daptomicina

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

Antibióticos do Brasil

Pó liofilizado para solução injetável

500 mg

daptomicina
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: daptomicina

APRESENTAÇÕES
daptomicina 500 mg: pó liofilizado para solução injetável.
Embalagem contendo 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (1 A 17 ANOS)

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém 500 mg de daptomicina.
Excipiente: hidróxido de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A daptomicina é indicada para o tratamento das infecções listadas a seguir:

Infecções de pele e partes moles complicadas
Pacientes adultos (≥ 18 anos) e pediátricos (1 a 17 anos) com infecção de pele e partes moles complicadas (IPPMc) causadas por bactérias isoladas Gram-positivas 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-negativos ou anaeróbios.

Infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)
Pacientes adultos (≥ 18 anos) com infecções de corrente sanguínea (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*, incluindo aquelas associadas à endocardite infecciosa do lado direito, causadas por isolados sensíveis à meticilina e resistentes à meticilina.
Pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com infecções da corrente sanguínea (bacteremia) por *S. aureus* causadas por isolados sensíveis à meticilina e resistentes à meticilina.
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-negativos ou anaeróbios.
As orientações oficiais do uso apropriado de agentes antibacterianos devem ser consideradas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)
Adultos
Pacientes adultos com infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) clinicamente documentadas participaram de dois estudos randomizados, multinacionais, multicêntricos, cegos ao investigador, de grupos paralelos, para comparar daptomicina (4 mg/kg IV a cada 24 horas) com vancomicina (1 g IV a cada 12 horas) ou uma penicilina semissintética antiestafilococo (isto é, nafcilina, oxacilina, cloxacilina ou flucloxacilina; 4 a 12 g IV por dia) por até 14 dias de tratamento. Os pacientes poderiam alterar para uma terapia oral após 4 dias de tratamento IV se a melhora clínica fosse demonstrada. Pacientes com bacteremia diagnosticada no início do estudo foram excluídos.

Houve um total de 534 pacientes tratados com daptomicina e 558 tratados com comparador nos dois estudos (população ITT), dos quais 90% receberam exclusivamente medicação IV. As comorbidades incluíram diabetes mellitus e doença vascular periférica.

Tabela 1 - Diagnóstico primário basal (população ITT[a])

	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901	
Diagnóstico Primário	daptomicina N=264 N (%)	Comparador N=266 N (%)	daptomicina N=270 N (%)	Comparador N=292 N (%)
Infecção da ferida	99 (38%)	116 (44%)	102 (38%)	108 (37%)
Abscesso	55 (21%)	43 (16%)	59 (22%)	65 (22%)
Infecção de úlcera proveniente de diabetes	38 (14%)	41 (15%)	23 (9%)	31 (11%)
Outra infecção por úlcera	33 (13%)	34 (13%)	30 (11%)	37 (13%)
Outra infecção[b]	39 (15%)	32 (12%)	56 (21%)	51 (18%)

[a]: população ITT - inclui todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo.
[b]: a maioria dos casos foi posteriormente classificada como celulite complicada, abscessos, ou infecções de feridas traumáticas.

Os desfechos primários de eficácia foram as taxas de sucesso clínico (cura ou melhora sem a necessidade de outros antibióticos) na população com intenção de tratar modificada (ITT-M) e na população clinicamente avaliável (CA) na visita de teste de cura (TOC). Em ambos os estudos, os critérios de não inferioridade pré-especificados entre daptomicina e o comparador foram atendidos, como mostra a **Tabela 2**.

Tabela 2 - Taxas de sucesso clínico na visita de TOC[a] para as populações ITT-M e CA

	DAP-SST-9801			DAP-SST-9901		
População	daptomicina	Comparador	IC 95%[b]	daptomicina	Comparador	IC 95%[b]
	N/n (%)	N/n (%)		N/n (%)	N/n (%)	
ITT-M[c]	140/215 (65,1%)	140/216 (64,8%)	-9,3; 8,7	179/213 (84,0%)	212/255 (83,1%)	-7,6; 5,8
CA[d]	158/208 (76,0%)	158/206 (76,7%)	-7,5; 8,9	214/238 (89,9%)	226/250 (90,4%)	-4,8; 5,8

[a]: TOC: teste de cura, 7-12 dias após a conclusão do tratamento em estudo.
[b]: intervalo de confiança de 95% (IC) em torno da diferença nas taxas de sucesso (comparador - daptomicina) sem continuidade na correção; para limite superior de não inferioridade de 95% IC < 10% exigidos.
[c]: população ITT-M: inclui todos os indivíduos da população ITT com patógeno Gram-positivo identificado no período basal.
[d]: população CA: inclui todos os indivíduos da população ITT reunindo os seguintes critérios: critérios de estudo para infecção encontrada, medicação correta para estudo de duração adequada, sem alteração de antibióticos, avaliações clínicas necessárias realizadas.

As taxas de sucesso por patógeno para pacientes microbiologicamente avaliáveis estão apresentadas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Taxas de sucesso clínico por patógeno infeccioso, estudos comparativos primários IPPMc (População: microbiologicamente avaliável)

Patógeno	Taxa de sucesso n/N (%)	
	daptomicina	Comparador
Staphylococcus aureus sensível à meticilina (MSSA)[a]	170/198 (86%)	180/207 (87%)
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)[a]	21/28 (75%)	25/36 (69%)
Streptococcus pyogenes	79/84 (94%)	80/88 (91%)
Streptococcus agalactiae	23/27 (85%)	22/29 (76%)
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*	8/8 (100%)	9/11 (82%)
Enterococcus faecalis (apenas os sensíveis à vancomicina)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

[a]. conforme determinado pelo laboratório central.

Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia da daptomicina foram avaliadas em pacientes pediátricos de 1 a 17 anos de idade (DAP-PEDS-07-03) com infecções de pele e partes moles complicadas causadas por patógenos Gram-positivos. Os pacientes foram incluídos em uma abordagem gradual em grupos etários bem definidos e foram administradas doses idade-dependentes, uma vez por dia por até 14 dias, como segue:

- Grupo de idade 1: 12 a 17 anos tratados com daptomicina com doses de 5 mg/kg ou terapia padrão.
- Grupo de idade 2: 7 a 11 anos tratados com daptomicina com doses de 7 mg/kg ou terapia padrão.
- Grupo de idade 3: 2 a 6 anos tratados com daptomicina com doses de 9 mg/kg ou terapia padrão.
- Grupo de idade 4: 1 a < 2 anos tratados com daptomicina com doses de 10 mg/kg ou terapia padrão.

Os pacientes foram randomizados em proporção 2:1 para receber daptomicina ou terapia padrão comparadora, a qual incluiu terapia intravenosa com vancomicina, clindamicina ou uma penicilina semissintética antiestafilococo (nafcilina, oxacilina ou cloxacilina). Os pacientes poderiam trocar para terapia oral após demonstração de melhora clínica (nenhuma dose mínima IV requerida). Também era necessário a confirmação da susceptibilidade do microrganismo ao agente oral a ser administrado.

