

Declaração científica
da *American Heart Association* (AHA)

Endocardite Infecciosa em Adultos

Diagnóstico,
Terapia Antimicrobiana
e Manejo de Complicações

Bil Randerson Bassetti

CRM-ES 10.268



AlmTec
Ciência Médica Editorial

Dr.Reddy's

Projeto editorial, produção gráfica e copyrights:



AlamTec
Ciência Médica Editorial

Rua das Roseiras, 464
CEP 03144-090 – São Paulo-SP
Tel/Fax: (11) 2341-8045
E-mail: contato@alamtec.com.br | www.alamtec.com.br

© 2021 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.
Todos os direitos reservados. Versão Brasileira

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

Este conteúdo é oferecido pela Dr. Reddy's como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na Circular aos Médicos (bula). Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos emitida pelo fabricante.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

Endocardite Infecciosa em Adultos

Diagnóstico, Terapia Antimicrobiana e Manejo de Complicações

Uma declaração científica
para profissionais de saúde
da *American Heart Association*

Endossado por *Infectious Diseases
Society of America*

Bil Randerson Bassetti

CRM-ES 10.268

Infectologista

Coordenador do Serviço de Controle de Infecção
Hospitalar (SCIH) e Infectologia do Hospital Estadual
Central – Vitória, ES

Mestre em Biotecnologia – Universidade Federal do
Espírito Santo

Professor de Doenças Infecciosas na Escola de
Medicina da Santa Casa de Vitória, ES

Em 2015, a *American Heart Association* (AHA) publicou em uma das principais revistas da especialidade sua posição científica sobre o manejo da endocardite infecciosa (EI). Por sua relevância, o documento foi endossado pela *Infectious Diseases Society of America*, tornando-se uma das principais referências no manejo dessa desafiadora síndrome.¹

O documento traz recomendações baseadas no nível de evidência e no grau de recomendação, construído a partir de uma análise do peso das publicações e na relação desses estudos com o risco benefício, dentre outras ponderações. As recomendações podem ter nível de evidência I-A, que seria a recomendação de maior força, ou as de menor impacto científico, mas, com alguma relevância pelos resultados, o que seria nível IIb-C, por exemplo.

O princípio do tratamento da EI está na erradicação microbiana com esterilização da vegetação. Entretanto, há que se lem-

brar de que essa é uma infecção de grande inóculo bacteriano e com bactérias embebidas em uma matriz extracelular própria, a qual chamamos de biofilme, em que a imunidade e a grande maioria dos antimicrobianos têm muita dificuldade de penetrar e cumprir com o objetivo. Dessa forma, a terapia antimicrobiana precisa respeitar os princípios de farmacocinética e farmacodinâmica (Pk/Pd), assim como outras características antimicrobianas, como seu poder bactericida, sua capacidade de penetração no biofilme e ação em bactérias com metabolismo reduzido, como as pequenas variantes de colônia. Assim, percebemos que esse é um verdadeiro desafio para o antibiótico!

O cenário atual em relação à EI e aos microrganismos multirresistentes (MMR) tem epidemiologia variável, e depende da realidade de cada serviço. No entanto, o uso cada vez maior de dispositivos médicos (cateteres, marca-passos), vem estre-

tando a relação destes agentes e as valvas cardíacas. O aspecto prático da infecção por esses MMR na EI está na redução do arsenal terapêutico disponível, o que pode contribuir com desfechos desfavoráveis. Neste contexto, novos medicamentos, como a daptomicina, ganham maior importância no manejo da EI.

Os primeiros estudos de daptomicina em endocardite indicavam eficácia relativa para a infecção das valvas direitas com dose de 6 mg/kg, hoje sabidamente baixa.² Entretanto, a guia terapêutica da AHA já coloca a daptomicina como medicamen-

to potencial para infecções de valvas nativas, por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (MSSA), com nível de evidência IIa-B. Apesar dessa indicação, talvez o grande papel da daptomicina esteja em infecções por *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA), mesmo nas infecções localizadas nas valvas esquerdas, desde que com dose adequada, de pelo menos 8 a 10 mg/kg/dia.³ Nessa época, o nível de evidência dessa dose, que ainda não era aprovada pela agência reguladora americana (*Food and Drug Administration* – FDA) era IIb-C, ou seja, ainda relativamente fraco para o uso rotineiro desse medicamento como terapia de primeira linha. Apesar desse nível de indicação, como se trata de um tratamento prolongado (6 semanas), há que se considerar os potenciais efeitos adversos de outras opções terapêuticas, como a vancomicina, destacando-se nefrotoxicidade e ototoxicidade, que geralmente dependem da dose e do tempo de exposição ao medicamento.⁴

