

EXFUNO[®]
daptomicina

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Pó liofilizado para Solução Injetável

500 mg

Bula Profissional da Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EXFUNO® Daptomicina

Pó liofilizado para Solução Injetável
500 mg

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

O EXFUNO® 500 mg – embalagem contendo 1 ou 5 frascos-ampola com pó liofilizado para solução injetável.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 500 mg de daptomicina.

Excipiente: hidróxido de sódio

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O EXFUNO® (daptomicina) é indicado para o tratamento das infecções listadas a seguir:

Infecções complicadas de pele e partes moles

Infecções 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-negativos ou anaeróbios.

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

Infecções 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-negativos ou anaeróbios.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções complicadas de pele e partes moles (IPPMc)

Pacientes adultos com infecções complicadas de pele e partes moles (IPPMc) clinicamente documentada participaram de dois estudos randomizados, multinacionais, multicêntricos, cego ao investigador, grupo paralelo, comparando **daptomicina** (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) por até 14 dias de tratamento. 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. Comorbidades incluíram diabetes mellitus e doença vascular periférica.

Tabela 1 – Diagnóstico primário no basal (população ITT^a)

Diagnóstico Primário	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901	
	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 maior	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 foram posteriormente classificados como celulite complicada, abscessos maiores, 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 (CE) no teste de cura (TOC). Em ambos os estudos, critérios de não-inferioridade pré-especificados entre **daptomicina** e o comparador foram atendidos, como mostra a Tabela 2:

Tabela 2 - Taxas de sucesso clínico TOC^a para as populações ITT-M e CE

População	DAP-SST-9801			DAP-SST-9901		
	daptomicina	Comparador	95% IC ^b	daptomicina	Comparador	95% IC ^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
CE ^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 basal.

^d: população CE : Inclui todos os indivíduos da população ITT reunindo os seguintes critérios: critérios de estudo para infecção encontrada, a medicação correta para estudo de duração adequada, sem alteração de antibióticos, necessárias avaliações clínicas 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
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilina (MSSA) ^a	170/198 (86%)	180/207 (87%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) ^a	21/28 (75%)	25/36 (69%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94%)	80/88 (91%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85%)	22/29 (76%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100%)	9/11 (82%)
<i>Enterococcus faecalis</i> (apenas os sensíveis à vancomicina)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

^a. Conforme determinado pelo laboratório central.

Bacteremia/ Endocardite *S. Aureus*

Pacientes adultos com bacteremia por *S. aureus* foram incluídos em um estudo randomizado, multicêntrico, multinacional, aberto, de grupo paralelo comparando **daptomicina** (6 mg/kg IV a cada 24h) com vancomicina (1 g IV a cada 12 h), ou uma penicilina anti-estafilocócica semi-sintética (nafcilina, oxacilina, cloxacilina ou flucloxacilina 2 g IV a cada 4h por dia). O tratamento de comparação era para ser combinado com gentamicina a 1 mg/kg a cada 8 h para os primeiros 4 dias. Os pacientes com válvulas cardíacas prostéticas, 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 (de puração) 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 do Teste de Cura (6 semanas após a última dose do tratamento) foram realizados por um Comitê de Adjucação mascarado quanto ao 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 **daptomicina**, 122 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 basais demográficas foram 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 metilina (MRSA) foi de 37,5% e 38,3% para **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 4:

Tabela 4 – Taxa de sucesso no teste de cura nas populações ITT e PP, avaliado pelo Comitê de Adjucação (desfechos primários)

População	Taxa Sucesso ^c		Diferença entre: daptomicina – Comparador (95% IC) ^d
	n/N (%)		
	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 chaves de inclusão e exclusão e as avaliações chaves.

^c: definido como um desfecho composto baseado 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 5 a seguir:

Tabela 5 - Taxas de Sucesso do Comitê de Adjucação no 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 (Intervalo de Confiança de 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 modificado.

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 ICMS (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 (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pneumonia Adquirida na Comunidade

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

Referência bibliográfica

Cubicin(daptomycin) 2.5 Clinical Overview: Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Women of childbearing potential, pregnancy, breast-feeding and fertility, Clinical studies; Novartis. 29-Oct-2012.

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 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 metilina, vancomicina e linezolida.

Estudos in vitro têm investigado as interações da **daptomicina** com outros antibacterianos. Antagonismo, como determinado pelos estudos de curva de eliminação bacteriana, não foi observado. Interações sinérgicas in vitro de **daptomicina** com aminoglicosídeos, antibacterianos beta-lactâmicos e rifampicina tem se mostrado contra alguns isolados de estafilococos (incluindo alguns isolados resistentes à metilina) 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 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 suscetibilidade foi observado em ambos os isolados de *S. aureus* e de enterococos após terapia com **daptomicina**.

- Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica

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

Farmacocinética

- 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 na 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, 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_{cr} < 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** iniba ou induza 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**. A meia vida plasmática terminal em voluntários saudáveis é de 7-9 horas.

O clearance (de puração) plasmático da **daptomicina** é de aproximadamente 7 a 9 mL/h/kg e seu clearance (de puração) 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.

- 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. Concentrações de 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 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 **daptomicina** de 4 mg/kg por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, a média total de clearance (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 $C_{\text{máx}}$.

Pacientes Pediátricos

A farmacocinética da **daptomicina**, após uma dose única de **daptomicina** 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. Em dois grupos mais jovens (7 a 11 anos e 2 a 6 anos), o clearance (depuração) total foi maior em comparação com o de adolescentes, resultando em menor exposição (AUC e $C_{\text{máx}}$) e menor meia-vida de eliminação. Após uma dose única de 8 ou 10 mg/kg em crianças de 2 a 6 anos de idade, o clearance (depuração) e a meia-vida de eliminação foram equivalentes a estes parâmetros no grupo de mesma faixa etária que recebeu uma dose de 4 mg/kg. Em um estudo de dose única em bebês de 3 a 12 meses de idade (4 mg/kg) e 13 a 24 meses de idade (6 mg/kg), o clearance (depuração) e a meia-vida de eliminação da **daptomicina** foram similares a estes parâmetros em crianças de 2 a 6 anos de idade que receberam uma dose única de 4, 8 ou 10 mg/kg. Os resultados destes estudos demonstram que a exposição em pacientes pediátricos (< 12 anos de idade) em todas as doses é menor do que a exposição em adultos em doses comparáveis. A eficácia não foi avaliada nestes estudos de dose única.

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 com diferentes graus de insuficiência renal, o clearance (depuração) total da **daptomicina** diminuiu e a exposição sistêmica (AUC) aumentou. A média da AUC em pacientes com $CL_{\text{cr}} < 30$ 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 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 $39,9 \text{ kg/m}^2$) e 6 voluntários extremamente obesos ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). 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**.

Lactação

Em um estudo com um único caso humano, **daptomicina** foi administrado 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 com efeitos músculoesqueléticos. No entanto, não houve alterações nos músculos cardíaco ou liso. Os efeitos músculoesqueléticos 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 **daptomicina**.

Em ratos e cachorros adultos, efeitos nos nervos periféricos (caracterizados por degeneração axonal e 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 músculoesqueléticos 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 músculoesqueléticos 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.

Efeitos da **daptomicina** foram avaliados em cachorros neonatais seguindo a administração intravenosa uma vez ao dia por 28 dias consecutivos a partir dos dias pós natal 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 $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} de ≥ 321 micrograma/mL e $\geq 1,470$ micro•h/mL, respectivamente, sinais clínicos de espasmos, rigidez nos membros e comprometimento do uso dos membros foram observados. Resultando diminuição do peso corporal e da condição geral do corpo na dose ≥ 50 mg / kg / dia foi necessária a descontinuação precoce por PND19. Ao nível da dose de 25 mg/ Kg/dia, os valores associados de C_{max} e AUC_{inf} de 147 microgramas/ml e 717 micro • h /mL, respectivamente, foram observados sinais clínicos leves de espasmos e uma incidência de rigidez muscular, sem quaisquer efeitos sobre o peso corporal e foram reversíveis ao longo de um período de recuperação de 28 dias. Estes dados indicam uma margem limite 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 músculo esquelético e tecido avaliado, em qualquer nível de dose. Não foi observado nenhum sinal clínico adverso para estes órgãos alvo de toxicidade nos cães que receberam 10 mg/kg/dia de **daptomicina**, com os valores associados de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} 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.

O desenvolvimento embrio-fetal e estudos teratogênicos realizados em ratos e coelhos em doses de até 75 mg/kg (2 e 4 vezes a dose de 6 mg/kg no homem, 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

O **EXFUNO**[®] é contraindicado a 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 ao **EXFUNO**[®] ocorrer, descontinue o medicamento e inicie terapia adequada.

Pneumonia

O **EXFUNO**[®] não é indicado para o tratamento da pneumonia. Tem sido demonstrado em estudos clínicos que **daptomicina** 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 (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Efeitos músculoesqueléticos

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

É recomendado que:

- Pacientes recebendo **EXFUNO**[®] sejam monitorados para o desenvolvimento de dores musculares ou fraqueza, particularmente das extremidades distais.
- Em pacientes que recebem **EXFUNO**[®], 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 **EXFUNO**[®] mais frequentemente que uma vez por semana.
- O **EXFUNO**[®] deve ser descontinuado 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 tem aumentos marcantes na CPK, com níveis maiores que 2.000 U/L ($\geq 10 \times$ LSN).
- A suspensão temporária dos agentes associados à rhabdomiólise, tais como inibidores da HMG-CoA redutase, em pacientes recebendo **EXFUNO**[®] deve ser considerada.