O objetivo primário desse estudo foi avaliar a segurança de daptomicina. O desfecho clínico foi determinado pela resolução ou melhora dos sintomas no final do tratamento (EOT), 3 dias após a última dose e na visita de teste de cura (TOC), 7-14 dias após a última dose. Os desfechos observados pelo investigador foram verificados de forma cega. Dos 396 indivíduos randomizados no estudo, 389 indivíduos foram tratados com daptomicina ou com o comparador e incluídos na população ITT. Desses, 257 indivíduos foram randomizados para o grupo de daptomicina e 132 indivíduos foram randomizados para o grupo do comparador. Dentre os indivíduos recebendo o medicamento do estudo intravenosamente, a duração mediana do tratamento foi de 3,0 dias em ambos os braços de tratamento com a daptomicina e com o comparador. A população de segurança (N=389) incluiu todos os indivíduos que receberam qualquer dose do medicamento do estudo e os quais pelo menos uma avaliação de segurança pós-dose foi concluída.
Um total de 369 indivíduos trocaram para a terapia oral (94,9% dos indivíduos gerais), incluindo 244 (95,3%) indivíduos tratados com daptomicina e 125 (94%) indivíduos tratados com o comparador. Dentre os indivíduos recebendo terapia oral subsequente, a duração mediana do tratamento observada na fase de tratamento oral foi de 9,0 dias em ambos braços de tratamento com a daptomicina e com o comparador. O dia médio da troca ocorreu no dia 4 e variou do dia 1 ao dia 14. As taxas de sucesso clínico determinadas em 7-14 dias após a última dose da terapia (IV e oral) (visita de TOC) foi de 88% (227/257) para daptomicina e 86% (114/132) para o comparador.

O desfecho chave de eficácia foi o resultado clínico definido pelo responsável do estudo na visita de teste de cura (TOC), que foi definido de forma cega pelo diretor médico.

Em todas as populações as taxas de sucesso clínico foram comparáveis entre os braços de tratamento da daptomicina e da terapia padrão, suportando a análise de eficácia primária na população ITT (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Resumo do resultado clínico definido pelo responsável do estudo na visita de teste de cura em pacientes pediátricos com IPPMc

População de estudo	Sucesso clínico		
	DAP n/N (%)	Terapia padrão n/N (%)	% Dif.
Intenção de tratar	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Intenção de tratar modificada	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Clinicamente avaliável	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Microbiologicamente avaliável	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

População com Intenção de Tratar (ITT): todos os indivíduos randomizados que receberam qualquer dose do medicamento do estudo

População com Intenção de Tratar Modificada (MITT): indivíduos da população ITT que têm um patógeno Gram-positivo cultivado na linha de base.

População Clinicamente Avaliável (CA): subpopulação dos indivíduos da ITT que atenderam aos seguintes critérios: atenderam aos critérios clínicos de infecção do estudo (IPPMc confirmada); receberam o medicamento correto do estudo, de forma randomizada, e na dose correta; receberam ≥ 3 dias do medicamento do estudo (IV e oral combinados) ou foram classificados como "falha" (caso tenham recebido < 3 dias da medicação do estudo); tiveram necessariamente as avaliações clínicas realizadas na visita de teste de cura e não foram classificados como "não é possível avaliar"; não receberam potencialmente antibióticos não relacionados ao estudo; e não realizaram um procedimento cirúrgico curativo para remover o local de infecção primário.

População Microbiologicamente Avaliável (MA): indivíduos CA que apresentaram um patógeno Gram-positivo isolado em cultura basal.

A taxa global de resposta terapêutica também foi semelhante para os braços de tratamento da daptomicina e da terapia padrão para infecções causadas por MRSA, MSSA e *Streptococcus pyogenes* (**Tabela 5**); as taxas de resposta foram > 94% para ambos os braços de tratamento para todos esses patógenos frequentes.

Tabela 5 - Resumo da resposta terapêutica global por tipo de patógeno em pacientes pediátricos com IPPMc (população MA)

Patógeno	Taxa de sucesso[a] n/N (%)	
	daptomicina	Comparador
Staphylococcus aureus sensível à meticilina (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
Streptococcus pyogenes	17/18 (94%)	5/5 (100%)

[a]: Indivíduos que alcançaram sucesso clínico (resposta clínica "Cura" ou "Melhora") e sucesso microbiológico (resposta por patógeno, como "Erradicado" ou "Presumidamente Erradicado") são classificados como sucesso terapêutico geral.

Bacteremia/Endocardite por *S. aureus*

Adultos com Bacteremia/Endocardite por *S. aureus*

Pacientes adultos com bacteremia por *S. aureus* foram incluídos em um estudo randomizado, multicêntrico, multinacional, aberto, de grupos paralelos para comparar daptomicina (6 mg/kg IV a cada 24h) com vancomicina (1 g IV a cada 12 h), ou uma penicilina semissintética antiestafilocócica (nafcilina, oxacilina, cloxacilina ou flucloxacilina 2 g IV a cada 4 h por dia). O tratamento comparador deveria ser combinado com gentamicina a 1 mg/kg a cada 8 h para os primeiros 4 dias. Os pacientes com válvulas cardíacas protéticas, material intravascular externo que não estava planejado para a remoção dentro de 4 dias após a primeira dose da medicação do estudo, neutropenia grave, osteomielite, infecções sanguíneas polimicrobianas, *clearance* (depuração) de creatinina <30 mL/min e pneumonia, foram excluídos.

A duração do tratamento do estudo foi baseada no diagnóstico clínico do investigador. O diagnóstico final e as avaliações do resultado da visita de Teste de Cura (6 semanas após a última dose do tratamento) foram realizados por um Comitê de Adjudicação cego para o tratamento, utilizando definições clínicas especificadas no protocolo e um desfecho primário de eficácia composto de sucessos clínico e microbiológico (ITT e população por protocolo-PP). Um total de 246 pacientes (124 receberam daptomicina, 122 receberam o comparador) com bacteremia causada por *S. aureus* foram randomizados. Na população ITT (pacientes randomizados recebendo no mínimo uma dose da medicação do estudo), incluíram 120 pacientes recebendo daptomicina e 115 o comparador.

As características demográficas basais estavam equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) foi relatada por 74% e 76% dos pacientes nos grupos de daptomicina e comparador, respectivamente. Mais de um terço dos pacientes em ambos os grupos tinha diabetes mellitus. A incidência de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi de 37,5% e 38,3% para daptomicina e comparador, respectivamente.

Corpo estranho extravascular, principalmente próteses ortopédicas, estava presente em 23,3% e 25,2% nos grupos de daptomicina e comparador, respectivamente, enquanto dispositivos intravasculares permanentes estavam presentes em 11,7% e 15,7% nos grupos de daptomicina e comparador, respectivamente.

A duração do tratamento foi semelhante em ambos os grupos de tratamento. A maioria dos pacientes recebeu tratamento durante > 14 dias, com 23% e 25% nos grupos de daptomicina e comparador, respectivamente, dosado para ≥ 28 dias.

As taxas de sucesso entre daptomicina e o comparador na visita TOC foram comparáveis e cumpriram os critérios pré-definidos e critérios de não inferioridade, como mostra a **Tabela 6**:

Tabela 6 – Taxa de sucesso na visita de teste de cura nas populações ITT e PP, avaliado pelo Comitê de Adjudicação (desfechos primários)

População	Taxa de sucesso[c] n/N (%)		Diferença entre: daptomicina − Comparador (IC 95%)[d]
	daptomicina 6 mg/kg	Comparador	
ITT[a]	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2,4% (-10,2; 15,1)
PP[b]	43/79 (54%)	32/60 (53%)	1,1% (-15,6; 17,8)

a: população ITT: todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo.

b: população PP: todos os pacientes ITT com estrita observância à dosagem, visita agendada, critérios-chave de inclusão e exclusão e as avaliações-chave.

c: definido como um desfecho composto com base em sinais clínicos e sintomas de infecção e sucesso microbiológico.

d: intervalo de confiança de 95% (IC) em torno da diferença nas taxas de sucesso (comparador - daptomicina). Para limite inferior de não inferioridade dentro do limite pré-especificado < 20% exigido.

As taxas de sucesso de TOC, com base no diagnóstico de entrada do patógeno e para o diagnóstico final na população ITT, são apresentadas na **Tabela 7** a seguir.