Um outro coco Gram-positivo com opções terapêuticas ainda mais escassas é o *Enterococco* resistente à vancomicina (VRE), além das penicilinas. Para este agente, temos especificamente duas opções terapêuticas viáveis, a linezolida e a daptomicina. Em ambos os casos, o nível de evidência é fraco (IIb-C), mas, sem outras alternativas, aqui prevalecem as questões de reações adversas, Pk/Pk e potencial bactericida dos medicamentos.⁵⁻⁹

“Entretanto, a guia terapêutica da AHA já coloca a daptomicina como medicamento potencial para infecções de valvas nativas, por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (MSSA), com nível de evidência IIa-B. Apesar dessa indicação, talvez o grande papel da daptomicina esteja em infecções por *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA), mesmo nas infecções localizadas nas valvas esquerdas, desde que com dose adequada, de pelo menos 8 a 10 mg/kg/dia.³”

Medicamento	Dose	Redução logarítmica do inóculo	Efeito adverso preocupante
Linezolida	600 mg 12/12 hrs	Bacteriostática	Plaquetopenia após 14 dias, neuropatia
Daptomicina	10 a 12 mg/kg/dia	Bactericida	Pneumonite eosinofílica

“ Nos últimos 5 anos, desde a publicação desta guia terapêutica, podemos considerar que houve amadurecimento significativo acerca do uso de daptomicina no contexto das infecções complicadas por Gram-positivos, incluindo a EI, dando à ela uma posição de destaque no manejo dessas infecções. ”

Para cepas com concentração inibitória mínima elevada para *Enterococcus* (ex. 3 mcg/ml) ou bacteremia persistente, poderá ser considerada a associação com ampicilina ou mesmo a ceftarolina.¹⁰⁻¹³

Nos últimos 5 anos, desde a publicação desta guia terapêutica, podemos considerar que houve amadurecimento significativo acerca do uso de daptomicina no contexto das infecções complicadas por Gram-positivos, incluindo a EI, dando à ela uma posição de destaque no manejo dessas infecções. Certamente novas evidências vêm sendo construídas em favor desses “novos” medicamentos, não somente em relação à eficácia clínica, mas também balizando os novos contextos de Pk/Pk e as mudanças nas concentrações inibitórias mínimas ao longo do tempo.

Referências

- 1 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*. 2015;132:1435-86.
- 2 Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; S aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-665. doi:10.1056/NEJMoa053783.
- 3 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121:1005-1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488.
- 4 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121:1005-1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488.
- 5 Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:273-280. doi: 10.1093/jac/dkl219.
- 6 Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:175-180. doi: 10.1093/jac/dkp154.

- 7 Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin resistant enterococcus endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1373–1375. doi: 10.1086/319986.
- 8 Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *J Infect*. 2006;52:300–304. doi: 10.1016/j.jinf.2005.05.022.
- 9 Tsigrelis C, Singh KV, Coutinho TD, Murray BE, Baddour LM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis: linezolid failure and strain characterization of virulence factors. *J Clin Microbiol*. 2007;45:631–635. doi: 10.1128/JCM.02188-06.
- 10 Hidron AI, Schuetz AN, Nolte FS, Gould CV, Osborn MK. Daptomycin resistance in *Enterococcus faecalis* prosthetic valve endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1394–1396. doi: 10.1093/jac/dkn105.
- 11 Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4042–4045. doi: 10.1128/AAC.02481-12.
- 12 Sakoulas G, Rose W, Nonejuie P, Olson J, Pogliano J, Humphries R, Nizet V. Ceftaroline restores daptomycin activity against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1494–1500. doi: 10.1128/AAC.02274-13.
- 13 Sakoulas G, Bayer AS, Pogliano J, Tsuji BT, Yang SJ, Mishra NN, Nizet V, Yeaman MR, Moise PA. Ampicillin enhances daptomycin- and cationic host defense peptide-mediated killing of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:838–844. doi: 10.1128/AAC.05551-11.

