

**Cubicin**  
**(daptomicina)**

Novartis Biociências SA

Pó para solução para injeção ou infusão

500 mg

**CUBICIN®**

daptomicina

**APRESENTAÇÕES**

Cubicin® 500 mg – embalagem contendo 1 ou 5 frascos-ampola com pó para solução para injeção ou infusão.

**VIA INTRAVENOSA**
**USO ADULTO**
**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Cubicin® contém 500 mg de daptomicina.

Excipiente: hidróxido de sódio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**
**1. INDICAÇÕES**

Cubicin® é indicado para o tratamento das infecções listadas a seguir:

**Infecções complicadas de pele e partes moles**

Infecções complicadas de pele e partes moles (IPPMc) causadas por isolados Gram-positivos sensíveis.

A daptomicina é ativa apenas contra bactérias Gram-positivas. A terapia combinada pode ser clinicamente indicada se os patógenos documentados ou presumidos incluírem organismos Gram-negativos ou anaeróbios.

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

Infecções da corrente sanguínea (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*, incluindo aquelas associadas à endocardite infecciosa do lado direito, causadas por isolados sensíveis.

A daptomicina é ativa apenas contra bactérias Gram-positivas. A terapia combinada pode ser clinicamente indicada se os patógenos documentados ou presumidos incluírem organismos Gram-negativos ou anaeróbios.

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**
**Infecções complicadas de pele e partes moles (IPPMc)**

Pacientes adultos com infecções complicadas de pele e partes moles (IPPMc) clinicamente documentada participaram de dois estudos randomizados, multinacionais, multicêntricos, cego ao investigador, grupo paralelo, comparando Cubicin® (4 mg/kg IV a cada 24 horas) com vancomicina (1g IV a cada 12 horas) ou uma penicilina semi-sintética anti-estafilococo (isto é, nafcilina, oxacilina, cloxacilina ou flucloxacilina; 4 a 12 g IV por dia) por até 14 dias de tratamento. Pacientes poderiam alterar para uma terapia oral após 4 dias de tratamento IV se a melhora clínica fosse demonstrada. Pacientes com bacteremia diagnosticada no início do estudo foram excluídos.

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

**Tabela 1 - Diagnóstico primário no basal (população ITT<sup>a</sup>)**

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

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

b: A maioria dos casos foram posteriormente classificados como celulite complicada, abscessos maiores, ou infecções de feridas traumáticas.

Os desfechos primário de eficácia foram as taxas de sucesso clínico (cura ou melhora sem a necessidade de outros antibióticos) na população com intenção de tratar modificada (ITT-M) e na população clinicamente avaliável (CE) no teste de cura (TOC). Em ambos os estudos, critérios de não-inferioridade pré-especificados entre Cubicin® e o comparador foram atendidos, como mostra a Tabela 2:

**Tabela 2 - Taxas de sucesso clínico TOC<sup>a</sup> para as populações ITT-M e CE**

População	DAP-SST-9801			DAP-SST-9901		
	Cubicin®	Comparador	95%IC <sup>b</sup>	Cubicin®	Comparador	95%IC <sup>b</sup>
	N/n (%)	N/n (%)		N/n (%)	N/n (%)	
ITT-M <sup>c</sup>	140/215 (65.1%)	140/216 (64.8%)	-9.3, 8.7	179/213 (84.0%)	212/255 (83.1%)	-7.6, 5.8
CE <sup>d</sup>	158/208 (76.0%)	158/206 (76.7%)	-7.5, 8.9	214/238 (89.9%)	226/250 (90.4%)	-4.8, 5.8

a: TOC: teste de cura, 7-12 dias após a conclusão do tratamento em estudo.

b: intervalo de confiança de 95% (IC) em torno da diferença nas taxas de sucesso (comparador - Cubicin®) sem continuidade na correção; para limite superior de não-inferioridade de 95% IC < 10% exigidos.

c: população ITT-M: Inclui todos os indivíduos da população ITT com patógeno Gram positivo identificado no basal.

d: população CE : Inclui todos os indivíduos da população ITT reunindo os seguintes critérios: critérios de estudo para infecção encontrada, a medicação correta para estudo de duração adequada, sem alteração de antibióticos, necessárias avaliações clínicas realizadas.

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

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

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

a. Conforme determinado pelo laboratório central.