Tabela 7 - Taxas de Sucesso do Comitê de Adjudicação na visita de Teste de Cura de bacteremia/endocardite por *S. aureus*, de acordo com patógeno e diagnóstico (População: ITT)

População	Taxa de sucesso n/N (%)		Diferença: daptomicina − Comparador (IC 95%)
	daptomicina 6 mg/kg	Comparador	
Patógeno Basal			
MSSA	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4,0% (-20,3; 12,3)
MRSA	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12,6% (-7,4; 32,6)
Diagnóstico de Entrada[a]			
Endocardite infectiva definitiva ou possível	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4,9% (-9,5; 19,3)
Endocardite não infectiva	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5,8% (-32,4; 20,7)
Diagnóstico Final			
Bacteremia Não Complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1,1% (-23,9; 26,0)
Bacteremia Complicada	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5,6% (-11,8; 23,1)
Endocardite Infecciosa do Lado Direito	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Endocardite Infecciosa do Lado Esquerdo	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11,1% (-45,2; 22,9)

a: de acordo com os critérios de Duke modificados.

Dezoito (18/120) pacientes no braço de daptomicina e 19/116 pacientes no braço comparador morreram durante o estudo. Entre os pacientes com infecções persistentes ou recorrentes causadas por *S. aureus*, 8/19 pacientes tratados com daptomicina e 7/11 tratados com comparador morreram.

Entre todas as falhas, 6 pacientes tratados com daptomicina 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 com falha causada pela persistência ou recorrência de infecção por *S. aureus* teve infecção profunda e não recebeu intervenção cirúrgica necessária (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com bacteremia por *S.aureus*

O estudo pediátrico de bacteremia por *S. aureus* foi desenhado como um estudo clínico comparativo, prospectivo, multicêntrico, randomizado para o tratamento de pacientes pediátricos com idade de 1 a 17 anos com bacteremia. Os pacientes com endocardite ou pneumonia conhecida no período basal foram excluídos. Os pacientes foram incluídos em uma abordagem gradual em três grupos etários com administração de doses idade-dependentes, uma vez por dia, por até 42 dias. Os diferentes grupos etários e doses avaliados foram os seguintes: adolescentes (12 a 17 anos, n=14 pacientes) tratados com daptomicina na dose diária de 7 mg/kg, crianças (7 a 11 anos, n=19 pacientes) tratados com daptomicina na dose diária de 9 mg/kg e crianças (2 a 6 anos, n=22 pacientes) tratados com daptomicina na dose diária de 12 mg/kg. Nenhum paciente com idade entre 1 a 2 anos foi recrutado neste estudo.

Os pacientes foram randomizados em proporção 2:1 para receber daptomicina ou a terapia padrão comparadora, a qual incluiu terapia intravenosa com vancomicina, penicilina semissintética, cefalosporina de primeira geração ou clindamicina. Os pacientes poderiam trocar para terapia oral após demonstração de melhora clínica (nenhuma dose mínima IV requerida). Também era necessário a confirmação da susceptibilidade do microrganismo ao agente oral a ser administrado.

O objetivo primário desse estudo foi avaliar a segurança de daptomicina. O desfecho clínico foi determinado como resolução ou melhora dos sintomas na visita de teste de cura (TOC), 7 a 14 dias após a última dose, avaliada de forma cega pelo investigador.

Dos 82 indivíduos randomizados no estudo, 81 indivíduos foram tratados com daptomicina ou com o comparador e foram incluídos como população de segurança, com 73 apresentando bacteremia comprovada por *S. aureus* no período basal. Desses, 51 indivíduos foram randomizados para o grupo de daptomicina e 22 indivíduos foram randomizados para o grupo do comparador. A população de segurança (N=81) incluiu todos os indivíduos que receberam qualquer dose intravenosa do medicamento do estudo (daptomicina ou comparador). Dentre os indivíduos recebendo o medicamento do estudo intravenosamente, a duração

mediana do tratamento foi de 11,0 dias no braço da daptomicina e 11,5 dias no braço do comparador. Quarenta e oito indivíduos foram trocados para a terapia oral (59,3% do total de indivíduos), incluindo 32 (58,2%) indivíduos tratados com daptomicina e 16 (61,5%) indivíduos tratados com o comparador. Dentre os indivíduos que receberam terapia oral subsequente, a duração mediana do tratamento observada na fase de tratamento oral foi de 15,0 dias no braço da daptomicina e 16,0 dias no braço do comparador. A duração média da terapia IV foi 12 dias, com intervalo de 1 a 44 dias. A taxa de sucesso clínico determinada entre o dia 7 e o dia 14 após a última dose da terapia (IV ou oral) (visita TOC) foi de 88% (45/51) para daptomicina e 77% (17/22) para o comparador.

Tabela 8 - Resumo do desfecho clínico definido por protocolo na visita de teste de cura em pacientes pediátricos com bacteremia por *S. Aureus* (SAB)

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

População com Intenção de Tratar Modificada (MITT): todos os indivíduos randomizados e tratados com ao menos uma dose e que atenderam ao critério clínico de infecção basal do estudo (hemocultura positiva para *S. aureus* ou CoNS em pacientes de alto risco ou provável bacteremia [cocos Gram-positivos na coloração de Gram na linha de base]).

Intenção de tratar modificada microbiologicamente (mMITT): todos os indivíduos da MITT que tiveram bacteremia por *S. aureus* comprovado na linha de base.

População Clinicamente Avaliável (CA): subpopulação dos indivíduos da mMITT que atenderam aos critérios específicos relacionados às avaliações requeridas: receberam o medicamento correto, de forma randomizada; receberam o tratamento por período apropriado (duração de tratamento mínimo e máximo foram delineados no plano de revisão da avaliação clínica); tiveram as avaliações de eficácia clínica e microbiológica necessárias realizadas nas visitas de teste de cura (TOC)/segurança, e não foram classificados como "não avaliáveis"; não receberam os antibióticos sistêmicos efetivos em estudo na linha de base (> 72 horas de duração administrada a qualquer hora durante as 96 horas antes da primeira dose); e não receberam mais de uma dose de antibióticos sistêmicos efetivos no estudo desde a primeira dose do medicamento do estudo na visita TOC/segurança.

Tabela 9 - Resumo da taxa de sucesso microbiológico na visita do teste de cura para infecções causadas por patógenos na linha de base (MRSA e MSSA) em pacientes pediátricos com SAB (população mMITT)

Patógeno	**Taxa de Sucesso Microbiológico em pacientes pediátricos com SAB n/N (%)**	
	daptomicina	**Comparador**
Staphylococcus aureus sensível à meticilina (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

Indivíduos nos quais todos patógenos infectantes na linha de base foram erradicados (de forma presumida ou documentada) dentro de 7 dias do início do estudo do medicamento para bacteremia não complicada sem fonte de infecção presente, e 10 dias para bacteremia complicada ou quando a fonte de infecção não foi removida foram classificadas como sucesso microbiológico.

Tabela 10 - Resumo da resposta global na visita de teste de cura no subgrupo de infecção pelo patógeno *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina na linha de base (população mMITT)

Resposta Clínica	**Todas as idades**	
	daptomicina (N=51)	**Comparador (N=22)**
Número de indivíduos no subgrupo	44 (86,3%)	19 (86,4%)
Número de indivíduos com resposta	44	19
Número (%) de indivíduos com Sucesso global	32 (72,7%)	11 (57,9%)
IC de 95% para porcentagem de resposta satisfatória [1]	57,2% ; 85,0%	33,5% ; 79,7%
Diferença [2]	14,8%	
IC 95% da diferença [3]	-11,9% ; 40,7%	
Falha geral ou não avaliável	12 (27,3%)	8 (42,1%)
Falha	8 (18,2%)	5 (26,3%)
Não avaliável	4 (9,1%)	3 (15,8%)

[1] O intervalo de confiança exato de 95% da diferença da porcentagem de indivíduos com resposta de sucesso é construído com o método de pontuação exata.
[2] A diferença é calculada como daptomicina – comparador.
[3] Intervalo de confiança exato de 95% da diferença na porcentagem de indivíduos.