EXFUNO[®]

daptomicina

APRESENTAÇÕES: EXFUNO[®] 500 mg – embalagem contendo 1 ou 5 frascos-ampola com pó liofilizado para solução injetável. **USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO (1 A 17 ANOS).** **INDICAÇÕES:** O EXFUNO[®] (daptomicina) é indicado 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 da 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. **CONTRAINDICAÇÕES:** O EXFUNO[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à daptomicina ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Anafilaxia/reações de hipersensibilidade.** Anafilaxia/reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo daptomicina. 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. 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. **Efeitos músculoesqueléticos:** Aumento nos níveis de CPK no plasma, dores musculares, fraqueza e/ou rabdomiólise foram relatados durante o tratamento com daptomicina. É recomendado que: 1. Pacientes recebendo EXFUNO[®] sejam monitorados quanto ao desenvolvimento de dores musculares ou fraqueza, particularmente das extremidades distais. 2. Em pacientes que recebem EXFUNO[®], avaliar os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) e, com mais frequência nos pacientes que receberam tratamento concomitante ou recente antes da terapia com inibidor da HMG-CoA redutase. 3. Monitorar os pacientes com desenvolvimento de elevações da CPK enquanto recebem EXFUNO[®] com frequência superior a uma vez por semana. 4. 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 (≥ 10 x LSN). 5. 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 EXFUNO[®]. **Pneumonia eosinofílica:** Foi relatada pneumonia eosinofílica em pacientes que receberam daptomicina. 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 EXFUNO[®], devem passar por avaliação médica. Se houver suspeita

de DRESS, **EXFUNO[®]** deve ser interrompido 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 **EXFUNO[®]** devem passar por avaliação médica. Se houver suspeita de NTI, **EXFUNO[®]** deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento apropriado estabelecido. **Diarreia associada ao *Clostridioides difficile*.** Diarreia associada ao *Clostridioides difficile* (DACD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo daptomicina. Se DACD for suspeita ou confirmada, **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 com uso de um procedimento padronizado e uma avaliação diagnóstica do paciente deve ser realizada 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. **Micro-organismos não-susceptíveis:** O uso de antibacterianos pode favorecer a proliferação de microorganismos não-susceptíveis. Se ocorrer uma 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, **EXFUNO[®]** não deve ser administrado 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. 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. **Gravidez e lactação. Mulheres com potencial de engravidar:** Não há recomendações específicas para mulheres com potencial de engravidar. **Gravidez:** Não há estudos adequados e bem controlados de daptomicina em grávidas. **Lactação:** A daptomicina passa para o leite humano em concentrações muito baixas. 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 da daptomicina na fertilidade humana. Nenhum prejuízo na fertilidade foi demonstrado nos estudos em ratos fêmeas e machos. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O **EXFUNO[®]** 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. Se confrontado por um resultado de TP/RNI anormalmente elevado em um paciente em tratamento com **EXFUNO[®]**, recomenda-se que os médicos: 1. Repitam a avaliação do TP/RNI, solicitando que a amostra seja re-

tirada 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 **EXFUNO**[®]. **Interações a serem consideradas.** A daptomicina foi avaliada em estudos de interação fármaco-fármaco em 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.

POSOLOGIA: Posologia Adultos: Infecções da pele e partes moles complicadas. O **EXFUNO**[®] 4 mg/kg é administrado em pacientes adultos por via intravenosa, 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). **Infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia).** O **EXFUNO**[®] 6 mg/kg é administrado em pacientes adultos por via intravenosa, 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).

Pacientes pediátricos (1 a 17 anos): Infecções da pele e partes moles complicadas. Os regimes posológicos são recomendados com base na idade de pacientes pediátricos com IPPMc. O **EXFUNO**[®] deve ser administrado por via intravenosa em injeção de cloreto de sódio a 0,9% a cada 24 horas por até 14 dias. O **EXFUNO**[®] não deve ser administrado 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. **Infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* (bacteremia).** Os regimes posológicos são recomendados com base na idade de pacientes pediátricos com infecções da corrente sanguínea por *S. aureus* (bacteremia). O **EXFUNO**[®] deve ser administrado por via intravenosa em injeção de cloreto de sódio a 0,9% a cada 24 horas por até 42 dias. **O EXFUNO[®] não deve ser administrado por injeção com duração de 2 minutos em pacientes pediátricos.**

