

**A daptomicina
tem bom perfil
de segurança
e eficácia
para tratamento
de infecções
por cocos
Gram-positivos
em transplantes
de órgãos sólidos**

Eduardo Ditzel, MD MSc

CRM-PR 22.822



AlmTec
Ciência Médica Editorial

Dr.Reddy's

A daptomicina tem bom perfil de segurança e eficácia para tratamento de infecções por cocos Gram-positivos em transplantes de órgãos sólidos

Eduardo Ditzel, MD MSc

CRM-PR 22.822

Master in Developmental Biology and Genetics - Human Genetics - Universitat de Barcelona - *Barcelona, Espanha*
Infectious Diseases Specialist and Preceptor of ID Residency Program - *Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba, Brasil*

Infectious Diseases Specialist - *Hospital Pilar and Hospital das Nações - Curitiba, Brasil*

Pacientes transplantados de órgãos sólidos frequentemente desenvolvem doença renal por múltiplos fatores e essa deterioração orgânica tem sido associada como fator preditor independente de morte mesmo em receptores de transplantes de órgãos sólidos “não-rim”^{1,2}. A doença renal crônica pode surgir em cerca de 16% dos pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos e é mais elevada em pacientes idosos, mulheres, com hipertensão, diabetes, hepatite C e nos que desenvolvem doença renal aguda (DRA) no pós-operatório do transplante, independentemente da causa dessa disfunção¹.

O uso de inibidores de calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimo, para a manutenção da imunossupressão necessária para inibir a rejeição do enxerto mudou para melhor a evolução dos transplantes de órgãos sólidos³. A nefrotoxicidade crônica decorrente do uso de medicamentos dessa classe, por si só, pode representar um problema para a saúde do transplantado. Diante disso, o desafio pode ser ainda maior quando esse paciente, candidato a uso crônico desses medicamentos, enfrenta um quadro infeccioso e a necessidade de uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos que, quando em associação com imunossupressores, podem acelerar a disfunção renal aguda e crônica.

As infecções por cocos Gram-positivos (CGP) são bastante comuns no Brasil e no mundo, especialmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI)⁴. De acordo com os últimos dados da Agên-

cia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), à infecção de corrente sanguínea (ICS) por estafilococo não-produtor de coagulase (ENPC) é a segunda causa desse tipo de infecções nas UTIs brasileiras e as causadas por *Staphylococcus aureus*, a terceira⁴. Ambas as bactérias somadas são responsáveis por mais de 33% das ICS. Dos ENPC, mais de 72% são resistentes à oxacilina, e dos *Staphylococcus aureus*, mais de 57% são definidos

“ [...] o desafio pode ser ainda maior quando esse paciente, candidato a uso crônico desses medicamentos, enfrenta um quadro infeccioso e a necessidade de uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos [...] ”

como resistentes à oxacilina, MRSA. Os CGPs multirresistentes, com resistência aos betalactâmicos e, algumas vezes, aos glicopeptídeos, como os *Enterococci faecium* resistentes à vancomicina (VRE), são uma realidade cada vez mais comum e um desafio potencialmente maior no tratamento dos pacientes transplantados de órgãos sólidos.

Os glicopeptídeos, considerados os medicamentos de escolha do tratamento de infecções por CGPs resistentes, têm a nefrotoxicidade como evento adverso (EA) clássico e bastante comum. A vancomicina, medicamento de baixo custo e cujo acesso é praticamente universal no território brasileiro, é o glicopeptídeo mais comumente usado na sua forma parenteral para o tratamento de infecções por Gram-positivos. Entretanto, a presença do *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA, do inglês “*Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*”) e do *S. Aureus* resistente a esse medicamento (VRSA, *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*) foi relatada e relacionada com falha terapêutica ao uso desse medicamento⁵. Além disso, a falha também está relacionada a níveis séricos inadequados, o que impõe a necessidade desse monitoramento, o que nem sempre está disponível nos hospitais brasileiros^{6,7}.