### **Bacteremia/ Endocardite *S. Aureus***

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

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

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

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

As taxas de sucesso entre Cubicin® e o comparador na visita TOC foram comparáveis e cumpriram os critérios pré-definidos e critérios de não inferioridade, como mostra a Tabela 4:

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

População	Taxa Sucesso <sup>c</sup> n/N (%)		Diferença entre: Cubicin® – Comparador (95% IC) <sup>d</sup>
	Cubicin® 6 mg/kg	Comparador	
ITT <sup>a</sup>	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (–10.2, 15.1)
PP <sup>b</sup>	43/79 (54%)	32/60 (53%)	1.1% (–15.6, 17.8)

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

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

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

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

As taxas de sucesso de TOC, com base no diagnóstico de entrada do patógeno e para o diagnóstico final na população ITT, são apresentadas na Tabela 5 a seguir:

**Tabela 5 - Taxas de Sucesso do Comitê de Adjudicação no Teste de Cura de bacteremia/endocardite por *S. aureus*, de acordo com patógeno e diagnóstico (População: ITT)**

População	Taxa de Sucesso n/N (%)		Diferença: Cubicin® – Comparador (Intervalo de Confiança de 95%)
	Cubicin® 6 mg/kg	Comparador	
<b>Patógeno Basal</b>			
MSSA	33/74 (45%)	34/70 (49%)	–4.0% (–20,3, 12,3)
MRSA	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (–7,4, 32,6)
<b>Diagnóstico de Entrada<sup>a</sup></b>			
Endocardite infectiva definitiva ou possível	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (–9,5, 19,3)
Endocardite não infectiva	12/30 (40%)	11/24 (46%)	–5,8% (–32,4, 20,7)
<b>Diagnóstico Final</b>			
Bacteremia Não Complicada	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1,1% (–23,9, 26,0)
Bacteremia Complicada	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5,6% (–11,8, 23,1)
Endocardite Infeciosa do Lado Direito	8/19 (42%)	7/16 (44%)	–1,6% (–34,6, 31,3)
Endocardite Infeciosa do Lado Esquerdo	1/9 (11%)	2/9 (22%)	–11,1% (–45,2, 22,9)

a: de acordo com os critérios de Duke modificado.

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

Entre todas as falhas, 6 pacientes tratados com Cubicin® e 1 paciente tratado com vancomicina desenvolveram aumento das ICMs (susceptibilidade reduzida) pelo teste do laboratório central durante ou após a terapia. A maioria dos pacientes que falharam devido à persistência ou recorrência de infecção de *S. aureus* teve infecção profunda e não recebeu intervenção cirúrgica necessária (vide “Advertências e precauções”).

### Pneumonia Adquirida na Comunidade

Cubicin® não é indicado para o tratamento da pneumonia (vide “Advertências e precauções”). Dois grandes estudos controlados de Cubicin® em pneumonia adquirida na comunidade (pneumonia por inalação) DAP-CAP-00-05 e CAP-DAP-00-08 demonstraram que Cubicin® não é eficaz para esta indicação.

### Referência bibliográfica

Cubicin (daptomycin) 2.5 Clinical Overview: Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Women of childbearing potential, pregnancy, breast-feeding and fertility, Clinical studies; Novartis. 29-Oct-2012 [25].

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

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

A daptomicina pertence à classe de antibacterianos conhecida como lipopeptídeos cíclicos. A daptomicina é um produto natural que tem utilidade clínica no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas aeróbias. O espectro de atividade in vitro da daptomicina abrange a maioria das bactérias Gram-positivas patogênicas clinicamente relevantes. A daptomicina apresenta potência contra bactérias Gram-positivas que são resistentes a outros antibacterianos, incluindo isolados resistentes à metilicina, vancomicina e linezolida.

Estudos in vitro têm investigado as interações da daptomicina com outros antibactericidas. Antagonismo, como determinado pelos estudos de curva de eliminação bacteriana, não foi observado. Interações sinérgicas in vitro de daptomicina com aminoglicosídeos, antibactericidas beta-lactâmicos e rifampicina tem se mostrado contra alguns isolados de estafilococos (incluindo alguns isolados resistentes à metilicina) e enterococos (incluindo alguns isolados resistentes à vancomicina).

- Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da daptomicina é distinto daqueles apresentados por outros antibacterianos.