Tabela 11 - Resumo da resposta global na visita de teste de cura no subgrupo de infecção pelo patógeno *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina na linha de base (população mMITT)

Resposta Clínica	**Todas as idades**	
	daptomicina (N=51)	**Comparador (N=22)**
Número de indivíduos no subgrupo	7 (13,7%)	3 (13,6%)
Número de indivíduos com resposta	7	3
Número (%) de indivíduos com Sucesso global	5 (71,4%)	2 (66,7%)
IC de 95% para porcentagem de resposta satisfatória [1]	29,0% ; 96,3%	9,4% ; 99,2%
Diferença [2]	4,8%	
IC 95% da diferença [3]	-58,8%; 70,8%	
Falha geral ou não avaliável	2 (28,6%)	1 (33,3%)
Falha	1 (14,3%)	0
Não avaliável	1 (14,3%)	1 (33,3%)

[1] O intervalo de confiança exato de 95% da diferença da porcentagem de indivíduos com resposta de sucesso é construído com o método de pontuação exata.
[2] A diferença é calculada como daptomicina – comparador.
[3] Intervalo de confiança exato de 95% da diferença na porcentagem de indivíduos.

Pneumonia Adquirida na Comunidade
A daptomicina não é indicada para o tratamento da pneumonia (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Dois grandes estudos controlados de daptomicina em pneumonia adquirida na comunidade (pneumonia aspirativa) DAP-CAP-00-05 e CAP-DAP-00-08 demonstraram que daptomicina não é eficaz para esta indicação.

Referência bibliográfica
Fowler Jr, V.G., et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med., (2006) 355(7):653-65.
Arbeit, R.D., et al. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections, Clinical Infectious Diseases (2004), Volume 38, Issue 12, 1673–1681.
Chakraborty, A., Roy, S., Loeffler, J., & Chaves, R. L. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009), 64 (1), 151–158.
Bradley, J., Glasser, C., et al. Daptomycin for Complicated Skin Infections: A Randomized Trial, Pediatrics Feb 2017, e20162477.
Arrieta, A.C., Bradley J.S., et al. Randomized Multicenter Study Comparing Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard of Care in Pediatric Patients with Staphylococcal Bacteremia. The Pediatric Infectious Disease Journal: February 3, 2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Farmacodinâmica

A daptomicina pertence à classe de antibacterianos conhecida como lipopeptídeos cíclicos. A daptomicina é um produto natural com utilidade clínica para o 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 resistentes a outros antibacterianos, incluindo isolados resistentes à meticilina, vancomicina e linezolida.
Estudos *in vitro* investigaram as interações da daptomicina com outros antibactericidas. Antagonismo, como determinado pelos estudos de curva de eliminação bacteriana, não foi observado. Foram demonstradas interações sinérgicas *in vitro* de daptomicina com aminoglicosídeos, antibactericidas beta-lactâmicos e rifampicina contra alguns isolados de estafilococos (incluindo alguns isolados resistentes à meticilina) e enterococos (incluindo alguns isolados resistentes à vancomicina).

- **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 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.
Observa-se o aparecimento de diminuição de susceptibilidade em ambos os isolados de *S. aureus* e de enterococos após terapia com daptomicina.

- **Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica**

A daptomicina exibe rápida atividade bactericida dependente da concentração contra bactérias Gram-positivas em ambos os modelos animais *in vitro* e *in vivo*.

Farmacocinética

Daptomicina administrada durante o período de 30 minutos em adultos
A média e o desvio padrão (DP) dos parâmetros farmacocinéticos da daptomicina no estado de equilíbrio após a administração intravenosa (IV) de daptomicina durante o período de 30 minutos de 4 a 12 mg/kg q24h em jovens adultos sadios estão resumidos na **Tabela 12**.

Tabela 12 - Parâmetros farmacocinéticos médios (DP) da daptomicina em voluntários adultos sadios no estado de equilíbrio

Dose*† (mg/kg)	Parâmetros farmacocinéticos‡				
	AUC_{0-24} (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L/kg)	CL_T (mL/h/kg)	C_{max} (mcg/mL)
4 (N=6)	494 (75)	8,1 (1,0)	0,096 (0,009)	8,3 (1,3)	57,8 (3,0)
6 (N=6)	632 (78)	7,9 (1,0)	0,101 (0,007)	9,1 (1,5)	93,9 (6,0)
8 (N=6)	858 (213)	8,3 (2,2)	0,101 (0,013)	9,0 (3,0)	123,3 (16,0)
10 (N=9)	1039 (178)	7,9 (0,6)	0,098 (0,017)	8,8 (2,2)	141,1 (24,0)
12 (N=9)	1277 (253)	7,7 (1,0)	0,097 (0,018)	9,0 (2,8)	183,7 (25,0)

*daptomicina foi administrada por infusão IV durante um período de 30 minutos
† Doses de daptomicina maiores que 6 mg/kg não foram aprovadas
‡AUC_{0-24}, área sob a curva de concentração-curva de tempo de 0 a 24 horas; $t_{½}$, meia-vida de eliminação; V_{ss}, volume de distribuição no estado estacionário; CL_T, depuração total plasmática; $C_{máx}$, concentração plasmática máxima.

A média (DP) das concentrações mínimas no estado de equilíbrio atingidas após a administração de 4, 6, 8, 10 e 12 mg/kg q24h foram 5,9 (1,6), 6,7 (1,6), 10,3 (5,5), 12,9 (2,9) e 13,7 (5,2) mcg/mL, respectivamente.

- **Distribuição**

O volume de distribuição no estado de equilíbrio da daptomicina em voluntários adultos sadios foi de aproximadamente 0,1 L/kg e independente da dose. Estudos de distribuição tecidual em ratos mostraram que a daptomicina parece penetrar minimamente na barreira hematoencefálica e a barreira placentária, após doses únicas ou múltiplas.
A daptomicina liga-se de forma reversível às proteínas plasmáticas humanas (média do intervalo de ligação de 90 a 93%) de maneira independente da concentração, e a ligação às proteínas plasmáticas tende a ser menor (média do intervalo de ligação de 84 a 88%) em indivíduos adultos com insuficiência renal significativa (CLcr < 30 mL/min ou em diálise).
A ligação da daptomicina às proteínas em voluntários adultos com alterações hepáticas de leve a moderada (Child-Pugh Classe B) foi semelhante à dos voluntários adultos sadios.

- **Biotransformação**

Em estudos *in vitro*, a daptomicina não foi metabolizada pelos microssomos 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 iniba ou induza o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo sistema P450.
Após infusões de ^{14}C-daptomicina em adultos sadios, 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 pelas concentrações microbiologicamente ativas. Em um outro estudo, 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 secreção tubular ativa mínima ou nula de daptomicina. A meia-vida plasmática terminal em voluntários adultos sadios é de 7-9 horas.
A depuração (*clearance*) plasmática da daptomicina em indivíduos adultos é de aproximadamente 7 a 9 mL/h/kg e sua depuração renal é de 4 a 7 mL/h/kg.
Em um estudo de equilíbrio de massa em indivíduos adultos com uso de 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.

- **Linearidade/não linearidade**

A farmacocinética da daptomicina geralmente é linear (proporcional à dose) e independente do tempo, em doses de daptomicina de 4 a 12 mg/kg administradas por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, como doses únicas diariamente por até 14 dias em adultos. As concentrações no estado de equilíbrio são atingidas com a dose do terceiro dia.

- **Populações especiais**

Pacientes Idosos
A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 12 voluntários idosos sadios (≥ 75 anos de idade) e em 11 controles jovens adultos sadios (18 a 30 anos de idade).
Após a administração de uma dose única de daptomicina de 4 mg/kg por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, a média total da 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 adultos sadios.
Não houve diferenças de Cmáx.