Neuropatia periférica

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

Pneumonia eosinofílica

A pneumonia eosinofílica tem sido relatada em pacientes recebendo **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 re-exposição tem sido relatada. Os pacientes que desenvolverem estes sinais e sintomas ao receberem **EXFUNO**[®] devem ser submetidos à avaliação médica imediata, incluindo, se apropriado, lavagem broncoalveolar, para excluir outras causas (por exemplo, infecção bacteriana, infecção por fungos, parasitas, outros medicamentos) e o **EXFUNO**[®] deve ser interrompido imediatamente. O tratamento com corticoides sistêmicos é recomendado.

Reação relacionada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e nefrite túbulo-intersticial (NTI)

Experiências pós-comercialização de DRESS e NTI têm sido relatadas com **EXFUNO**[®]. Pacientes que desenvolveram febre, erupção cutânea, eosinofilia periférica e/ou novo ou agravamento da insuficiência renal ou de outros órgãos, enquanto recebem **EXFUNO**[®], devem passar por avaliação médica. Se houver suspeita de DRESS e/ou NTI, **EXFUNO**[®] deve ser interrompido imediatamente e o tratamento apropriado estabelecido.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile*

Diarreia associada ao *Clostridium 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, o **EXFUNO®** poderá ter de ser descontinuado 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 suscetibilidade 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.

Micro-organismos não-suscetíveis

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

População especial

Insuficiência renal

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

Pacientes pediátricos

Em pacientes pediátricos com idade inferior a 1 ano não deve ser administrado **EXFUNO®** devido ao risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) que foram observados em cachorros neonatais (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

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

O **EXFUNO®** somente deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado sobrepujar o potencial risco para o feto.

Estudos de desenvolvimento embrionário e teratológicos realizados em ratos e coelhos não revelaram evidências de danos ao feto devido à **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 **EXFUNO®**.

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**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **daptomicina** sofre pequeno ou nulo metabolismo 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 um falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão da Normalização Internacional (RNI) de maneira significativa e concentração-dependente, quando determinados reagentes de tromboplastina recombinante são utilizados para o ensaio. A possibilidade de resultados de TP/ RNI erroneamente elevados, devido à 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 que está sendo tratado com **EXFUNO®**, recomenda-se que os médicos:

1. Repitam a avaliação do TP/ RNI, solicitando que a amostra seja retirada imediatamente antes da próxima dose de **EXFUNO®** (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 TP/ RNI anormalmente elevados.

Interações antecipadas resultando em uso concomitante não recomendado

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 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 **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. Cautela é necessária quando **daptomicina** é coadministrada com tobramicina.

A experiência da administração concomitante de **daptomicina** com varfarina é limitada. Estudos de **daptomicina** com anticoagulantes, que não a varfarina, não foram conduzidos. 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

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após reconstituição: 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°C 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°C 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.

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.

Aspecto físico

Pó liofilizado de coloração amarelo claro a marrom claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

O **EXFUNO**[®] é administrado por via intravenosa (IV), por injeção com duração de 2 minutos ou por infusão com duração de 30 minutos.

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 **EXFUNO**[®], ou infundido simultaneamente com **daptomicina** através da mesma linha IV, porque apenas estão disponíveis dados limitados sobre a compatibilidade. Se a mesma linha IV for utilizada para infusão sequencial de medicamentos diferentes, lavar a linha com uma solução intravenosa compatível antes e após a infusão com **EXFUNO**[®].

Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis

A **daptomicina** é compatível com cloreto de sódio 0,9% e injeção de Ringer lactato.

Os seguintes fármacos mostraram ser compatíveis na coadministrados com **daptomicina** através da mesma via IV em bolsas de administração separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaína.

Preparo de **EXFUNO[®] para administração**

O **EXFUNO**[®] 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 **EXFUNO**[®] é reconstituído, utilizando-se técnicas assépticas, para se obter uma concentração de 50 mg/mL, conforme segue:

****EXFUNO**[®] 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 **EXFUNO**[®] 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% através do centro da vedação de borracha no frasco de **EXFUNO**[®], usando uma agulha de transferência estéril que é de calibre 21 ou menor diâmetro, ou um dispositivo sem agulha apontando-o em direção da parede do frasco;
4. Assegure que todo o pó de **EXFUNO**[®] 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 que se obtenha 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 ou menor diâmetro;
 8. A solução de **EXFUNO**[®] 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.

O EXFUNO[®] 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 **EXFUNO**[®] para expor a parte central da vedação 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% através do centro do fechamento de borracha no frasco de **EXFUNO**[®], apontando a agulha em direção da parede do frasco;
 4. Assegure que todo o pó de **EXFUNO**[®] 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 que se obtenha 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 ou menor diâmetro;
- Antes da administração, inspecione visualmente o produto quanto à presença de material particulado.

Posologia

Dosagem e administração em adultos.

Infecções complicadas da pele e partes moles

O **EXFUNO**[®] 4 mg/kg é administrada 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 **EXFUNO**[®] 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**).

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

O **EXFUNO**[®] 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 **EXFUNO**[®] 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**).

População especial

- Insuficiência renal

A **daptomicina** é excretada principalmente pelos rins, portanto, um ajuste do intervalo de dose de **EXFUNO**[®] é recomendado para pacientes com clearance (depuração) de creatinina (CLCr) < 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 **EXFUNO**[®] após a realização da hemodiálise nos dias de hemodiálise.

Não é necessário ajuste do intervalo de dose para pacientes com clearance (depuração) de creatinina (CLCr) ≥ 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 na administração de **EXFUNO**[®] 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 **EXFUNO**[®] a pacientes idosos com CLCr ≥ 30 mL/min.

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia da **daptomicina** em pacientes pediátricos menores de 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos no item "Características Farmacológicas", subitem "Farmacocinética – Pacientes Pediátricos", mas nenhuma recomendação de posologia pode ser feita.

Em pacientes pediátricos com idade inferior a 1 ano não deve ser administrado **EXFUNO**[®] devido ao risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) que foram observados em cães neonatais (veja o item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**)

- Sexo

Não é necessário ajuste posológico baseado no gênero na administração de **EXFUNO**[®].

- Obesidade

Não é necessário ajuste posológico de **EXFUNO**[®] a pacientes obesos.

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 6) 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 primeiro. Além disso, a correspondente categoria de frequência para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

Tabela 6 – 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
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, câimbras musculares	incomum
Distúrbios renais e urinários	
Insuficiência renal, incluindo alterações renais e falência renal, proteinúria, lesão renal (não especificado)	incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama	
Vaginite	incomum
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 láctica (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

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 desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão MedDRA. (Tabela 7)

Distúrbio no sistema linfático e sanguíneo.

Trombopenia

Tabela 7 – Reações adversas de experiência pós-comercialização

<p>Infecções e Infestações</p> <p>Diarreia associada ao <i>Clostridium difficile</i>*</p>
<p>Distúrbios do Sistemas sanguíneo e linfático</p> <p>Trombocitopenia</p>
<p>Distúrbios do sistema imunológico e sanguíneo</p> <p>Anemia, reações de hipersensibilidade* incluindo, mas não limitada a, anafilaxia, angioedema, reação relacionada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e eosinofilia pulmonar, prurido, urticária, falta de ar, dificuldade de engolir, eritema truncal</p>
<p>Distúrbios do sistema nervoso</p> <p>Neuropatia periférica*</p>
<p>Distúrbios renais e urinários</p> <p>Nefrite túbulo-intersticial (NTI)</p>
<p>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</p> <p>Pneumonia eosinofílica*, tosse, pneumonia em organização</p>
<p>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</p> <p>Reações cutâneas graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e erupção cutânea vesicular, com ou sem envolvimento das mucosas, pustulose exantemática generalizada aguda</p>
<p>Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo</p> <p>Rabdomiólise*</p>
<p>Laboratoriais</p> <p>Aumento da mioglobina, diminuição na contagem de plaquetas</p>
<p>Condições Gerais e de administração:</p> <p>Pirexia</p>

*Veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, cuidado de suporte é aconselhável. O EXFUNO® (daptomicina) é lentamente removido 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

MS – 1.5143.0041

Farmacêutico Responsável: Fabíola F. Rorato CRF SP: 38.718

Fabricado por:

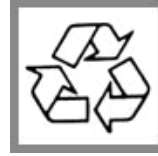
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,
FTO Unit IX, Plot No. Q1 to Q5, Phase III, VSEZ, Duvvada,
Visakhapatnam District, 530 046, Andhra Pradesh, Índia.

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11
Jd. São Luís, São Paulo – SP
CEP: 05802-140
CNPJ N°: 03.978.166/0001-75

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA. / USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, SÓ PODE SER UTILIZADO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/01/2020

DP_0320/BL-04PS