A daptomicina liga-se às membranas das bactérias e causa uma rápida despolarização do potencial de membrana. Essa perda do potencial de membrana causa inibição das sínteses de DNA, RNA e de proteína, que resulta na morte bacteriana.

- Mecanismo de resistência

Os mecanismos de resistência à daptomicina não são completamente conhecidos. Não há elementos transferíveis conhecidos que conferem resistência à daptomicina.

Não há resistência cruzada, devido aos mecanismos de resistência que são específicos para outras classes de antibacterianos.

Aparecimento de diminuição de susceptibilidade foi observado em ambos os isolados de *S. aureus* e de enterococos após terapia com Cubicin®.

- Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica

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

#### Farmacocinética

- Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio da daptomicina em voluntários adultos saudáveis foi de aproximadamente 0,1 L/kg e foi independente da dose. Estudos de distribuição tecidual em ratos mostraram que a daptomicina parece penetrar minimamente na barreira hematoencefálica e a barreira placentária, após doses únicas ou múltiplas.

A daptomicina se liga reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (média do intervalo de ligação de 90 a 93%) de maneira independente da concentração, e a ligação às proteínas plasmáticas tende a ser menor (média do intervalo de ligação de 84 a 88%) em indivíduos com insuficiência renal significativa (CLcr < 30 mL/min ou em diálise).

A ligação da daptomicina às proteínas em voluntários com alterações hepáticas de leve a moderada (Child-Pugh Classe B) foi semelhante à dos voluntários adultos saudáveis.

- Biotransformação

Em estudos in vitro, a daptomicina não foi metabolizada pelos microsossomos hepáticos humanos. Estudos in vitro com hepatócitos humanos indicaram que a daptomicina não inibe ou induz as atividades das respectivas isoformas humanas do citocromo P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. É improvável que a daptomicina iniba ou induza o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo sistema P450.

Após infusões de <sup>14</sup>C-daptomicina em adultos saudáveis, a radioatividade plasmática foi semelhante à concentração determinada pelo ensaio microbiológico. Metabólitos inativos foram detectados na urina, como determinado pela diferença na concentração radioativa total e concentrações microbiologicamente ativas. Em um estudo separado, não foram observados metabólitos no plasma, e pequenas quantidades de três metabólitos oxidativos e um composto não identificado foi detectado na urina. O local do metabolismo não foi identificado.

- Eliminação

A daptomicina é principalmente excretada pelos rins. Há uma secreção tubular ativa mínima ou nula de daptomicina. A meia vida plasmática terminal em voluntários sadios é de 7-9 horas.

O clearance (depuração) plasmático da daptomicina é de aproximadamente 7 a 9 mL/h/kg e seu clearance (depuração) renal é de 4 a 7 mL/h/kg.

Em um estudo de equilíbrio de massa utilizando-se daptomicina radiomarcada, 78% da dose administrada foi recuperada na urina, tendo como base o total de radioatividade, enquanto a recuperação urinária de daptomicina inalterada foi de aproximadamente 52% da dose. Em torno de 6% da dose administrada foi excretada nas fezes, tendo como base o total de radioatividade.

- **Linearidade/ não linearidade**

A farmacocinética da daptomicina geralmente é linear (proporcional à dose) e independente do tempo, em doses de Cubicin® de 4 a 12 mg/kg administradas por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, como doses únicas diariamente por até 14 dias. Concentrações de estado de equilíbrio são atingidas com a dose do terceiro dia.

- **Populações especiais**

#### **Pacientes Idosos**

A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 12 voluntários idosos sadios ( $\geq 75$  anos de idade) e em 11 controles jovens sadios (18 a 30 anos de idade).

Após a administração de uma dose única de Cubicin® de 4 mg/kg por infusão intravenosa com duração de 30 minutos, a média total de clearance (depuração) de daptomicina foi aproximadamente 35% menor e a média da AUC foi aproximadamente 58% maior em voluntários idosos quando comparados com aqueles voluntários jovens sadios. Não houve diferenças na  $C_{\text{máx}}$ .