Pacientes Pediátricos
A farmacocinética da daptomicina em pacientes pediátricos foi avaliada em três estudos farmacocinéticos de dose única.
Em geral, a depuração total normalizada pelo peso corporal em pacientes pediátricos foi maior que em adultos e aumentou com a diminuição da idade, enquanto que a meia-vida de eliminação tende a diminuir com a diminuição da idade. Em crianças de 2 a 6 anos de idade, a depuração total normalizada pelo peso corporal e a meia-vida de eliminação da daptomicina foram similares nas diferentes doses.

Um estudo foi conduzido para avaliar a segurança, a eficácia e a farmacocinética da daptomicina em pacientes pediátricos (1 a 17 anos, inclusive) com IPPMc causadas por patógenos Gram-positivos. Os pacientes foram inscritos em 4 grupos etários e foram administradas doses diárias intravenosas de daptomicina de 5 a 10 mg/kg. Após a administração de doses múltiplas, a exposição da daptomicina (AUCss e Cmáx,ss) foi similar entre os diferentes grupos etários após ajuste de dose com base no peso corporal e idade (**Tabela 13**). Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados a partir de um modelo pediátrico de farmacocinética populacional.

Tabela 13 - Média (DP) dos Parâmetros Farmacocinéticos em pacientes pediátricos com IPPMc na população de daptomicina

Idade	Parâmetros Farmacocinéticos					
	Dose (mg/kg)	AUCss (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vss (mL)	CL_T (mL/h/kg)	Cmáx,ss (mcg/mL)
12 a 17 anos (N=6)	5	434 (67,9)	7,1 (0,9)	8200 (3250)	11,8 (2,15)	76,4 (6,75)
7 a 11 anos (N=2)	7	543*	6,8*	4470*	13,2*	92,4*
2 a 6 anos (N=7)	9	452 (93,1)	4,6 (0,8)	2750 (832)	20,8 (4,29)	90,3 (14,0)
1 a <2 anos (N=27)	10	462 (138)	4,8 (0,6)	1670 (446)	23,1 (5,43)	81,6 (20,7)

AUCss, área sob a curva de concentração-curva de tempo no estado estacionário; CL_T, depuração normalizada ao peso corporal;
V_{ss}, volume de distribuição no estado estacionário; t½, meia-vida terminal
*Média é calculada a partir de N=2

Um estudo foi conduzido para avaliar a segurança, a eficácia e a farmacocinética da daptomicina em pacientes pediátricos (1 a 17 anos, inclusive) com bacteremia por *S. aureus*. Os pacientes foram inscritos em 3 grupos etários e foram administradas doses diárias intravenosas de daptomicina de 7 a 12 mg/kg. Após a administração de doses múltiplas, a exposição da daptomicina (AUCss e Cmáx,ss) foi similar entre os diferentes grupos etários após ajuste de dose com base no peso corporal e idade (**Tabela 14**). Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados a partir de um modelo pediátrico de farmacocinética populacional.

Tabela 14: Média (DP) dos Parâmetros Farmacocinéticos em pacientes pediátricos com bacteremia na população de daptomicina

Idade	Parâmetros Farmacocinéticos						
	Dose (mg/kg)	Duração da Infusão (min)	AUCss (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vss (mL)	CLT (mL/h/kg)	Cmáx,ss (mcg/mL)
12 a 17 anos (N=13)	7	30	656 (334)	7,5 (2,3)	6420 (1980)	12,4 (3,9)	104 (35,5)
7 a 11 anos (N=19)	9	30	579 (116)	6,0 (0,8)	4510 (1470)	15,9 (2,8)	104 (14,5)
2 a 6 anos (N=19)	12	60	620 (109)	5,1 (0,6)	2200 (570)	19,9 (3,4)	106 (12,8)

AUC_{ss}, área sob a curva de concentração-curva de tempo no estado estacionário; CLT, depuração normalizada ao peso corporal;
V_{ss}, volume de distribuição no estado estacionário; t½, meia-vida terminal

Nenhum paciente de 1 a < 2 anos de idade foi incluído no estudo. A simulação utilizando modelo de farmacocinética populacional demonstrou que a AUCss da daptomicina em pacientes pediátricos 1 a <2 anos recebendo 12 mg/kg diariamente seria comparável à de pacientes adultos recebendo 6 mg/kg diariamente.

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

O regime posológico de daptomicina em pacientes pediátricos com insuficiência renal não foi estabelecido.

Insuficiência hepática
A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 10 voluntários adultos com alterações hepáticas moderadas (Child-Pugh Classe B) e comparada à de voluntários adultos sadios (N = 9) classificados por gênero, idade e peso. A farmacocinética da daptomicina não foi alterada em indivíduos com disfunções hepáticas moderadas. A farmacocinética da daptomicina em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) não foi avaliada.

Obesidade
A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 6 voluntários moderadamente obesos (Índice de Massa Corpórea – IMC 25 a 39,9 kg/m^2) e 6 voluntários adultos extremamente obesos (IMC ≥ 40 kg/m^2). A AUC foi aproximadamente 30% maior em voluntários moderadamente obesos e 31% maior nos voluntários extremamente obesos, quando comparada aos controles não obesos.

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

Lactação
Em um estudo com um único caso humano, daptomicina foi administrada por via intravenosa diariamente por 28 dias a uma lactante em uma dose de 6,7 mg/kg/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.

Dados de segurança pré-clínicos
Em ratos e cachorros, a administração de daptomicina foi associada a efeitos musculoesqueléticos. No entanto, não houve alterações nos músculos cardíaco ou liso. Os efeitos musculoesqueléticos 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 no período de 30 dias após a interrupção da administração de daptomicina.

Em ratos e cachorros adultos, foram observados efeitos nos nervos periféricos (caracterizados por degeneração axonal e frequentemente acompanhada por alterações funcionais) com doses de daptomicina maiores que as associadas à miopatia esquelética. A reversão tanto dos efeitos microscópicos quanto funcionais foi essencialmente completa no período 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 mesmos órgãos-alvo de cachorros adultos. Em cachorros jovens, os efeitos nos nervos foram observados em concentrações sanguíneas mais baixas de daptomicina, em comparação 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, os exames microscópicos revelaram uma recuperação total dos efeitos musculoesqueléticos e do nervo ulnar, assim como 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.

Os efeitos da daptomicina foram avaliados em cachorros neonatos seguindo a administração intravenosa uma vez ao dia por 28 dias consecutivos a partir dos dias pós-natais 4 a 31, com níveis nominais de dosagem de 10 [nível de efeito adverso não observado (NOAEL)], 25, 50 e 50/75 mg/kg/dia.

Em níveis de dose de 50 e 75 mg/kg/dia com valores associados de Cmáx e AUCinf de ≥ 321 microgramas/mL e ≥ 1,470 micro•h/mL, respectivamente, foram observados sinais clínicos de espasmos, rigidez nos membros e comprometimento do uso dos membros. As resultantes diminuição de peso corporal e da condição geral do corpo na dose ≥ 50 mg/kg/dia necessitaram de descontinuação precoce por PND19. Ao nível da dose de 25 mg/kg/dia, os valores associados de Cmáx e AUCinf de 147 microgramas/mL e 717 micro•h/mL, respectivamente, foram observados sinais clínicos leves de espasmos e incidência de rigidez muscular, sem quaisquer efeitos sobre o peso corporal, reversíveis ao longo de um período de recuperação de 28 dias. Estes dados indicam uma margem limitada entre doses associadas com sinais clínicos leves *versus* sinais clínicos adversos marcantes. A avaliação histopatológica não revelou nenhuma alteração relacionada à daptomicina no tecido do sistema nervoso central e periférico, bem como de musculoesquelético e tecido avaliado, em qualquer nível de dose. Não foi observado nenhum sinal clínico adverso nestes órgãos-alvo de toxicidade nos cães que receberam 10 mg/kg/dia de daptomicina, com os valores associados de Cmáx e AUCinf de 62 microgramas/mL e 247 micro•h/mL, respectivamente.

