

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](mailto:contato@alamtec.com.br) | [www.alamtec.com.br](http://www.alamtec.com.br)

© 2020 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>5-9</sup>

“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.<sup>3</sup>”

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.<sup>10-13</sup>

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:** 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. **INDICAÇÕES: 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 SANGÜÍNEA 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. **CONTRAINDICAÇÕES: 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 a daptomicina. Se uma reação alérgica ou EXFUNO® ocorrer, descontinue o medicamento e inicie terapia adequada. **PNEUMONIA: EXFUNO®** não é indicado para o tratamento da pneumonia. Tem sido demonstrado em estudos clínicos que a 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. **EFEITOS MUSCULOESQUELÉTICOS:** aumento nos níveis de CPK no plasma, dores musculares, fraqueza e/ou rabdomiólise foram relatados durante o tratamento com a daptomicina. É recomendado que: 1) pacientes recebam EXFUNO® sejam monitorados para o desenvolvimento de dores musculares ou fraqueza, particularmente das extremidades distais; 2) em pacientes que recebem o 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; 3) monitorar os pacientes que desenvolverem elevações da CPK enquanto recebem EXFUNO® mais frequentemente que 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 ( $\geq 10 \times$  LSN); 5) a suspensão temporária dos agentes associados à rabdomiólise, 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®. **PNEUMONIA EOSINOFÍLICA:** a pneumonia eosinofílica tem sido relatada em pacientes recebendo a daptomicina. Nos relatos associados à daptomicina, os pacientes desenvolveram febre, dispnéia, 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 da daptomicina e houve melhora quando o uso da daptomicina foi interrompido e a terapia com esteróide foi iniciada. A recorrência de pneumonia eosinofílica após a reexposição tem sido relatada. Os pacientes que desenvolverem esses sinais e sintomas ao receberem o EXFUNO® devem ser submetidos à avaliação médica imediata, incluindo, se apropriada, 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 corticóides sistêmicos é recomendado. **DIARREIA ASSOCIADA AO CLOSTRIDIUM DIFFICILE:** diarreia associada ao *Clostridium difficile* (DADC) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a daptomicina. Se DADC 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 susceptibilidade de concentração inibitória mínima (CIM) do isolado devem ser realizados utilizando um procedimento padronizado e a avaliação diagnóstica do paciente deve ser realizada para descartar focos de infecção isolados. Intervenções cirúrgicas apropriadas (p. ex.: desbridamento, remoção de dispositivos próstéticos, 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 o EXFUNO® devido ao risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) que foram observados em cachorros neonatais. **INTERFERÊNCIA NOS TESTES SOROLÓGICOS. INTERAÇÕES MEDICAMENTO-TESTES LABORATORIAIS:** foi observado falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão Normal Internacional (NRI) quando determinados reagentes de trombolastina 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:** o EXFUNO® somente deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado sobrepuser 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. **LACTAÇÃO:** a daptomicina passa para o leite materno em concentrações muito baixas. As mulheres devem ser instruídas a evitar a amamentação enquanto estiverem recebendo o EXFUNO®. Esse medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez, portanto 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:** 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 falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão da Normalização Internacional (NRI) de maneira significativa e concentração dependente, quando determinados reagentes de trombolastina recombinante são utilizados para o ensaio. A possibilidade de resultados de TP/RNI erroneamente elevados, devido à interação com um reagente de trombolastina recombinante, pode ser minimizada pela retirada de amostras para testes de TP ou RNI perto do momento de menor concentração plasmática da daptomicina. No entanto, as concentrações suficientes da daptomicina podem estar presentes no vale para provocar interação. Se confrontado por um resultado de TP/RNI anormalmente elevado em um paciente que está sendo tratado com o 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) avalie 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 considere a suspensão temporária do uso do inibidor de HMG-CoA redutase em pacientes recebendo a daptomicina. **INTERAÇÕES A SEREM CONSIDERADAS:** a daptomicina foi avaliada em estudos de interação fármaco-fármaco em humanos com aztreonam, tobramicina, varfarina, varfarina, carbamazepina 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 da 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 o uso clínico da daptomicina é desconhecida. Cautela é necessária quando daptomicina é coadministrado com tobramicina. A experiência da administração concomitante de daptomicina com varfarina é limitada. Estudos da 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 a daptomicina. **POSOLOGIA E MODO DE USAR. MODO DE ADMINISTRAÇÃO: EXFUNO®** é administrado por via intravenosa (IV), por injeção com duração de 2 minutos ou por infusão com duração de 30 minutos. **INCOMPATIBILIDADES: EXFUNO® (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 do EXFUNO®, ou infundido simultaneamente com a daptomicina por meio 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 o EXFUNO®. **SOLUÇÕES INTRAVENOSAS E OUTROS MEDICAMENTOS COMPATÍVEIS:** a daptomicina é compatível com cloreto de sódio 0,9% e injeção de Ring lactato. Os seguintes fármacos mostraram ser compatíveis quando coadministrados com a daptomicina através da mesma via IV em bolsas de administração separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftioxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina e lidocaina. **PREPARO DO 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 eixo de 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); 9) 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; 8) 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: EXFUNO®** 4 mg/kg é administrado intravenosamente, diluído em 0,9% de cloreto de sódio uma vez a cada 24 horas por 7 a 14 dias ou até que a infecção seja resolvida, tanto por injeção com duração de 2 minutos quanto por infusão com duração de 30 minutos. Não use o EXFUNO® mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de creatinina fosfoquinase (CPK) no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente). **INFECÇÕES DA CORRENTE SANGÜÍNEA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS (BACTEREMIA): 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). **POPULAÇÃO ESPECIAL. INSUFICIÊNCIA RENAL:** a daptomicina é excretada principalmente pelos rins, portanto um ajuste do intervalo de dose do EXFUNO® é recomendado para pacientes com clearance (deuração) 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 o EXFUNO® após a realização da hemodiálise nos dias de hemodiálise. Não é necessário ajuste do intervalo de dose para pacientes com clearance (deuração) de creatinina (CLcr)  $\geq 30$  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 do 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 do EXFUNO® a pacientes idosos com CLcr  $\geq 30$  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. **SEXO:** não é necessário ajuste posológico baseado no gênero na administração do EXFUNO®. **OBESIDADE:** não é necessário ajuste posológico de EXFUNO® a pacientes obesos. **REAÇÕES ADVERSAS:** durante os estudos clínicos da daptomicina, as seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas durante a terapia e durante o acompanhamento. **REAÇÃO COMUM:** infecções fúngicas, infecções do trato urinário, infecções 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, púrcia, astenia, aumento da creatinina fosfoquinase (CPK) sanguínea, testes de função hepática anormais (TGO, TGP ou fosfatase alcalina aumentadas), aumento da diastrogênase láctica (DLH) sanguínea, aumento da creatinina sanguínea, aumento da razão normal internacional (NRI), 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, 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, dispnéia, estomatite, boca seca, desconforto epigástrico, dor gengival, hipostesia 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 e tempo de protrombina (TP) prolongado. **REAÇÕES ADVERSAS DE EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO:** as seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização com a daptomicina. Por essas 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: diarreia associada ao *Clostridium 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 púrcia. **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 1% da dose administrada é removida dentro de 48 horas). Em caso de intoxicação ligue para 0800 722-6001, se você precisar de mais orientações. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. DIZERES LEGAIS MS** 1.5143.0041. Farmacêutica responsável: Fabíola F. Rorato - CRF SP: 38.718. Fabricado por: Dr. Reddy's Laboratories Ltd., FTO Unit IX, Plot No. G1 to G5, 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, SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA USO RESTRITO A HOSPITAIS.** SAC 0800.77.07.990 carebrasil@drreddys.com. EX mini V01 - 07/2019

**CONTRAINDICAÇÕES: EXFUNO®** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à DAPTOMICINA OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS À DAPTOMICINA** SOFREM PEQUENO OU NULO METABOLISMO MEDIADO PELO CITOCROMO P450. É IMPROVÁVEL QUE A DAPTOMICINA INIBA OU INDUZA O METABOLISMO DE MEDICAMENTOS METABOLIZADOS PELO SISTEMA P450.

**Referências:** 1 - Lamp KC, Rybak MJ, Bailey EM et al. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2709-2714. 2 - Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. *J. Antimicrob Chemother* 2004;53:669-674. 3 - Dr. Reddy's/Data on file.

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

DRL HD 2089 - Setembro/2020

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jardim São Luís  
CEP: 05802-140 - São Paulo/SP - Brasil  
www.drreddys.com

SAC 0800.77.07.990  
carebrasil@drreddys.com



Good  
Health  
Can't  
Wait.

# EXFUNO

## daptomicina 500 mg

Rapidez  
e eficácia  
no combate  
às bactérias  
Gram-positivas<sup>1,2</sup>

Dr.Reddy's 



### Custos reduzidos

Os processos de fabricação da Dr. Reddy's são verticalmente integrados e a produção própria de IFAs permite reduzir significativamente o custo final dos medicamentos.<sup>3</sup>



### Qualidade garantida

Para garantir a qualidade, a Dr. Reddy's constitui o controle de qualidade com o processo de produção desde a concepção do medicamento, além de possuir Centros de Pesquisa e Desenvolvimento e instalações de produção aprovadas pelo FDA dos EUA e outros órgãos regulatórios do mundo.<sup>3</sup>



### Tratamento acessível

Ao oferecer medicamentos com custo acessível, a Dr. Reddy's assegura que pacientes no mundo recebam o tratamento que precisam.<sup>3</sup>