#### **Pacientes Pediátricos**

A farmacocinética da daptomicina após uma dose única de Cubicin® de 4 mg/kg foi avaliada em três grupos de pacientes pediátricos com infecções por Gram-positivos. O perfil farmacocinético em adolescentes de 12 a 17 anos de idade foi semelhante ao dos adultos sadios. Em dois grupos mais jovens (7 a 11 anos e 2 a 6 anos), o clearance (depuração) total foi maior em comparação com o de adolescentes, resultando em menor exposição (AUC e  $C_{\text{máx}}$ ) e menor meia-vida de eliminação. Após uma dose única de 8 ou 10 mg/kg em crianças de 2 a 6 anos de idade, o clearance (depuração) e a meia-vida de eliminação foram equivalentes a estes parâmetros no grupo de mesma faixa etária que recebeu uma dose de 4 mg/kg. Em um estudo de dose única em bebês de 3 a 12 meses de idade (4 mg/kg) e 13 a 24 meses de idade (6 mg/kg), o clearance (depuração) e a meia-vida de eliminação da daptomicina foram similares a estes parâmetros em crianças de 2 a 6 anos de idade que receberam uma dose única de 4, 8 ou 10 mg/kg. Os resultados destes estudos demonstram que a exposição em pacientes pediátricos ( $< 12$  anos de idade) em todas as doses é menor do que a exposição em adultos em doses comparáveis. A eficácia não foi avaliada nestes estudos de dose única.

#### **Insuficiência renal**

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

#### **Insuficiência hepática**

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

#### **Obesidade**

A farmacocinética da daptomicina foi avaliada em 6 voluntários moderadamente obesos (Índice de Massa Corpórea – IMC 25 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e 6 voluntários extremamente obesos (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). A AUC foi aproximadamente 30% maior nos voluntários moderadamente obesos e 31% maior nos voluntários extremamente obesos, quando comparada com os controles não-obesos.

#### **Sexo**

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

#### **Lactação**

Em um estudo com um único caso humano, Cubicin® foi administrado por via intravenosa diariamente por 28 dias a uma lactante em uma dose de 6,7 mg/kg/dia, e as amostras de leite materno da paciente foram coletadas ao longo de um período de 24 horas no 27º dia. A maior concentração medida de daptomicina no leite materno foi de 0,045 mcg/mL, que é uma concentração baixa.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Em ratos e cachorros a administração de daptomicina foi associada com efeitos músculoesqueléticos. No entanto, não houve alterações nos músculos cardíaco ou liso. Os efeitos músculoesqueléticos foram caracterizados por microscópicas alterações degenerativas/ regenerativas e elevações variáveis na CPK. Fibrose e rabdomiólise não foram observadas. Todos os efeitos nos músculos, incluindo as alterações microscópicas, foram completamente reversíveis dentro de 30 dias após a interrupção da administração de Cubicin®.

Em ratos e cachorros adultos, efeitos nos nervos periféricos (caracterizados por degeneração axonal e frequentemente acompanhada por alterações funcionais) foram observados em doses de daptomicina maiores que aquelas associadas com a miopatia esquelética. A reversão tanto dos efeitos microscópicos quanto funcionais foi essencialmente completa dentro de 6 meses após a administração.

Os órgãos-alvo dos efeitos relacionados à daptomicina em cachorros jovens de 7 semanas foram músculoesqueléticos e o nervo, os mesmo órgãos-alvo dos cachorros adultos. Em cachorros jovens, os efeitos nos nervos foram observados em concentrações sanguíneas mais baixas de daptomicina, comparado aos cachorros adultos após 28 dias da dose. Em contraste aos cachorros adultos, os cachorros jovens também mostraram evidência de efeitos nos nervos da medula espinhal, assim como nos nervos periféricos, após 28 dias da dose. Após uma fase de recuperação de 28 dias, exames microscópicos revelaram uma recuperação total dos efeitos músculoesqueléticos e do nervo ulnar, assim como uma recuperação parcial dos efeitos sobre o nervo ciático da medula espinhal. Não foram observados efeitos sobre os nervos em cachorros jovens após 14 dias da dose.