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.

Os estudos de desenvolvimento embrio-fetal realizados em ratos e coelhos em doses de até 75 mg/kg (cerca de 2 e 4 vezes a dose recomendada de 6 mg/kg para humano, respectivamente, com base na área de superfície corporal) não revelou qualquer evidência de danos para o feto devido à daptomicina. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A daptomicina é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida à daptomicina ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Anafilaxia/reações de hipersensibilidade
Anafilaxia/reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo daptomicina (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Se uma reação alérgica a daptomicina ocorrer, descontinue o medicamento e inicie terapia adequada.

Pneumonia
A daptomicina não é indicada para o tratamento da pneumonia. Foi demonstrado em estudos clínicos que daptomicina não é eficaz no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (pneumonia por inalação ou adquirida pelo ar), pela ligação ao surfactante pulmonar e consequente inativação (veja o item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Efeitos musculoesqueléticos
Aumento nos níveis de CPK no plasma, dores musculares, fraqueza e/ou rabdomiólise foram relatados durante o tratamento com daptomicina (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

É recomendado que:

- Pacientes recebendo daptomicina sejam monitorados quanto ao desenvolvimento de dores musculares ou fraqueza, particularmente das extremidades distais.
- Em pacientes que recebem daptomicina, avaliar os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) e, com mais frequência em pacientes que receberam tratamento concomitante ou recente antes da terapia com inibidor da HMG-CoA redutase.
- Monitorar os pacientes com desenvolvimento de elevações da CPK enquanto recebem daptomicina com frequência superior a uma vez por semana.
- Daptomicina deve ser descontinuada em pacientes com sinais e sintomas inexplicáveis de miopatia em associação ao 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 têm aumentos marcantes na CPK, com níveis maiores que 2.000 U/L (≥ 10 x LSN).
- Deve ser considerada a suspensão temporária dos agentes associados à rabdomiólise, tais como inibidores da HMG-CoA redutase, em pacientes recebendo daptomicina.

Neuropatia periférica
Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de neuropatia periférica em pacientes recebendo daptomicina (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Pneumonia eosinofílica
Foi relatada pneumonia eosinofílica em pacientes que receberam daptomicina (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).
Nos relatos associados a daptomicina, os pacientes desenvolveram febre, dispneia, insuficiência respiratória hipóxica e infiltrados pulmonares difusos (às vezes conhecida como pneumonia em organização, que representa um tipo específico de diagnóstico radiológico consistente com pneumonia eosinofílica). Em geral, os pacientes desenvolveram pneumonia eosinofílica 2-4 semanas após o início de daptomicina e houve melhora quando o uso de daptomicina foi interrompido e a terapia com esteroide foi iniciada. A recorrência de pneumonia eosinofílica após a reexposição foi relatada. Os pacientes que desenvolverem estes sinais e sintomas ao receberem daptomicina devem ser submetidos à avaliação médica imediata, incluindo, se apropriado, lavagem broncoalveolar, a fim de excluir outras causas (por exemplo, infecção bacteriana, infecção por fungos, parasitas, outros medicamentos) e daptomicina deve ser interrompida imediatamente. O tratamento com corticoides sistêmicos é recomendado.

Reação relacionada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Experiências pós-comercialização de DRESS têm sido relatadas com daptomicina. Pacientes que desenvolveram febre, erupção cutânea, eosinofilia periférica e/ou comprometimento de órgão sistêmico (por exemplo, hepático, pulmonar ou renal) enquanto recebem daptomicina, devem passar por avaliação médica. Se houver suspeita de DRESS, daptomicina deve ser interrompida imediatamente e o tratamento apropriado estabelecido.

Nefrite túbulo intersticial (NTI)
Experiências pós-comercialização de Nefrite túbulo intersticial (NTI) têm sido relatadas com daptomicina. Pacientes que desenvolvem novo ou agravamento do comprometimento renal durante o tratamento com daptomicina devem passar por avaliação médica. Se houver suspeita de NTI, daptomicina deve ser descontinuada imediatamente e o tratamento apropriado estabelecido.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*
Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo daptomicina (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Se DACD for suspeita ou confirmada, daptomicina poderá ter de ser descontinuada e o tratamento adequado instituído, como clinicamente indicado.

Persistência ou recorrência de bacteremia/endocardite por *S. aureus*
Os pacientes com persistência ou recorrência 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 com uso de um procedimento padronizado e deve ser realizada uma avaliação diagnóstica do paciente para descartar focos isolados de infecção. 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.

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

População especial
Insuficiência renal
Em pacientes adultos com insuficiência renal, tanto a função renal como a CPK devem ser monitoradas com frequência superior a uma vez por semana.

Pacientes pediátricos
Apesar dos dados farmacocinéticos limitados coletados em bebês menores de 12 meses de idade, daptomicina não deve ser administrada em pacientes pediátricos com idade inferior a 1 ano, pelo risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) observados em cachorros neonatos (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

A segurança e eficácia de daptomicina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com endocardite infecciosa do lado direito causadas por *Staphylococcus aureus* não foram estabelecidas.

Nos casos de pacientes pediátricos cuja bacteremia tem foco primário conhecido antes do início do tratamento, e que a condição de origem foi critério de exclusão ou teve baixa representatividade nos estudos clínicos em adultos (por exemplo: osteomielite; foco no sistema nervoso central, etc.), caberá ao médico avaliar a pertinência da escolha da daptomicina frente a outras opções terapêuticas, levando em consideração a severidade do quadro clínico do paciente, o perfil de resistência bacteriana da região/instituição, o perfil de eventos adversos das opções terapêuticas, hipersensibilidade, a disponibilidade de opções terapêuticas, dentre outros fatores.

Interferência nos testes sorológicos
Interações medicamento-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 (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez e lactação
- Mulheres com potencial de engravidar
Não há recomendações específicas para mulheres com potencial de engravidar.

- Gravidez
Resumo do risco
Não há estudos adequados e bem controlados de daptomicina em grávidas. Daptomicina somente deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício esperado sobrepuser o potencial risco para o feto.

Estudos de desenvolvimento embriofetal realizados em ratos e coelhos não revelaram evidências de danos ao feto causados pela daptomicina (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** - Dados de segurança pré-clínicos).

- Lactação
A daptomicina passa para o leite humano em concentrações muito baixas (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). As mulheres devem ser instruídas a evitar a amamentação enquanto estiverem recebendo daptomicina.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento pertence a categoria B de risco na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**
- Fertilidade
Existem poucos dados com relação aos efeitos do daptomicina na fertilidade humana. Nenhum prejuízo na fertilidade foi demonstrado nos estudos em ratos fêmeas e machos (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** - Dados de segurança pré-clínicos).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A daptomicina sofre metabolismo pequeno ou nulo mediado pelo citocromo P450. É improvável que a daptomicina iniba ou induza o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo sistema P450.

Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado
- Medicamento/testes laboratoriais
Foi observado que a daptomicina, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, pode causar falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão da Normalização Internacional (RNI) de maneira significativa e dependente da concentração, quando determinados reagentes de tromboplastina recombinante são utilizados para o ensaio. A possibilidade de resultados de TP/RNI erroneamente elevados, pela interação com um reagente de tromboplastina recombinante, pode ser minimizada pela retirada de amostras para testes de TP ou RNI perto do momento de menor concentração plasmática de daptomicina. No entanto, as concentrações suficientes de daptomicina podem estar presentes no vale para provocar interação (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Se confrontado por um resultado de TP/RNI anormalmente elevado em um paciente em tratamento com daptomicina, recomenda-se que os médicos:
1. Repitam a avaliação do TP/RNI, solicitando que a amostra seja retirada imediatamente antes da próxima dose de daptomicina (p. ex.: momento de concentração no vale). Se o valor de TP/RNI obtido permanecer substancialmente mais elevado do que seria esperado, considere avaliar TP/RNI utilizando um método alternativo.
2. Avaliem outras causas de resultados de PT/RNI anormalmente elevados.