A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico semissintético produzido durante a fermentação do *Streptomyces roseosporus*, com atividade bactericida. Sua estrutura e funcionamento são semelhantes aos dos peptídeos catiônicos antimicrobianos produzidos pelo sistema imune inato⁷. O medicamento age através da membrana celular, mais especificamente através do lipídio fosfatidilglicerol da membrana celular bacteriana. Essa ligação acontece através da dependência de cálcio (Ca^{2+}), despolariza a membrana da bactéria e promove a perda de componentes intracelulares e exerce, dessa maneira, sua ação bactericida. É um medicamento de amplo espectro para CGP, com capacidade de cobertura de *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subespécie *equisimilis*, *Enterococcus faecalis*, incluindo aqueles com perfil de resistência aos betalactâmicos, como os *Staphylococcus aureus* MRSA, e glicopeptídeos, como os VRE, os VISA e os VRSA. Hoje é considerada terapia de primeira linha para tratamento de infecções por VRE. Foi inicialmente aprovada para o tratamento de infecções de pele e tecidos moles complicadas (IPTMc), bacteremia e endocardite de coração direito. Atualmente, também é utilizada para meningite, infecção do trato urinário e sepse⁷. Como o medicamento é inativado pelo surfactante pulmonar, não deve ser utilizado para tratamento de pneumonia e, por esse mesmo motivo, acreditava-se que tampouco para a endocardite de coração esquerdo. Entretanto, a dapto-

micina foi utilizada para tratamento de endocardite de coração esquerdo com eficácia clínica demonstrada e excelente perfil de segurança^{8,9}. Quando se suspeita de infecção por Gram-negativos ou anaeróbios, é fundamental a utilização desse medicamento em associação com antimicrobianos com esse espectro. É um medicamento com meia-vida longa, de 8 a 9 horas, o que permite que seja utilizado na posologia de 1 vez ao dia. A resistência à daptomicina é rara e geralmente associada ao uso em ciclos de terapia prolongados e a infecções cuja carga bacteriana é bastante elevada⁷.

“ Quando se suspeita de infecção por Gram-negativos ou anaeróbios, é fundamental a utilização desse medicamento em associação com antimicrobianos com esse espectro. ”

É nesse contexto que os pesquisadores espanhóis decidiram avaliar a eficácia e o perfil de segurança da daptomicina por meio de um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico, sem comparador e aberto de pacientes receptores de órgãos sólidos que usaram daptomicina por pelo menos 48h em infecções causadas por bactérias Gram-positivas em hospitais na Espanha. Mais de 76% dos pacientes eram receptores de transplante renal e transplante hepático, cerca de 30% deles foram admitidos em UTIs e cerca de 2/3 utilizaram um inibidor de calcineurina, o tacrolimo, como principal agente imunossupressor. Um dado importante da característica basal do grupo de pacientes incluídos na análise foi que a metade deles apresentava valores de creatinina acima de 1,5 mg/dl, sendo que 7 deles já estavam em hemodiálise quando recrutados. O acompanhamento dos sujeitos incluídos na análise foi feito até uma semana após o término do uso do medicamento, ou até a morte, o que viesse primeiro.

A infecção mais encontrada pelos pesquisadores espanhóis foi a ICS relacionada a cateter, seguida

de infecção intra-abdominal complicada com abscessos e infecções de pele. Quando o micro-organismo causador da infecção foi identificado, a principal bactéria nas ICS relacionada à cateter foi o estafilococo não produtor de coagulase, aparecendo em 2/3 dos casos, enquanto todos os abscessos intra-abdominais foram causados por bactérias do gênero *Enterococcus* e as infecções de pele foram todas causadas por *Staphylococcus aureus*.