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

Em níveis de dose de 50 e 75 mg/kg/dia com valores associados de  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{\text{inf}}$  de  $\geq 321$  micrograma/mL e  $\geq 1,470$  micro•h/mL, respectivamente, sinais clínicos de espasmos, rigidez nos membros e comprometimento do uso dos membros foram observados. Resultando diminuição do peso corporal e da condição geral do corpo na dose  $\geq 50$  mg / kg / dia foi necessária a descontinuação precoce por PND19. Ao nível da dose de 25 mg/ Kg/dia, os valores associados de  $C_{\text{max}}$  e  $AUC_{\text{inf}}$  de 147 microgramas/ml e 717 micro • h /mL, respectivamente, foram observados sinais clínicos leves de espasmos e uma incidência de rigidez muscular, sem quaisquer efeitos sobre o peso corporal e foram reversíveis ao longo de um período de recuperação de 28 dias. Estes dados indicam uma margem limite entre doses associadas com sinais clínicos leves versus sinais clínicos adversos marcantes. A avaliação histopatológica não revelou nenhuma alteração relacionada à daptomicina no tecido do sistema nervoso central e periférico, bem como músculo esquelético e tecido avaliado, em qualquer nível de dose. Não foi observado nenhum sinal clínico adverso para estes órgãos alvo de toxicidade nos cães que receberam 10mg/Kg/day de daptomicina, com os valores associados de  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{\text{inf}}$  de 62 microgramas/mL e 247 micro•h/mL, respectivamente.

Estudos de longa duração de carcinogenicidade em animais não foram conduzidos. A daptomicina não foi mutagênica ou clastogênica na bateria de testes de genotoxicidade in vivo e in vitro.

Estudos de reprodutividade realizados em ratos e estudos de teratogenicidade realizados em ratos e coelhos não revelaram nenhum efeito na fertilidade ou performance reprodutiva ou evidências de danos ao feto. Entretanto, a daptomicina pode passar através da placenta em ratas grávidas.

A excreção de daptomicina no leite de animais lactantes não foi estudada.

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Cubicin® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à daptomicina ou a qualquer um dos excipientes.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Anafilaxia/ reações de hipersensibilidade**

Anafilaxia/ reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin® (vide “Reações adversas”). Se uma reação alérgica a Cubicin® ocorrer, descontinue o medicamento e inicie terapia adequada.

**Pneumonia**

Cubicin<sup>®</sup> não é indicado para o tratamento da pneumonia. Tem sido demonstrado em estudos clínicos que Cubicin<sup>®</sup> 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 (vide “Resultados de eficácia”).

**Efeitos músculoesqueléticos**

Aumento nos níveis de CPK no plasma, dores musculares, fraqueza e/ou rabdomiólise foram relatados durante o tratamento com Cubicin<sup>®</sup> (vide “Reações adversas”).

É recomendado que:

- Pacientes recebendo Cubicin<sup>®</sup> sejam monitorados para o desenvolvimento de dores musculares ou fraqueza, particularmente das extremidades distais.
- Em pacientes que recebem Cubicin<sup>®</sup>, avaliar os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) e, mais frequentemente nos pacientes que receberam tratamento concomitante ou recente antes da terapia com inibidor da HMG-CoA redutase.
- Monitorar os pacientes que desenvolverem elevações da CPK enquanto recebem Cubicin<sup>®</sup> mais frequentemente que uma vez por semana.
- Cubicin<sup>®</sup> deve ser descontinuado em pacientes com sinais e sintomas inexplicáveis de miopatia em associação ao aumento dos níveis de CPK maiores que 1.000 U/L (aproximadamente 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN)) e em pacientes sem sintomas relatados que tem aumentos marcantes na CPK, com níveis maiores que 2.000 U/L ( $\geq 10 \times$  LSN).
- A suspensão temporária dos agentes associados à rabdomiólise, tais como inibidores da HMG-CoA redutase, em pacientes recebendo Cubicin<sup>®</sup> deve ser considerada.

**Neuropatia periférica**

Os médicos devem estar atentos aos sinais e sintomas de neuropatia periférica em pacientes recebendo Cubicin<sup>®</sup> (vide “Reações adversas”).

Em Paciente pediátricos com idade inferior a 1 ano não deve ser administrado Cubicin<sup>®</sup> devido ao risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) que foram observados em cachorros neonatais (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)

**Pneumonia eosinofílica**

A pneumonia eosinofílica tem sido relatada em pacientes recebendo Cubicin<sup>®</sup> (vide “Reações adversas”). Nos relatos associados ao Cubicin<sup>®</sup>, os pacientes desenvolveram febre, dispneia, insuficiência respiratória hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. Em geral, os pacientes desenvolveram pneumonia eosinofílica 2-4 semanas após o início de Cubicin<sup>®</sup> e houve melhora quando o uso de Cubicin<sup>®</sup> foi interrompido e a terapia com esteroide foi iniciada. A recorrência de pneumonia eosinofílica após a re-exposição tem sido relatada. Os pacientes que desenvolverem estes sinais e sintomas ao receberem Cubicin<sup>®</sup> devem ser submetidos à avaliação médica imediata, incluindo, se apropriado, lavagem broncoalveolar, para excluir outras causas (por exemplo, infecção bacteriana, infecção por fungos, parasitas, outros medicamentos) e Cubicin<sup>®</sup> deve ser interrompido imediatamente. O tratamento com corticoides sistêmicos é recomendado.

**Diarreia associada ao *Clostridium difficile***

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (DACD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Cubicin<sup>®</sup> (vide “Reações adversas”). Se DACD for suspeita ou confirmada, Cubicin<sup>®</sup> 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 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 micro-organismos não-susceptíveis. 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.

**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 (vide “Interações medicamentosas”).

**Gravidez e lactação****- Mulheres com potencial de engravidar**

Não há recomendações específicas para mulheres com potencial de engravidar.

**- Gravidez**

Cubicin® 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 (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

**- Lactação**

A daptomicina passa para o leite humano em concentrações muito baixas (vide “Características farmacológicas”). As mulheres devem ser instruídas a evitar a amamentação enquanto estiverem recebendo Cubicin®.

Este medicamento pertence a categoria B de risco na gravidez, portanto **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**- Fertilidade**

Existem poucos dados com relação aos efeitos do Cubicin® na fertilidade humana. Nenhum prejuízo na fertilidade foi demonstrado nos estudos em ratos fêmeas e machos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

**Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado****- Medicamento/testes laboratoriais**

Foi observado que a daptomicina, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, pode causar um falso prolongamento do tempo de protrombina (TP) e elevação da Razão da Normalização Internacional (RNI) de maneira significativa e concentração-dependente, quando determinados reagentes de tromboplastina recombinante são utilizados para o ensaio. A possibilidade de resultados de TP/ RNI erroneamente elevados, devido à interação com um reagente de tromboplastina recombinante, pode ser minimizada pela retirada de amostras para testes de TP ou RNI perto do momento de menor concentração plasmática de daptomicina. No entanto, as concentrações suficientes de daptomicina podem estar presentes no vale para provocar interação (vide “Advertências e precauções”).

Se confrontado por um resultado de TP/ RNI anormalmente elevado em um paciente que está sendo tratado com Cubicin®, recomenda-se que os médicos:

1. Repitam a avaliação do TP/ RNI, solicitando que a amostra seja retirada imediatamente antes da próxima dose de Cubicin® (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 Cubicin® em pacientes é limitada; portanto, considerar a suspensão temporária do uso do inibidor de HMG-CoA redutase em pacientes recebendo Cubicin®.

**Interações a serem consideradas**

Cubicin® foi avaliado em estudos de interação fármaco-fármaco em humanos com aztreonam, tobramicina, varfarina, sinvastatina e probenecida. A daptomicina não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética da varfarina ou probenecida,

nem estes medicamentos alteraram a farmacocinética da daptomicina. A farmacocinética da daptomicina não foi significativamente alterada pelo aztreonam.

Apesar de pequenas alterações na farmacocinética da daptomicina e tobramicina terem sido observadas durante a coadministração de Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> é desconhecida. Cautela é necessária quando Cubicin<sup>®</sup> é coadministrado com tobramicina.

A experiência da administração concomitante de Cubicin<sup>®</sup> com varfarina é limitada. Estudos de Cubicin<sup>®</sup> com anticoagulantes, que não a varfarina, não foram conduzidos. Monitorar a atividade anticoagulante em pacientes recebendo Cubicin<sup>®</sup> e varfarina nos primeiros dias após o início da terapia com Cubicin<sup>®</sup>.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Cubicin<sup>®</sup> deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após reconstituição: a estabilidade físico-química da solução reconstituída no frasco foi demonstrada por 12 horas a 25°C e até 48 horas se armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Estabilidade da solução diluída em bolsas de infusão foi estabelecida como 12 horas a 25 °C ou 48 horas se armazenada sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). O tempo de armazenamento combinado (frasco e bolsa de infusão) não deve ultrapassar 12 horas em temperatura ambiente (25°C) ou 48 horas se refrigerado (temperatura entre 2 e 8°C).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento “em uso” são de responsabilidade do usuário e normalmente não devem ultrapassar 24 horas entre 2 e 8°C, exceto se a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Aspecto físico**

Pó liofilizado de coloração amarelo claro a marrom claro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de administração**

Cubicin<sup>®</sup> é administrado por via intravenosa (IV), por injeção com duração de 2 minutos ou por infusão com duração de 30 minutos.