Interações antecipadas resultando em uso concomitante não recomendado
A experiência da coadministração de inibidores da HMG-CoA redutase e daptomicina em pacientes é limitada; portanto, considerar a suspensão temporária do uso do inibidor de HMG-CoA redutase em pacientes recebendo daptomicina.

Interações a serem consideradas
A daptomicina foi avaliada em estudos de interação fármaco-fármaco em humanos adultos 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 daptomicina 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 daptomicina é desconhecida. É necessário ter cautela quando daptomicina é coadministrada com tobramicina.
A experiência da administração concomitante de daptomicina com varfarina é limitada. Não foram conduzidos estudos de daptomicina com anticoagulantes, que não a varfarina. Monitorar a atividade anticoagulante em pacientes recebendo daptomicina e varfarina nos primeiros dias após o início da terapia com daptomicina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
A daptomicina deve ser armazenada em geladeira (de 2ºC a 8°C) antes da reconstituição.
O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.
Após reconstituição com cloreto de sódio 0,9%: a estabilidade físico-química da solução reconstituída no frasco foi demonstrada por até 12 horas em temperatura entre 20°C a 25°C e por até 48 horas se armazenada em geladeira (de 2ºC a 8°C).
Após diluição com cloreto de sódio 0,9%: a estabilidade físico-química da solução diluída em bolsas de infusão foi estabelecida por até 12 horas em temperatura entre 20°C a 25°C ou por até 48 horas se armazenada em geladeira (de 2ºC a 8°C).
O tempo de armazenamento combinado (frasco e bolsa de infusão) não deve ultrapassar 12 horas em temperatura entre 20°C a 25°C ou 48 horas em geladeira (de 2ºC a 8°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Aspecto físico antes da reconstituição: pastilha ou pó liofilizado amarelo pálido a marrom claro.
Características da solução após reconstituição/diluição: solução límpida, amarelo pálido a marrom claro, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia

Adultos

Infecções da pele e partes moles complicadas
A daptomicina 4 mg/kg é administrada em pacientes adultos por via intravenosa, diluída em cloreto de sódio 0,9%, 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 daptomicina mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de creatina fosfoquinase (CPK) no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Modo de administração**).
Infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)
A daptomicina 6 mg/kg é administrada em pacientes adultos por via intravenosa, diluída em cloreto de sódio 0,9%, 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 daptomicina mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Modo de administração**).

Pacientes pediátricos (1 a 17 anos)
Infecções da pele e partes moles complicadas
Os regimes posológicos recomendados com base na idade de pacientes pediátricos com IPPMc são mostrados na **Tabela 15**. Daptomicina deve ser administrada por via intravenosa em injeção de cloreto de sódio a 0,9% a cada 24 horas por até 14 dias.

A daptomicina não deve ser administrada por injeção com duração de 2 minutos em pacientes pediátricos.

Tabela 15 - Dosagem recomendada de daptomicina com base na idade de pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com infecções de pele e partes moles complicadas

Categoria de Idade	Dose*	Duração da Terapia
12 a 17 anos	5 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 30 minutos	Até 14 dias
7 a 11 anos	7 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 30 minutos	
2 a 6 anos	9 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 60 minutos	
1 a < 2 anos	10 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 60 minutos	

* Dose recomendada para pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com função renal normal. O ajuste de dose para pacientes pediátricos com diminuição da função renal não foi estabelecido.

Infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)
Os regimes posológicos recomendados com base na idade de pacientes pediátricos com infecções da corrente sanguínea por *S. aureus* (bacteremia) são mostrados na **Tabela 16** abaixo. Daptomicina deve ser administrada por via intravenosa em injeção de cloreto de sódio a 0,9% a cada 24 horas por até 42 dias.

Tabela 16 - Dosagem recomendada de daptomicina, com base na idade de pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com infecções da corrente sanguínea por *S. Aureus* (bacteremia)

Categoria de Idade	Dosagem*	Duração da Terapia [(1)]
12 a 17 anos	7 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 30 minutos	Até 42 dias
7 a 11 anos	9 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 30 minutos	
1 a 6 anos	12 mg/kg uma vez a cada 24 horas por infusão durante 60 minutos	

*Dosagem recomendada para pacientes pediátricos (1 a 17 anos) com função renal normal. O ajuste de dose em pacientes pediátricos com diminuição da função renal não foi estabelecido.
(1) A duração mínima para o tratamento de bacteremia pediátrica deve estar de acordo com a percepção do risco de complicações no paciente individual.

A daptomicina não deve ser administrada em pacientes pediátricos com idade inferior a 1 ano pelo risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) observados em cães neonatos (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

População especial

Insuficiência renal
A daptomicina é excretada principalmente pelos rins, portanto, é recomendado ajuste do intervalo de dose de daptomicina para pacientes adultos com depuração de creatinina (CLcr) < 30 mL/min, incluindo pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).
O regime posológico recomendado para esses pacientes adultos 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 adultos em hemodiálise podem receber três doses por semana. Quando possível, administrar daptomicina após a realização da hemodiálise nos dias de hemodiálise.
Não é necessário ajuste do intervalo de dose para pacientes adultos com depuração de creatinina (CLcr) ≥ 30 mL/min.
Monitorar a função renal e a CPK de pacientes adultos com insuficiência renal com frequência superior a uma vez por semana.

O regime posológico de daptomicina em pacientes pediátricos com insuficiência renal não foi estabelecido.

Insuficiência hepática
Não é necessário ajuste posológico na administração de daptomicina a 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.

Pacientes idosos
Não é necessário ajuste posológico de daptomicina em idosos com CLcr ≥ 30 mL/min.

Sexo
Não é necessário ajuste posológico com base no gênero na administração de daptomicina.

Obesidade
Não é necessário ajuste posológico de daptomicina em pacientes obesos.

Modo de administração
Em adultos, daptomicina é administrada por via intravenosa (IV), por injeção com duração de 2 minutos ou por infusão com duração de 30 minutos.
Em pacientes pediátricos, daptomicina é administrada por via intravenosa (IV), por infusão durante um período de 30 ou 60 minutos, dependendo da idade do paciente (veja Pacientes pediátricos).

Preparo de daptomicina para administração
ATENÇÃO:
• Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de

carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

A daptomicina é fornecida em frascos-ampola de dose única, contendo 500 mg de daptomicina, como pó liofilizado estéril.
O produto não contém conservantes ou agentes bacteriostáticos. Técnicas assépticas devem ser utilizadas para o preparo da solução IV final.
O conteúdo de um frasco-ampola de daptomicina é reconstituído, utilizando-se técnicas assépticas, para se obter uma concentração de 50 mg/mL, conforme segue:

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 daptomicina para expor a parte central do fechamento de borracha.
2. Limpe o topo da rolha de borracha com algodão embebido em álcool 70% ou outra solução antisséptica e espere secar. Após a limpeza, não toque na tampa de borracha ou permita que ela toque em qualquer outra superfície.
3. Transfira vagarosamente 10 mL de cloreto de sódio 0,9% solução para injeção através do centro da vedação de borracha no frasco de daptomicina. É recomendado utilizar uma agulha de transferência estéril de calibre 21 G (0,8 mm) ou menor diâmetro, ou um dispositivo sem agulha apontando-o em direção da parede do frasco.
4. Assegure que todo o pó de daptomicina seja umedecido pela rotação suave do frasco.
5. Deixe o produto umedecido em descanso por 10 minutos.
6. Faça movimentos circulares suaves com o frasco por alguns minutos, conforme necessário, até obter uma solução completamente reconstituída.
7. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg de daptomicina/mL) a partir do frasco utilizando uma agulha estéril de calibre 21 G (0,8 mm) ou menor diâmetro;

Adultos
Injeção intravenosa por 2 minutos
Para injeção IV durante o período de 2 minutos em pacientes adultos **apenas**, o volume apropriado de daptomicina reconstituída é administrado na concentração de 50 mg/mL.