População especial - Insuficiência renal: A daptomicina é excretada principalmente pelos rins, portanto, é recomendado ajuste do intervalo de dose de **EXFUNO**[®] 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 **EXFUNO**[®] 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 **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**[®] em idosos com CLcr ≥ 30 mL/min. **Sexo:** Não é necessário ajuste posológico com base no gênero na administração de **EXFUNO**[®]. **Obesidade:** Não é necessário ajuste posológico de **EXFUNO**[®] em pacientes obesos. É recomendado o uso da agulha de calibre 21

para reconstituição do frasco para diluição. **REAÇÕES ADVERSAS:** Durante os estudos clínicos de daptomicina, as seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas durante a terapia e durante o acompanhamento. **Reação comum:** Infecções fúngicas, infecções do trato urinário, infecção por candida, anemia, ansiedade, insônia, tontura, cefaleia, hipertensão, hipotensão, dor gastrointestinal e abdominal, constipação, diarreia, náusea, vômito, flatulência, inchaço, distensão abdominal, erupção cutânea, prurido, dor dos membros, reações no local da infusão, pirexia, astenia, aumento da creatina fosfoquinase (CPK) sanguínea, testes de função hepática anormais (TGO, TGP ou fosfatase alcalina aumentadas), 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 e aumento de aspartato aminotransferase. **Reação incomum:** Fungemia, candidíase vaginal, candidíase oral, diarreia associada a *Clostridioides difficile*, eosinofilia, linfadenopatia, trombocitose, leucocitose, trombocitopenia, diminuição do apetite, hiperglicemia, desequilíbrio eletrolítico, hipomagnesemia, aumento de bicarbonato sérico, mudança de estado mental, alucinação (não especificado), parestesia, distúrbio do paladar, tremor, irritação ocular, discinesia, visão borrada, vertigem, zumbido, arritmia supraventricular, fibrilação atrial, palpitação atrial, parada cardíaca, rubor, dispepsia, estomatite, boca seca, desconforto epigástrico, dor gengival, hipoestesia oral, urticária, eczema, erupção cutânea vesicular, artralgia, dor muscular, fraqueza muscular, mialgia, câimbras musculares, insuficiência renal, incluindo alterações renais e falência renal, proteinúria, lesão renal (não especificado), vaginite, fadiga, calafrios e hipersensibilidade. **Reação rara:** Icterícia, tempo de protrombina (TP) prolongado e tosse. 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 desconhecida: Diarreia associada ao *Clostridioides difficile*, trombocitopenia, neuropatia periférica, anemia, reações de hipersensibilidade incluindo, mas não limitada a, anafilaxia, angioedema, erupção cutânea relacionada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicas (DRESS) e eosinofilia pulmonar, prurido, urticária, falta de ar, dificuldade de engolir, eritema truncal, neuropatia periférica, pneumonia eosinofílica, tosse, pneumonia em organização, reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e erupção cutânea vesicular, com ou sem envolvimento das mucosas, pustulose exantemática generalizada aguda, rabdomiólise, aumento da mioglobina, diminuição na contagem de plaquetas e pirexia. **DIZERES LEGAIS:** MS - 1.5143.0041. Farmacêutico Responsável: Meire H. Fujiwara CRF - SP: 35.146. **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: 03.978.166/0001-75. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA USO RESTRITO A HOSPITAIS.** SAC 0800.87.89.055 carebrasil@drreddys.com. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CONTRAINDICAÇÕES:** O EXFUNO[®] É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À DAPTOMICINA OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O EXFUNO[®] 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.

Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. EX mini V04 – 05/2021.

EXFUNO

daptomicina 500 mg

Desospitalizar é dar ao seu paciente um tratamento eficaz e seguro com comodidade

Exfuno é intercambiável
à daptomicina referência.



Os resultados
que você já conhece,
**com a qualidade que
você confia!**

1. <https://www.portaldoenvelhecimento.com.br/desafios-da-desospitalizacao/>. Acesso em 04/03/2021.
2. Bula do produto.

Material destinado aos profissionais de saúde habilitados e prescrever e/ou dispensar medicamento.