### **Incompatibilidades**

Cubicin<sup>®</sup> não é compatível com diluentes que contenham glicose.

Além dos nove medicamentos listados no subitem abaixo "Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis", aditivos e outros medicamentos não devem ser adicionados ao frasco de uso único ou à bolsa de infusão de Cubicin<sup>®</sup>, ou infundido simultaneamente com Cubicin<sup>®</sup> através da mesma linha IV, porque apenas estão disponíveis dados limitados sobre a compatibilidade. Se a mesma linha IV for utilizada para infusão sequencial de medicamentos diferentes, lavar a linha com uma solução intravenosa compatível antes e após a infusão com Cubicin<sup>®</sup>.

### **Soluções intravenosas e outros medicamentos compatíveis**

Cubicin<sup>®</sup> é compatível com cloreto de sódio 0,9% e injeção de Ringer lactato.

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

### **Preparo de Cubicin<sup>®</sup> para administração**

O Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> é reconstituído, utilizando-se técnicas assépticas, para se obter uma concentração de 50 mg/mL, conforme segue:

### **Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup>, usando uma agulha de transferência estéril que é de calibre 21 ou menor diâmetro, ou um dispositivo sem agulha apontando-o em direção da parede do frasco;
4. Assegure que todo o pó de Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> reconstituída deve então ser diluída, utilizando-se técnicas assépticas, com cloreto de sódio 0,9% (volume típico de 50 mL);

Antes da administração, inspecione visualmente o produto quanto à presença de material particulado.

### **Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup>, apontando a agulha em direção da parede do frasco;
4. Assegure que todo o pó de Cubicin<sup>®</sup> seja umedecido pela rotação suave do frasco.
5. Deixe o produto umedecido em descanso por 10 minutos;
6. Faça movimentos circulares suaves com o frasco por alguns minutos, conforme necessário, até que se obtenha uma solução completamente reconstituída;
7. Remova lentamente o líquido reconstituído (50 mg de daptomicina / mL) a partir do frasco utilizando uma agulha estéril de calibre 21 ou menor diâmetro;

Antes da administração, inspecione visualmente o produto quanto à presença de material particulado.

### **Posologia**

Dosagem e administração em adultos.

### **Infecções complicadas da pele e partes moles**

Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de creatina fosfoquinase (CPK) no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) (vide “Advertências e precauções”).

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

Cubicin<sup>®</sup> 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 Cubicin<sup>®</sup> mais frequentemente que uma vez ao dia e avalie os níveis de CPK no início e em intervalos regulares (pelo menos semanalmente) (vide “Advertências e precauções”).

### **População especial**

- Insuficiência renal

A daptomicina é excretada principalmente pelos rins, portanto um ajuste do intervalo de dose de Cubicin<sup>®</sup> é recomendado para pacientes com clearance (depuração) de creatinina (CLcr) < 30 mL/min, incluindo pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD).

O regime posológico recomendado para esses pacientes é de 4 mg/kg (IPPMc) ou 6 mg/kg (infecções da corrente sanguínea por *S. aureus*) uma vez a cada 48 horas. Alternativamente, pacientes em hemodiálise podem receber três doses por semana. Quando possível, administrar Cubicin® após a realização da hemodiálise nos dias de hemodiálise. Não é necessário ajuste do intervalo de dose para pacientes com clearance (depuração) de creatinina (CLcr)  $\geq 30$  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 de Cubicin® 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 Cubicin® a pacientes idosos com CLcr  $\geq 30$  mL/min.

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Cubicin® 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 Paciente pediátricos com idade inferior a 1 ano não deve ser administrado Cubicin® devido ao risco de efeitos potenciais nos sistemas muscular, neuromuscular e/ou nervoso (periférico e/ou central) que foram observados em cães neonatais (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)

- Sexo

Não é necessário ajuste posológico baseado no gênero na administração de Cubicin®.

- Obesidade

Não é necessário ajuste posológico de Cubicin® a pacientes obesos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos

Durante os estudos clínicos de Cubicin®, as seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas durante a terapia e durante o acompanhamento.

As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 6) estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão MedDRA. Dentro de cada classe de sistema-órgão, as reações adversas estão classificadas por frequência, sendo as mais frequentes primeiro. Além disso, a correspondente categoria de frequência para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III):

Muito comuns:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); Comuns:  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ); Incomuns:  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ); Raras:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ); Muito raras:  $< 1/10.000$  ( $< 0,01\%$ ).

**Tabela 6 – Frequências de reações adversas nos estudos clínicos**

Reação Adversa	Frequência
<b>Infecções e Infestações</b>	
Infecções fúngicas, infecções do trato urinário, infecção por Candida	comum
Fungemia	incomum
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>	
Anemia	comum
Eosinofilia, trombocitose	incomum
<b>Distúrbio do metabolismo e nutrição</b>	
Diminuição do apetite, hiperglicemia, desequilíbrio eletrolítico	incomum
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Ansiedade e insônia	comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Tontura, cefaleia	comum
Parestesia, distúrbio do paladar, tremor	incomum
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	

Vertigem	incomum
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Arritmia supraventricular	incomum
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Hipertensão, hipotensão	comum
Rubor	incomum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Dor gastrointestinal e abdominal, constipação, diarreia, náusea, vômito, flatulência, inchaço, distensão	comum
Dispepsia	incomum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Icterícia	rara
<b>Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo</b>	
Rash, prurido	comum
Urticária	incomum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo</b>	
Dor dos membros	comum
Artralgia, dor muscular, fraqueza muscular	incomum
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Insuficiência renal, incluindo alterações renais e falência renal	incomum
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mama</b>	
Vaginite	incomum
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Reações no local da infusão, pirexia, astenia	comum
Fadiga, calafrios	incomum
<b>Laboratoriais</b>	
Aumento da creatina fosfoquinase (CPK) sanguínea, testes de função hepática anormais (TGO, TGP ou fosfatase alcalina aumentadas)	comum
Aumento da desidrogenase láctica (DHL) sanguínea, aumento da creatinina sanguínea, aumento da Razão Normal Internacional (RNI)	incomum
Tempo de protrombina (TP) prolongado	rara

### Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização com Cubicin®. Por estas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança as frequências, as quais são portanto, categorizadas como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão MedDRA. (Tabela 7)

**Tabela 7 – Reações adversas de experiência pós-comercialização**

#### **Infecções e Infestações**

Diarreia associada ao *Clostridium difficile*\*

#### **Distúrbios do Sistema Imunológico**

Reações de hipersensibilidade\* incluindo, mas não limitada a, anafilaxia, angioedema, erupção cutânea relacionada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e eosinofilia pulmonar

#### **Distúrbios do sistema nervoso**

Neuropatia periférica\*

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal**

Pneumonia eosinofílica\*, tosse

#### **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos**

Erupção cutânea vesicular, com ou sem envolvimento das mucosas

#### **Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo**

Rabdomiólise\*

#### **Laboratoriais**

Aumento da mioglobina

\* Vide “Advertências e precauções”

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Em caso de superdose, cuidado de suporte é aconselhável. A daptomicina é lentamente removida do corpo por hemodiálise (aproximadamente 15% da dose administrada é removida dentro de 4 horas) e por diálise peritoneal (aproximadamente 11% da dose administrada é removida dentro de 48 horas).

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

Dizeres legais  
MS – 1.0068.1058

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

#### **Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Hospira Inc., McPherson, Kansas, EUA.

® = Marca registrada de Cubist Pharmaceuticals Inc.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



BPI 09.01.15  
2014-PSB/GLC-0730-s  
VPS3

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/12/2013	1015862/13-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	1015862/13-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2013	NA	VP1	- 500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD INC
							- Características Farmacológicas	VPS1	- 500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD INC
18/02/2014	0123481141	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2014	0123481141	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2014	- Apresentações - Dizeres Legais	VP2	- 500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD INC - 500 MG PÓ LIOF INJ CT FR AMP VD INC
								VPS2	- 500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD INC - 500 MG PÓ LIOF INJ CT FR AMP VD INC
05/02/2015	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2015	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2015	- Informações ao profissional de Saúde	VP3	- 500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD INC - 500 MG PÓ LIOF INJ CT FR AMP VD INC
							- Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar ( instruções de administração)	VPS3	- 500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD INC - 500 MG PÓ LIOF INJ CT FR AMP VD INC

Cubicin (daptomicina) / Pó para solução para injeção ou infusão / 500 mg