Infusão Intravenosa por 30 minutos
Para infusão IV durante o período de 30 minutos em pacientes adultos, o volume apropriado de daptomicina reconstituída (na concentração de 50 mg/mL) é então diluído, utilizando uma técnica asséptica com cloreto de sódio 0,9% solução para injeção (volume típico de 50 mL).

Pacientes Pediátricos (1 a 17 anos)
Infusão intravenosa por 30 ou 60 minutos
Para infusão IV durante o período de 30 minutos em pacientes pediátricos, o volume apropriado de daptomicina reconstituída (na concentração de 50 mg/mL) é então diluído, utilizando uma técnica asséptica, em uma bolsa de infusão IV de 50 mL contendo cloreto de sódio 0,9% solução para injeção. A taxa de infusão deve ser mantida a 1,67 mL/min durante o período de 30 minutos.
Para infusão IV durante o período de 60 minutos em pacientes pediátricos, o volume apropriado de daptomicina reconstituída (na concentração de 50 mg/mL) é então diluído, utilizando uma técnica asséptica, em uma bolsa de infusão IV de 25 mL contendo cloreto de sódio 0,9% solução para injeção. A taxa de infusão deve ser mantida a 0,42 mL/min durante o período de 60 minutos.

A daptomicina não deve ser administrada por injeção com duração de 2 minutos em pacientes pediátricos (veja item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Pacientes Pediátricos (1 a 17 anos)**).
Antes da administração, inspecione visualmente o produto quanto à presença de material particulado.

Incompatibilidades
A daptomicina não é compatível com diluentes que contenham glicose.
Além dos nove medicamentos listados no subitem abaixo "**Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis**", aditivos e outros medicamentos não devem ser adicionados ao frasco de uso único ou à bolsa de infusão de daptomicina, ou infundido simultaneamente com daptomicina através do mesmo equipo IV, porque apenas estão disponíveis dados limitados sobre a compatibilidade. Se o mesmo equipo IV for utilizado para infusão sequencial de medicamentos diferentes, lavar a linha com uma solução intravenosa compatível antes e após a infusão com daptomicina.

Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis
A daptomicina é compatível com cloreto de sódio 0,9% e Solução de Ringer com Lactato.
Os seguintes fármacos mostraram ser compatíveis quando coadministrados com daptomicina através do mesmo equipo IV em bolsas de administração separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaína.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos
Durante os estudos clínicos de daptomicina, as seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas durante a terapia e durante o acompanhamento.

As reações adversas dos estudos clínicos (**Tabela 17**) estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão MedDRA.
Dentro de cada classe de sistema-órgão, as reações adversas estão classificadas por frequência, sendo as mais frequentes citadas primeiro. Além disso, a categoria correspondente de frequência para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): Muito comuns: ≥ 1/10 (≥ 10%); Comuns: ≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%); Incomuns: ≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%); Raras: ≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%); Muito raras: < 1/10.000 (< 0,01%).

Tabela 17 - Frequências de reações adversas nos estudos clínicos

Reação Adversa	**Frequência**
Infecções e Infestações	
Infecções fúngicas, infecções do trato urinário, infecção por Candida	Comum
Fungemia, candidíase vaginal, candidíase oral	Incomum
Diarreia associada a *Clostridium difficile*	Incomum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Anemia	Comum
Eosinofilia, linfadenopatia, trombocitose, leucocitose, trombocitopenia	Incomum

Distúrbio do metabolismo e nutrição	
Diminuição do apetite, hiperglicemia, desequilíbrio eletrolítico, hipomagnesemia, aumento de bicarbonato sérico	Incomum
Distúrbios psiquiátricos	
Ansiedade, insônia	Comum
Mudança de estado mental, alucinação (não especificado).	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura, cefaleia	Comum
Parestesia, distúrbio do paladar, tremor, irritação ocular, discinesia	Incomum
Distúrbios visuais	
Visão borrada	Incomum
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Vertigem, zumbido	Incomum
Distúrbios cardíacos	
Arritmia supraventricular, fibrilação atrial, palpitação atrial, parada cardíaca	Incomum
Distúrbios vasculares	
Hipertensão, hipotensão	Comum
Rubor	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	
Dor gastrointestinal e abdominal, constipação, diarreia, náusea, vômito, flatulência, inchaço, distensão abdominal	Comum
Dispepsia, estomatite, boca seca, desconforto epigástrico, dor gengival, hipoestesia oral.	Incomum
Distúrbios hepatobiliares	
Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	
Erupção cutânea, prurido	Comum
Urticária, eczema, erupção cutânea vesicular	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	
Dor dos membros	Comum
Artralgia, dor muscular, fraqueza muscular, mialgia, cãimbras musculares	Incomum
Distúrbios renais e urinários	
Insuficiência renal, incluindo alterações renais e falência renal, proteinuria, lesão renal (não especificado)	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	
Vaginite	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Tosse	Rara
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Reações no local da infusão, pirexia, astenia	Comum
Fadiga, calafrios, hipersensibilidade	Incomum
Laboratoriais	
Aumento da creatina fosfoquinase (CPK) sanguínea, testes de função hepática anormais (TGO, TGP ou fosfatase alcalina aumentadas)	Comum
Aumento da desidrogenase lática (DHL) sanguínea, aumento da creatinina sanguínea, aumento da Razão Normal Internacional (RNI), aumento de fósforo no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase	Incomum
Tempo de protrombina (TP) prolongado	Rara

As reações adversas mais comuns em pacientes pediátricos (IPPMc) foram diarreia (7%), aumento da CPK sanguínea (5,5%), pirexia (3,9%), prurido (3,1%), dor de cabeça (2,7%), vômito (2,7%) e dor abdominal (2%).

As reações adversas mais comuns em pacientes pediátricos (SAB) foram vômito (10,9%), diarreia (10,9%), pirexia (9,1%) e aumento da CPK sanguínea (7,3%).

Reações adversas de experiência pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização com daptomicina. Por estas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança as frequências, as quais são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão MedDRA (**Tabela 18**).

Tabela 18 - Reações adversas de experiência pós-comercialização

Infecções e infestações
Diarreia associada ao *Clostridium difficile**

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico e sanguíneo Anemia, reações de hipersensibilidade* incluindo, mas não limitada a anafilaxia, angioedema, eosinofilia pulmonar, prurido, urticária, falta de ar, dificuldade de engolir, eritema truncal.
Distúrbios do sistema nervoso Neuropatia periférica*
Distúrbios renais e urinários Nefrite túbulo-intersticial (NTI)*
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Pneumonia eosinofílica*, tosse, pneumonia em organização
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos Reações cutâneas graves, incluindo erupção cutânea vesicular, com ou sem envolvimento da membrana mucosa (síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*, pustulose exantemática generalizada aguda
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo Rabdomiólise*
Laboratoriais Aumento da mioglobina, diminuição na contagem de plaquetas
Condições Gerais e de administração: Pirexia

* Veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0063

Produzido por:
Biological E. Limited
Medchal Malkajgiri – Índia

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/11/2025.

IB111125





Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; III - DIZERES LEGAIS	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
19/05/2025	0672279/25-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1374713/24-4	07/10/2024	RDC 73/2016 - GENÉRICO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	28/04/2025	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
09/01/2025	0028890/25-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg