizado, controlado, multinacional, multicêntrico e aberto. Nesse estudo, pacientes adultos com pelo menos uma cultura de sangue positiva para *S. aureus* obtida dentro de 2 dias corridos antes da primeira dose do fármaco estudado e sem restrição de fonte foram selecionados e randomizados para Cubicin® (6 mg/kg IV a cada 24 horas) ou tratamento padrão [penicilina semissintética antiestafilococo 2 g IV a cada 4 horas (nafcilina, oxacilina, cloxacilina ou flucloxacilina) ou vancomicina 1 g IV a cada 12 horas, ambas com gentamicina inicial de 1 mg/kg IV a cada 8 horas, nos primeiros 4 dias]. Dos pacientes no grupo comparador, 93% receberam gentamicina inicial por uma mediana de 4 dias comparado com 1 paciente (< 1%) no grupo de Cubicin®. Pacientes com válvulas cardíacas protéticas, material intravascular externo que não estava planejado para ser retirado dentro de 4 dias após a primeira dose da medicação do estudo, neutropenia grave, osteomielite conhecida, infecção da corrente sanguínea polimicrobiana, *clearance* de creatinina < 30 mL/min e pneumonia foram excluídos.

Uma vez no estudo, os pacientes foram classificados pela propensão à endocardite utilizando-se os critérios de *Duke* modificados (Possível, Definida ou Não Endocardite). Ecocardiograma, incluindo ecocardiograma transesofágico (TEE), foi realizado em 5 dias após a entrada no estudo. A escolha do agente comparador foi baseada na susceptibilidade à oxacilina do isolado de *S. aureus*. A duração do tratamento do estudo foi baseada no diagnóstico clínico do investigador. O diagnóstico final e as avaliações do resultado do Teste de Cura (6 semanas após a última dose do tratamento) foram realizados por um Comitê de Sentença mascarado quanto ao tratamento, utilizando definições clínicas especificadas no protocolo e um desfecho primário de eficácia composto (sucessos clínico e microbiológico) na visita de Teste de Cura.

Um total de 246 pacientes ≥ 18 anos de idade (124 Cubicin®, 122 comparador) com bacteremia causada por *S. aureus* foram randomizados de 48 centros nos Estados Unidos e na Europa. Na população ITT, 120 pacientes receberam Cubicin® e 115 receberam o comparador (62 penicilina semissintética antiestafilococo e 53 vancomicina). Trinta e cinco pacientes tratados com penicilina semissintética antiestafilococo receberam vancomicina inicialmente por 1 a 3 dias, até que fosse confirmada a suscetibilidade dos isolados de *S. aureus*. A idade mediana dentre os 235 pacientes na população ITT era de 53 anos (intervalo: 21 a 91 anos); 30/120 (25%) no grupo Cubicin® e 37/115 (32%) no grupo comparador tinham idade ≥ 65 anos. Dos 235 pacientes ITT, havia 141 (60%) homens e 156 (66%) caucasianos nos dois grupos de tratamento. Adicionalmente, 176 (75%) indivíduos da população ITT tinham síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e 85 (36%) passaram por procedimento cirúrgico dentro de 30 dias do começo da bacteremia causada por *S. aureus*. Oitenta e oito pacientes (38%) tinham bacteremia causada por MRSA. O diagnóstico de entrada foi baseado nos critérios de *Duke* modificados e incluía 37 (16%) Definida,

144 (61%) Possível e 54 (23%) Não Endocardite. Dos 37 pacientes com diagnóstico de entrada de Endocardite Definida, todos (100%) tiveram diagnóstico final de endocardite infecciosa, e dos 144 pacientes com diagnóstico de entrada de Possível Endocardite, 15 (10%) tiveram diagnóstico final de endocardite infecciosa conforme avaliado pelo Comitê de Sentença. Dos 54 pacientes com diagnóstico de entrada de Não Endocardite, 1 (2%) teve diagnóstico final de endocardite infecciosa, conforme avaliado pelo Comitê de Sentença.

Havia 182 pacientes com bacteremia e 53 pacientes com endocardite infecciosa conforme avaliado pelo Comitê de Sentença na população ITT, incluindo 35 com endocardite do lado direito e 18 com endocardite do lado esquerdo. Os 182 pacientes com bacteremia incluíam 121 com bacteremia complicada e 61 com bacteremia não complicada causada por *S. aureus*.

Bacteremia complicada foi definida como isolado de *S. aureus* de culturas de sangue obtidas em, no mínimo, 2 dias diferentes e/ou foco metastático da infecção (envolvimento de tecido profundo) e classificação do paciente como não tendo endocardite de acordo com os critérios de *Duke* modificados. Bacteremia não complicada foi definida como isolado de *S. aureus* de cultura(s) de sangue obtida em um único dia, sem foco metastático da infecção, sem infecção do material protético e classificação do paciente como não tendo endocardite de acordo com os critérios de *Duke* modificados. A definição de endocardite do lado direito (ELD) utilizada no estudo clínico foi Definida ou Possível Endocardite de acordo com os critérios de *Duke* modificados e sem evidência ecocardiográfica de patologia predispositiva ou envolvimento ativo tanto da válvula mitral ou aórtica. ELD complicada incluiu pacientes que não eram usuários intravenosos de fármaco, tinham cultura sanguínea positiva para MRSA, creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dL ou evidência de infecção em locais extrapulmonares. Pacientes que recebiam o fármaco por via intravenosa tinham uma cultura sanguínea positiva para MSSA, creatinina sérica $< 2,5$ mg/dL e ausência de evidência de infecção em locais extrapulmonares, foram considerados como tendo ELD não complicada.

Os desfechos secundários de eficácia no estudo foram taxas de sucesso do Comitê de Avaliação na visita do Teste de Cura (6 semanas após a última dose do tratamento) nas populações ITT e Por Protocolo (PP). As taxas de sucesso do Comitê de Avaliação geral na população ITT foram 44,2% (53/120) nos pacientes tratados com Cubicin[®] e 41,7% (48/115) nos pacientes tratados com comparador [diferença = 2,4% (IC 95%: -10,2; 15,1)]. As taxas de sucesso na população PP foram 54,4% (43/79) nos pacientes tratados com Cubicin[®] e 53,3% (32/60) nos pacientes tratados com comparador [diferença = 1,1% (IC 95%: -15,6; 17,8)].

As taxas de sucesso do Comitê de Avaliação estão apresentadas na Tabela 3.

Dezoito (18/120) pacientes no braço de Cubicin[®] e 19/116 pacientes no braço comparador morreram durante o estudo. Isso inclui 3/28 pacientes tratados com Cubicin[®] e 8/26 tratados com comparador com endocardite, assim como 15/92 pacientes tratados com Cubicin[®] e 11/90

tratados com comparador com bacteremia. Entre os pacientes com infecções persistentes ou recorrentes causadas por *S. aureus*, 8/19 pacientes tratados com Cubicin® e 7/11 tratados com comparador morreram.

Em geral, não houve diferença no tempo para depurar a bacteremia causada por *S.aureus* entre Cubicin® e o comparador. O tempo mediano para depuração em pacientes com MSSA foi 4 dias e para pacientes com MRSA foi 8 dias. Falha no tratamento devido às infecções de *S.aureus* persistentes ou recorrentes foi avaliada pelo Comitê de Sentença em 19/120 (15,8%) pacientes tratados com Cubicin® (12 com MRSA e 7 com MSSA) e 11/115 (9,6%) pacientes tratados com comparador (9 com MRSA tratados com vancomicina e 2 com MSSA tratados com penicilina semissintética antiestafilococo). Entre todas as falhas, 6 pacientes tratados com Cubicin® e 1 paciente tratado com vancomicina desenvolveram aumento das CIMs (susceptibilidade reduzida) pelo teste do laboratório central durante ou após a terapia. A maioria dos pacientes que falharam devido à persistência ou recorrência de infecção de *S. aureus* teve infecção profunda e não recebeu intervenção cirúrgica necessária.

Tabela 3. Taxas de sucesso do Comitê de Sentença no Teste de Cura (ITT)

População	Cubicin® 6 mg/kg n/N (%)	Comparador ^a n/N (%)	Diferença Cubicin® - Comparador (intervalo de confiança)
Geral	53/120 (44,2%)	48/115 (41,7%)	2,4% (-10,2; 15,1) ^e
Patógeno Inicial			
MSSA	33/74 (44,6%)	34/70 (48,6%)	-4,0% (-22,6; 14,6) ^d
MRSA	20/45 (44,4%)	14/44 (31,8%)	12,6% (-10,2; 35,5) ^d
Diagnóstico de Entrada ^b			
Endocardite Infecçiosa Definida ou Possível	41/90 (45,6%)	37/91 (40,7%)	4,9% (-11,6; 21,4) ^d
Não Endocardite Infecçiosa	12/30 (40,0%)	11/24 (45,8%)	-5,8% (-36,2; 24,5) ^d
Diagnóstico Final			
Bacteremia Não Complicada	18/32 (56,3%)	16/29 (55,2%)	1,1% (-31,7; 33,9) ^e
Bacteremia Complicada	26/60 (43,3%)	23/61 (37,7%)	5,6% (-17,3; 28,6) ^e
Endocardite Infecçiosa do Lado Direito	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-44,9; 41,6) ^e
Endocardite Infecçiosa do Lado Direito Não Complicada	3/6 (50,0%)	1/4 (25,0%)	25,0% (-51,6; 100,0) ^e
Endocardite Infecçiosa do Lado Direito	5/13 (38,5%)	6/12 (50,0%)	-11,5% (-62,4; 39,4) ^e

Complicada			
Endocardite Infecciosa do Lado Esquerdo	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)	-11,1% (-55,9; 33,6) ^e

- Comparador: vancomicina (1 g IV a cada 12 horas) ou penicilina semissintética antiestafilococo (isto é, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, flucloxacilina; 2 g IV a cada 4 horas), cada um com uma dose baixa inicial de gentamicina
- De acordo com os critérios de *Duke* modificados⁴
- Intervalo de confiança de 95%
- Intervalo de confiança de 97,5% (ajustado para multiplicidade)
- Intervalo de confiança de 99% (ajustado para multiplicidade)

Os dados clínicos acerca da utilização de Cubicin[®] em doentes com endocardite infecciosa do lado direito causada por *Staphylococcus aureus* estão limitados a 19 doentes.

Indicações

Cubicin[®] é indicado para o tratamento das infeções listadas abaixo:

Infeções complicadas de pele e partes moles

Infeções complicadas de pele e partes moles (IPPMc) causadas por isolados Gram-positivos sensíveis.

A daptomicina é ativa apenas contra bactérias Gram-positivas. A terapia combinada pode ser clinicamente indicada se os patógenos documentados ou presumidos incluírem organismos Gram-positivos ou anaeróbios.

Infeções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

Infeções da corrente sanguínea (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*, incluindo aquelas associadas à endocardite infecciosa do lado direito, causadas por isolados sensíveis.

A daptomicina é ativa apenas contra bactérias Gram-positivas. A terapia combinada pode ser clinicamente indicada se os patógenos documentados ou presumidos incluírem organismos Gram-positivos ou anaeróbios.

As orientações oficiais do uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser consideradas.

Contraindicações

Cubicin[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à daptomicina.

Modo de administração e cuidados de conservação depois de aberto

Cubicin[®] deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C).

Este medicamento é administrado por via intravenosa (IV), por injeção com duração de 2 minutos ou por infusão com duração de 30 minutos.

Cubicin[®] não é compatível com diluentes que contenham glicose.

Preparo de Cubicin® para administração

O Cubicin® é fornecido em frascos-ampola de dose única, contendo 500 mg de daptomicina, como um pó liofilizado estéril. Conservantes ou agentes bacteriostáticos não estão presentes no produto. Técnicas assépticas devem ser utilizadas para o preparo da solução IV final.

O conteúdo de um frasco-ampola de Cubicin® é reconstituído, utilizando-se técnicas assépticas, para se obter uma concentração de 50 mg/mL, conforme segue:

Cubicin® administrado como infusão intravenosa por 30 minutos

Observação: a fim de minimizar a formação de espuma, EVITE agitar vigorosamente o frasco-ampola durante ou após a reconstituição.

1. Remova a tampa de polipropileno do tipo *flip-off* do frasco de Cubicin® para expor a parte central do fechamento de borracha.
2. Transfira vagarosamente 10 mL de cloreto de sódio 0,9% através do centro da vedação de borracha no frasco de Cubicin®, apontando a agulha em direção da parede do frasco.
3. Assegure que todo o pó de Cubicin® seja umedecido pela rotação suave do frasco.
4. Deixe o produto umedecido em descanso por 10 minutos.
5. Faça movimentos circulares suaves com o frasco por alguns minutos, conforme necessário, até que se obtenha uma solução completamente reconstituída.
6. A solução de Cubicin® reconstituída deve então ser diluída, utilizando-se técnicas assépticas, com cloreto de sódio 0,9% (volume típico de 50 mL).

Antes da administração, inspecione visualmente o produto quanto à presença de material particulado.

Cubicin® administrado como injeção intravenosa por 2 minutos

Observação: a fim de minimizar a formação de espuma, EVITE agitar vigorosamente o frasco-ampola durante ou após a reconstituição.

1. Remova a tampa de polipropileno do tipo *flip-off* do frasco de Cubicin® para expor a parte central da vedação de borracha.
2. Transfira vagarosamente 10 mL de cloreto de sódio 0,9% através do centro do fechamento de borracha no frasco de Cubicin®, apontando a agulha em direção da parede do frasco.
3. Assegure que todo o pó de Cubicin® seja umedecido pela rotação suave do frasco.
4. Deixe o produto umedecido em descanso por 10 minutos.
5. Faça movimentos circulares suaves com o frasco por alguns minutos, conforme necessário, até que se obtenha uma solução completamente reconstituída.

Antes da administração, inspecione visualmente o produto quanto à presença de material particulado.

- Outras informações

A estabilidade físico-química da solução reconstituída no frasco foi demonstrada por 12 horas a 25 °C e até 48 horas se armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Estabilidade da solução diluída em bolsas de infusão foi estabelecida como 12 horas a 25 °C ou 48 horas se armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). O tempo de armazenamento combinado (frasco e bolsa de infusão) não deve ultrapassar 12 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 48 horas se refrigerado (temperatura entre 2 e 8 °C).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento “em uso” são de responsabilidade do usuário e normalmente não devem ultrapassar 24 horas entre 2 e 8 °C, exceto se a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Cubicin® não é física ou quimicamente compatível com soluções que contenham glicose.

Os seguintes fármacos mostraram ser compatíveis se coadministrados com Cubicin® (através da mesma via intravenosa em bolsas de administração separadas): aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaína.

Este medicamento não deve ser misturado a outros, exceto aos citados acima. Devido à limitação de dados disponíveis de compatibilidade, aditivos e outras medicações não devem ser adicionados aos frascos-ampola de dose única de Cubicin® ou bolsas de infusão, ou aplicados por infusão simultaneamente com Cubicin® pela mesma via intravenosa. Caso a mesma via intravenosa seja utilizada para infusão sequencial, lave a via com uma solução intravenosa compatível antes e após a infusão com Cubicin®.

Os frascos de daptomicina são para uso único apenas. Qualquer porção restante no frasco não utilizada deve ser descartada.

Posologia

Dosagem e administração a adultos

Infecções complicadas da pele e partes moles

Cubicin® 4 mg/kg é administrado intravenosamente, diluído em 0,9% de cloreto de sódio uma vez a cada 24 horas por 7 a 14 dias ou até que a infecção seja resolvida, tanto por injeção com duração de 2 minutos quanto por infusão com duração de 30 minutos. Não use Cubicin® mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de creatina fosfoquinase (CPK) no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) (vide “*Advertências*”).

Infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

Cubicin® 6 mg/kg é administrado intravenosamente, diluído em 0,9% de cloreto de sódio uma vez a cada 24 horas por 2 a 6 semanas, tanto por injeção com duração de 2 minutos quanto por

infusão com duração de 30 minutos. A duração do tratamento é baseada no diagnóstico estabelecido pelo médico. Não use Cubicin® mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) (vide “*Advertências*”).

Insuficiência renal

A daptomicina é excretada principalmente pelos rins, portanto um ajuste do intervalo de dose de Cubicin® é recomendado para pacientes com *clearance* de creatinina (CL) < 30 mL/min, incluindo pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).