“ [...] daptomicina foi utilizada para tratamento de endocardite de coração esquerdo com eficácia clínica demonstrada e excelente perfil de segurança. ”

Não distante da realidade brasileira, o principal agente causador de ICS relacionada a cateter foram os estafilococos não produtores de coagulase, que compreendem várias espécies de *Staphylococcus*, entre elas *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus vitulinus*, entre outros^{4,10,11}. Muitas vezes são considerados apenas contaminantes de amostras durante o procedimento de coleta, já que fazem parte da microbiota da pele do ser humano. Entretanto, esse grupo de bactérias vem sendo cada vez mais associado às IRAS¹¹. Uma das características mais importantes dessas bactérias é sua habilidade de produzir biofilmes na superfície de dispositivos/corpos estranhos, o que dificulta ainda mais seu tratamento. Segundo dados mais recentes da ANVISA⁴, os ENPC foram o segundo causador dessas infecções no Brasil, correspondendo a 18,6%, atrás somente da *Klebsiella pneumoniae*, sendo que, de todos os não-produtores, 72,2% se mostraram resistentes à penicilina antiestafilocócica. Diante desse perfil de resistência nos hospitais brasileiros, a escolha de uma terapia empírica adequada para a cobertura dos ENPC quando se

suspeita de infecção relacionada a cateter deve contemplar medicamentos como glicopeptídeos ou lipopeptídeos, deixando a oxacilina ou a cefazolina apenas para estratégias de de-escalamento.

A daptomicina, assim, se encaixa como medicamento ideal para terapia empírica de infecções causadas por ENPCs, considerando o perfil de resistência na realidade brasileira⁴: mantém a cobertura aos CGPs sensíveis aos betalactâmicos, como os MSSA e a minoria dos ENPC, e é capaz de cobrir todas as bactérias com perfil mais extenso de resistência, como o MRSA e a grande maioria dos ENPCs⁴.

Para as infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* produtores de bacteremias e para as próprias ICS, a vancomicina pode, quando escolhida de forma empírica, colaborar para o aumento da mortalidade¹². Um grupo coreano comparou o desfecho do uso da vancomicina com um betalactâmico para o tratamento de bacteremia por *S. aureus* sensível à oxacilina (MSSA) em uma coorte retrospectiva: encontraram o dobro da mortalidade no grupo da vancomicina em comparação ao grupo do betalactâmico (37% versus 18% - $p = 0,02$), o que demonstra a inferioridade do glicopeptídeo no tratamento do MSSA¹².

O dia a dia, na prática clínica, exige tomada de decisões quanto à escolha do antimicrobiano antes mesmo de se ter a espécie e o antibiograma em mãos. Dessa forma, a decisão pelo uso de uma classe de medicamentos com potencial aumento de mortalidade se faz perigosa, em especial em pacientes graves. Novamente a daptomicina se coloca como medicamento ideal para a escolha empírica nas infecções graves por CGPs, uma vez que não está relacionada ao aumento de mortalidade em infecções por bactérias sensíveis aos betalactâmicos.

“ [...] a daptomicina se coloca como medicamento ideal para a escolha empírica nas infecções graves por CGPs, uma vez que não está relacionada ao aumento de mortalidade em infecções por bactérias sensíveis aos betalactâmicos. ”

Apesar de escores de gravidade como APACHE não terem sido utilizados no estudo espanhol, já que não foi desenhado para a avaliação de pacientes críticos, é importante lembrar que os indivíduos incluídos eram casos inicialmente graves: tratava-se de receptores de transplantes de órgãos sólidos, imunossuprimidos previamente pela própria doença de base e também pela terapia medicamentosa para a manutenção do enxerto. A alta taxa de sucesso clínico e a baixa letalidade mostram que o uso da daptomicina em receptores de órgãos sólidos com infecções por CGP é, além de eficaz, tem bom perfil de segurança.