O regime posológico recomendado para esses pacientes é de 4 mg/kg (IPPMc) ou 6 mg/kg (infecções da corrente sanguínea por *S. aureus*) uma vez a cada 48 horas. Alternativamente, pacientes em hemodiálise podem receber três doses por semana. Quando possível, administrar Cubicin® após a realização da hemodiálise nos dias de hemodiálise.

Não é necessário ajuste do intervalo de dose para pacientes com *clearance* de creatinina (CL) ≥ 30 mL/min.

Em pacientes com insuficiência renal, monitorar a função renal e a CPK mais frequentemente que uma vez por semana.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico quando da administração de Cubicin® em pacientes com alterações hepáticas leves a moderadas (*Child-Pugh* Classe B). A farmacocinética da daptomicina em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* Classe C) não foi avaliada.

Advertências

Anafilaxia/reações de hipersensibilidade

Anafilaxia/reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin® (vide “*Reações adversas*”). Se uma reação alérgica a Cubicin® ocorrer, descontinue a droga e inicie terapêutica adequada.

Pneumonia

Cubicin® não é indicado para o tratamento da pneumonia. Tem sido demonstrado em estudos clínicos que Cubicin® não é eficaz no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (pneumonia por inalação ou adquirida pelo ar), devido à ligação ao surfactante pulmonar e consequente inativação.

Efeitos músculo-esqueléticos

Aumento nos níveis de CPK no plasma, dores musculares, fraqueza e/ou rabdomiólise foram relatados durante o tratamento com Cubicin® (vide “*Reações adversas*”).

É recomendado que:

- Pacientes recebendo Cubicin[®] sejam monitorados para o desenvolvimento de dores musculares ou fraqueza, particularmente das extremidades distais.
- Em pacientes que recebem Cubicin[®], avaliar os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) e, mais frequentemente nos pacientes que receberam tratamento concomitante ou recente antes da terapia com inibidor da HMG-CoA redutase.
- Monitorar os pacientes que desenvolverem elevações da CPK enquanto recebem Cubicin[®] mais frequentemente que uma vez por semana.
- Cubicin[®] deve ser descontinuado em pacientes com sinais e sintomas inexplicáveis de miopatia em associação com aumento dos níveis de CPK maiores que 1.000 U/L [aproximadamente 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN)] e em pacientes sem sintomas relatados que tem aumentos marcantes na CPK, com níveis maiores que 2.000 U/L ($\geq 10 \times$ LSN).
- A suspensão temporária dos agentes associados à rabdomiólise, tais como inibidores da HMG-CoA redutase, em pacientes recebendo Cubicin[®] deve ser considerada.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, tanto a função renal como a CPK devem ser monitoradas mais frequentemente que uma vez por semana.

Neuropatia periférica

Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de neuropatia periférica em pacientes recebendo Cubicin[®] (vide “*Reações adversas*”).

Pneumonia eosinofílica

A pneumonia eosinofílica tem sido relatada em pacientes recebendo Cubicin[®] (vide “*Reações adversas*”). Nos relatos associados ao Cubicin[®], os pacientes desenvolveram febre, dispneia, insuficiência respiratória hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. Em geral, os pacientes desenvolveram pneumonia eosinofílica 2-4 semanas após o início de Cubicin[®] e houve melhora quando o uso de Cubicin[®] foi interrompido e a terapia com esteroide foi iniciada. A recorrência de pneumonia eosinofílica após a re-exposição tem sido relatada. Os pacientes que desenvolverem estes sinais e sintomas ao receberem Cubicin[®] devem ser submetidos à avaliação médica imediata, incluindo, se apropriado, lavagem broncoalveolar, para excluir outras causas (por exemplo, infecção bacteriana, infecção por fungos, parasitas, outras drogas), e Cubicin[®] deve ser interrompido imediatamente. O tratamento com corticoides sistêmicos é recomendado.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile*

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (DACD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin® (vide “Reações adversas”). Se DACD for suspeita ou confirmada, Cubicin® poderá ter de ser descontinuado e o tratamento adequado instituído como clinicamente indicado.