Pacientes críticos, da mesma forma que receptores de transplantes de órgãos sólidos, também são mais suscetíveis ao desenvolvimento de DRA. Uma coorte observacional retrospectiva comparou o surgimento de DRA em pacientes críticos em UTIs em uso da vancomicina *versus* os que usavam daptomicina¹³. Setenta e dois pacientes tratados de endocardite infecciosa, infecção de dispositivo cardiovascular ou infecção de sítio cirúrgico foram incluídos. Na análise univariada, encontrou-se DRA em 64% dos pacientes submetidos ao uso da vancomicina e em 21% dos pacientes submetidos ao uso da daptomicina ($p = 0,001$), enquanto na análise multivariada, o uso da vancomicina foi o único fator associado ao desenvolvimento de DRA (OR 4,42; 95% IC: 1,39–15,34; $p = 0,014$). Concluiu-se, então, que a daptomicina pode ser considerada tratamento de primeira linha na prevenção de DRA em pacientes de alto risco¹³.

A ausência de disfunção renal relacionada ao uso da daptomicina é um dos fatores fundamentais na escolha desse medicamento para tratamento de infecções por CGPs, especialmente em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos, os quais, muitas vezes, utilizam polifarmácia com medicações nefrotóxicas, incluindo imunossupressores para a manutenção do enxerto.

Outro benefício do uso da daptomicina é que o ajuste da dose diante da disfunção renal se faz necessário somente quando os pacientes apresentam doença avançada ou necessidade de diálise, o que facilita o manejo daqueles com insuficiência renal leve ou moderada.

Como a daptomicina não é um indutor da via do citocromo P450, tem também excelente perfil nos pacientes com disfunção hepática ou receptores de transplante de fígado, nestes casos, sem necessidade de ajuste.

A mínima proporção de EAs encontrados pelos espanhóis é mais um fator que reforça o perfil de segurança desse lipopeptídeo em pacientes transplantados de órgãos sólidos, mesmo ao utilizar doses mais elevadas, superiores a 6 mg/kg/dia, em infecções mais graves. Não houve necessidade de suspensão

do medicamento ou de redução da dose por EAs leves, moderados ou graves. As alterações laboratoriais, como aumento de CPK, foram transitórias e, quando acontecem, estão relacionadas à superexposição ao medicamento e a períodos prolongados de tempo¹⁴.

A alta proporção de pacientes com disfunção renal prévia à inclusão no estudo espanhol reflete a realidade enfrentada nos serviços de transplante em todo o mundo, o que não difere do dia a dia nos hospitais brasileiros. O cuidado no manejo desses pacientes é ainda mais importante, entendendo que o tratamento de determinadas infecções, como as causadas por CGP, pode acelerar a perda da função renal, reduzir a qualidade de vida e aumentar a mortalidade.

“Outro benefício do uso da daptomicina é que o ajuste da dose diante da disfunção renal se faz necessário somente quando os pacientes apresentam doença avançada ou necessidade de diálise [...]”

Como descrito pelos pesquisadores neste estudo, a daptomicina oferece a possibilidade de desospitalização, em estratégias de *outpatient antimicrobial therapy* (OPAT), como infusão do medicamento em unidades de hospital-dia ou *homecare*, sendo que 14% dos sujeitos do estudo se beneficiaram desta medida.

Além da forma habitual de infusão intravenosa (IV) da daptomicina em pelo menos 30 minutos, este medicamento mostrou bom perfil de segurança e eficácia em infusão em *bolus* IV em até 2 minutos¹⁵⁻¹⁷. A possibilidade de administração mais rápida, garantindo a eficácia e o perfil de segurança, otimiza recursos e facilita ainda mais a utilização do medicamento em estratégias de OPAT.

A desospitalização, além de reduzir custos à fonte pagadora, é vital para reduzir a chance de colonização e infecção por bactérias multirresistentes relacionadas à assistência à saúde, aumentar a qualidade de vida do receptor de órgãos sólidos e otimizar a ocupação e o giro dos leitos hospitalares¹⁸.

Finalmente, a daptomicina se mostra como o medicamento ideal para terapia empírica em infecções graves por CGPs. Esse medicamento tem ampla cobertura para Gram-positivos multirresistentes e não está relacionado à maior mortalidade em infecções graves por CGPs sensíveis aos betalactâmicos, podendo ser utilizado com perfil de segurança antes dos resultados definitivos de culturas. Além disso, não está relacionado à disfunção renal e demonstrou perfil de segurança e eficácia em pacientes que já apresentam essa doença, especialmente nos receptores de órgãos sólidos. Tem atividade bactericida rápida e eficácia clínica elevada em pacientes com altos escores de gravidade, além de baixas taxas de descontinuação por EAs relacionados ao medicamento. Não precisa de monitoramento de níveis séricos, o que torna seu uso ainda mais simples. A posologia em dose única diária e a possibilidade de infusão IV em *bolus* tornam da daptomicina uma opção extremamente atraente para estratégias de desospitalização.

“ Finalmente, a daptomicina se mostra como o medicamento ideal para terapia empírica em infecções graves por CGPs. Esse medicamento tem ampla cobertura para Gram-positivos multirresistentes e não está relacionado à maior mortalidade em infecções graves [...] ”

Referências

- 1 Ojo AO, Held PJ, Port F, et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *Engl J Med*. 2003;349(10):931-40. doi: 10.1056/NEJMoa021744.
- 2 Bishop JR, Burniston MT, Barnfield MC, et al. Renal function evaluated by measured GFR during follow-up in pediatric liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(5):525-30. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283574388.
- 3 Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
- 4 Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 17: Avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2017, criado em 19.04.2019.
- 5 Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975-81.
- 6 Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2020.
- 7 Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, et al. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):1-11. doi: 10.1093/jac/dkx349.
- 8 Kaya S, Yilmaz G, Kallan A, et al. Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin. *J Infect Chemother*. 2013;19(4):698-702. doi: 10.1007/s10156-012-0546-9.
- 9 Açar B, Tekçe YT, Yayla Ç, et al. [Daptomycin in left-sided endocarditis: A single center experience]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(4):310-315. doi: 10.5543/tkda.2017.60784.
- 10 Bora P, Datta P, Gupta V, et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples. *J Lab Physicians*. 2018;10(4):414-419. doi: 10.4103/JLP.JLP_55_18.
- 11 Longauerova A. Coagulase negative staphylococci and their participation in pathogenesis of human infections. *Bratisl Lek Listy*. 2006;107(11-12):448-52.
- 12 Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(1):192-7.
- 13 Gaudard P, Saour M, Morquin D, et al. Acute kidney injury during daptomycin versus vancomycin treatment in cardiovascular critically ill patients: a propensity score matched analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19:438. doi:10.1186/s12879-019-4077-1.
- 14 Liu H, Russel SR, Vogel J, et al. Inferring the potential of plastid DNA-based identification of derived ferns: a case study on the *Asplenium trichomanes* aggregate in Europe. *Transpl Infect Dis*. 2014 Oct;16(5):868-9. doi: 10.1111/tid.12271.
- 15 Hagya H, Sugawara Y, Kimura K, et al. Emergence of daptomycin non-susceptible coagulase-negative Staphylococci in patients with cardiovascular device infections: Two cases report investigated by whole genome analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(49):e13487.
- 16 Leong HN, Kurup A, Tan MY, et al. Management of complicated skin and soft tissue infections with a special focus on the role of newer antibiotics. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1959-1974.
- 17 Cabral CM, Grueza ND. Ingestão de Cálcio e Vitamina D e Risco de Câncer Colorretal: uma Revisão Bibliográfica. *Infection*. 2019 Apr;47(2):259-266.
- 18 Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, et al. Recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy in Brazil. *Bras J Infect Dis*. 2017; 21(6): 648-655.

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

© 2022 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.

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 ($\geq 10 \times$ 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 ree-

xposição 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 medicamentotestes 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 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 PT/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%),

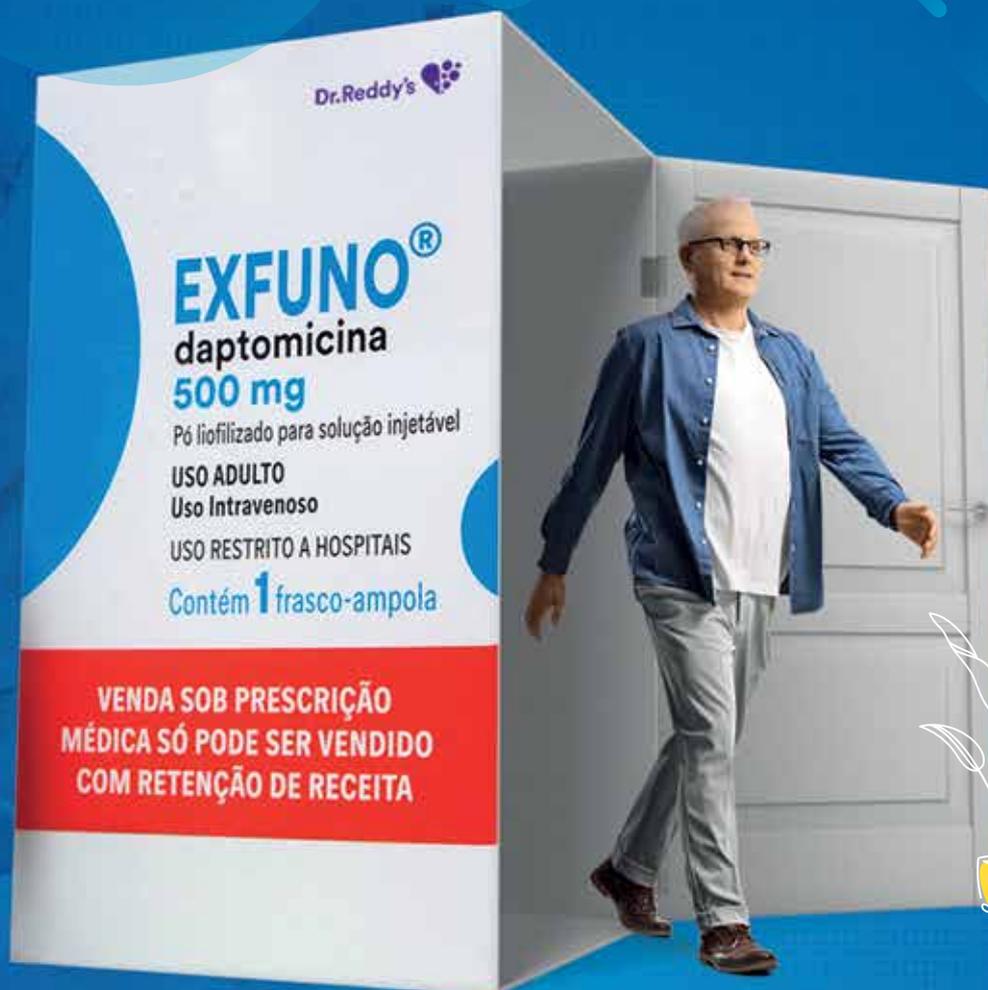
pirexia (3,9%), prurido (3,1%), dor de cabeça (2,7%), vômito (2,7%) e dor abdominal (2%). As reações adversas mais comuns em pacientes pediátricos (SAB) foram vômito (10,9%), diarreia (10,9%), pirexia (9,1%) e aumento da CPK sanguínea (7,3%). **Reações adversas de experiência pós-comercialização.** As 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.

Desospitalizar
é dar ao seu paciente
um **tratamento eficaz
e seguro**¹

EXFUNO[®]

daptomicina **500 mg**



**Exfuno
é intercambiável**
à daptomicina
referência²



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

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

Referências bibliográficas: 1. <http://www.portaldoenvelhecimento.com.br/desafios-da-desospitalizacao/>. Acesso em 04/03/2021. 2. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/similares/lista-de-medicamentos-similares-intercambiaveis.pdf> [Acessado em 08 March 2022].

SAC **0800 87 89 055**

carebrasil@drreddys.com

Março/2022

DRLHD22001

Dr.Reddy's 