Persistência ou exacerbação de bacteremia/endocardite por *S. aureus*

Os pacientes com persistência ou exacerbação de bacteremia/endocardite por *S. aureus* ou resposta clínica insatisfatória devem repetir as culturas de sangue. Se a hemocultura for positiva para *S. aureus*, testes de susceptibilidade de concentração inibitória mínima (CIM) do isolado devem ser realizados utilizando um procedimento padronizado e a avaliação diagnóstica do paciente deve ser realizada para descartar focos de infecção isolados. Intervenções cirúrgicas apropriadas (p. ex.: desbridamento, remoção de dispositivos prostéticos, cirurgia de substituição de válvula) e/ou consideração de mudança no regime de antibacterianos podem ser necessários.

Testes laboratoriais

Foi observado falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão Normal Internacional (INR) quando determinados reagentes de tromboplastina recombinante foram utilizados para o ensaio (vide “Interações medicamentosas e outras formas de interação”).

Microrganismos não-susceptíveis

O uso de antibacterianos pode favorecer a proliferação de microrganismos não-susceptíveis. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapia, tomar as medidas adequadas.

Gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco de gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estudos de desenvolvimento embrio-fetal e teratológicos realizados em ratos e coelhos a doses de até 75 mg/kg (2 e 4 vezes a dose humana de 6 mg/kg, respectivamente, com base na área da superfície corpórea) não revelaram evidências de lesões ao feto devido à daptomicina. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Tendo em vista que os estudos de reprodução em animais não são sempre preditivos da resposta humana, Cubicin® deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado sobrepuser o potencial risco.

Lactação

Em um estudo com um único caso humano, Cubicin® foi administrado por via intravenosa diariamente por 28 dias a uma lactante em uma dose de 500 mg/dia, e as amostras de leite materno da paciente foram coletadas ao longo de um período de 24 horas no 27º dia. A maior concentração medida de daptomicina no leite materno foi de 0,045 mcg/mL, que é uma concentração baixa. As mulheres devem ser instruídas a evitar a amamentação enquanto estiverem recebendo Cubicin®.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não há recomendações específicas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste posológico de Cubicin® para pacientes idosos com CL \geq 30 mL/min.

Crianças e adolescentes (< 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de Cubicin® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Gênero

Não é necessário ajuste posológico baseado no gênero quando da administração de Cubicin®.

Obesidade

Não é necessário ajuste posológico de Cubicin® para pacientes obesos.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

A daptomicina sofre pequeno ou nulo metabolismo mediado pelo citocromo P450. É improvável que a daptomicina iniba ou induza o metabolismo de drogas metabolizadas pelo sistema do citocromo P450. Cubicin® foi avaliado em estudos de interação fármaco-fármaco em humanos com aztreonam, tobramicina, varfarina, sinvastatina e probenecida. A daptomicina não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética da varfarina ou probenecida, nem estes medicamentos alteraram a farmacocinética da daptomicina. A farmacocinética da daptomicina não foi significativamente alterada pelo aztreonam.

Apesar de pequenas alterações na farmacocinética da daptomicina e tobramicina terem sido observadas durante a coadministração de Cubicin® por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, na dose de 2 mg/kg, as alterações não foram estatisticamente significativas. A interação entre a daptomicina e a tobramicina com uma dose clínica de Cubicin® é desconhecida. Cautela é necessária quando Cubicin® é coadministrado com tobramicina.

Experiência da administração concomitante de Cubicin[®] com varfarina é limitada. Estudos de Cubicin[®] com anticoagulantes, que não a varfarina, não foram conduzidos. Monitorar a atividade anticoagulante em pacientes recebendo Cubicin[®] e varfarina nos primeiros dias após o início da terapia com Cubicin[®].

Experiência da coadministração de inibidores da HMG-CoA redutase e Cubicin[®] em pacientes que estejam recebendo Cubicin[®] é limitada; portanto, considerar a suspensão temporária do uso do inibidor de HMG-CoA redutase em pacientes recebendo Cubicin[®].

Testes laboratoriais

Foi observado que a daptomicina, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, pode causar um falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão Normal Internacional (INR) de maneira significativa e concentração-dependente, quando determinados reagentes de tromboplastina recombinante são utilizados para o ensaio. A possibilidade de resultados de TP/INR erroneamente elevados, devido à interação com um reagente de tromboplastina recombinante, pode ser minimizada pela retirada de amostras para testes de TP ou INR perto do momento de menor concentração plasmática de daptomicina. No entanto, as concentrações suficientes de daptomicina podem estar presentes no vale para provocar interação (vide “*Advertências*”).

Se confrontado por um resultado de TP/INR anormalmente elevado em um paciente que está sendo tratado com Cubicin[®], recomenda-se que os médicos:

1. Repitam a avaliação do TP/INR, solicitando que a amostra seja retirada imediatamente antes da próxima dose de Cubicin[®] (p. ex.: momento de concentração mínima). Se o valor de TP/INR médico obtido permanecer substancialmente mais elevado do que seria esperado, considere avaliar TP/INR utilizando um método alternativo.
2. Avaliem outras causas de resultados de PT/INR anormalmente elevados.

Reações adversas a medicamentos

Durante os ensaios clínicos de Cubicin[®], as seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas durante a terapia e durante o acompanhamento. As reações adversas ao medicamento estão organizadas por sistemas ou órgãos e por categorias de frequências para estas reações adversas ao medicamento e estão relatadas abaixo, conforme segue:

Muito comuns: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Comuns: $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); Incomuns: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); Raras: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); Muito raras: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

Infecções e infestações

Comuns: Infecções fúngicas, infecções do trato urinário, infecção por *Candida*

Incomun: Fungemia

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Comum: Anemia

Incomuns: Eosinofilia, trombocitose

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Incomuns: Diminuição do apetite, hiperglicemia, desequilíbrio eletrolítico

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: Ansiedade, insônia

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: Vertigem, cefaleia

Incomuns: parestesia, distúrbio do paladar, tremor

Distúrbios do ouvido e labirinto

Incomum: Tontura

Distúrbios cardíacos

Incomum: Arritmia supraventricular

Distúrbios vasculares

Comuns: Hipertensão, hipotensão

Incomum: Rubor

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: Dor gastrointestinal e abdominal, constipação, diarreia, náusea, vômito, flatulência, inchaço, distensão

Incomum: Dispepsia

Distúrbios hepatobiliares

Rara: Icterícia

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Comuns: *Rash*, prurido

Incomum: Urticária

Distúrbios nos ossos e tecidos musculoesquelético e conectivo

Comum: Dor nos membros

Incomuns: Artralgia, dor muscular, fraqueza muscular

Distúrbios renais e urinários

Incomuns: Insuficiência renal, incluindo alterações renais e falência renal

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama

Incomum: Vaginite

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: Reações no local da infusão, pirexia, fraqueza

Incomuns: Fadiga, calafrios

Investigações

Comuns: Aumento da creatinina fosfoquinase (CPK) sanguínea, testes de função hepática anormais (TGO, TGP ou fosfatase alcalina aumentadas)

Incomuns: Aumento da desidrogenase láctica (DHL) sanguínea, aumento da creatinina sanguínea, aumento da Razão Normal Internacional (INR)

Rara: Tempo de protrombina (TP) prolongado

Pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento, não listadas acima, foram relatadas no período de pós-comercialização mundial:

Distúrbios do sistema imune

Reações de hipersensibilidade* incluindo, mas não limitado, a anafilaxia, angioedema, erupção cutânea relacionada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e eosinofilia pulmonar

Distúrbios nos ossos e tecidos musculoesquelético e conectivo

Rabdomiólise*

Distúrbios do sistema nervoso

Neuropatia periférica*

Infecções e infestações

Diarreia associada ao *Clostridium difficile**

Exames laboratoriais

Aumento da mioglobina

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Erupção cutânea vesicular, com ou sem envolvimento das mucosas

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Pneumonia eosinofílica*

* Vide "Advertências"

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

Superdose

Em caso de superdose, cuidado de suporte é aconselhável. A daptomicina é lentamente removida do corpo por hemodiálise (aproximadamente 15% da dose administrada é removida dentro de 4 horas) e por diálise peritoneal (aproximadamente 11% da dose administrada é removida dentro de 48 horas).

Armazenagem

Cubicin[®] deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS – 1.0068.1058

Farm. Resp.: Bárbara Santos de Sousa - CRF-SP 24.844

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

Hospira Inc., McPherson, Kansas, EUA.

® = Marca registrada de Cubist Pharmaceuticals Inc.

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

MS 26.03.08 + MS 08.07.08 + MS 14.09.11 + RDC 20.11 + BPI 03.11.11

2011-PSB/GLC-0467-s