

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrDAPTOMYCINE POUR INJECTION**

Poudre lyophilisée pour solution, pour administration intraveineuse seulement

Daptomycine (350 mg/fiole et 500 mg/fiole)

Agent antibactérien

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

Date de rédaction :  
3 mai 2019

Numéro de contrôle : 176067, 211077, 219633, 227098

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	30
SURDOSAGE.....	36
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	36
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	43
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....	44
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	44
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>45</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	45
ÉTUDES CLINIQUES .....	46
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	57
MICROBIOLOGIE.....	63
TOXICOLOGIE .....	66
RÉFÉRENCES .....	72
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>73</b>

**PrDAPTOMYCINE POUR INJECTION**  
Poudre lyophilisée pour solution  
Daptomycine (350 mg/fiole et 500 mg/fiole)  
Agent antibactérien

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution/ 350 mg/fiole et 500 mg/fiole	Hydroxyde de sodium

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Daptomycine pour injection est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous** causées par les souches sensibles des micro-organismes Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*.

Un traitement d'association peut être cliniquement indiqué lorsqu'on présume ou que l'on sait être en présence d'agents pathogènes Gram négatif et/ou anaérobies. On considère que les infections de la peau et des tissus mous sont compliquées lorsqu'elles s'étendent aux structures cutanées plus profondes (comme les fascias ou les couches musculaires), lorsqu'elles nécessitent une importante intervention chirurgicale ou lorsqu'elles surviennent en présence d'affections concomitantes importantes.

**Infections sanguines (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus***, causées par les souches sensibles et les souches résistantes à la méthicilline.

Les patients qui portent des valves prothétiques, ceux atteints de méningite, d'ostéomyélite avérée ou d'infections sanguines polymicrobiennes, ou encore ceux munis d'un dispositif intravasculaire étranger dont le retrait n'était pas prévu dans les 4 jours précédant l'administration du médicament (à l'exception des endoprothèses vasculaires en place depuis plus de 6 mois ou des stimulateurs cardiaques permanents) n'ont **pas** été admis aux essais cliniques.

L'efficacité de la daptomycine dans les cas d'endocardite infectieuse gauche à *Staphylococcus aureus* n'a **pas** été démontrée. Les résultats de l'essai clinique portant sur l'administration de daptomycine à des patients présentant des infections sanguines à *Staphylococcus aureus*

comportaient des données limitées sur les patients atteints d'endocardite infectieuse gauche; l'évolution de l'état de ces patients n'a pas été favorable.

Le traitement d'association peut être cliniquement indiqué lorsqu'on présume ou que l'on sait être en présence d'agents pathogènes Gram négatif et/ou anaérobies.

Daptomycine pour injection n'est **pas** indiqué pour le traitement de la pneumonie.

Les patients présentant des infections persistantes ou récurrentes à *Staphylococcus aureus* et ceux dont la réponse clinique est mauvaise doivent faire l'objet d'hémocultures répétées. Il arrive également qu'on doive envisager le recours à une intervention chirurgicale appropriée (p. ex., débridement, retrait de la prothèse, remplacement valvulaire par intervention chirurgicale) et/ou à une modification à l'antibiothérapie administrée.

Afin de limiter l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de Daptomycine pour injection et d'autres agents antibactériens, on doit recourir à Daptomycine pour injection uniquement pour le traitement d'infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement d'être causées par des bactéries sensibles à cet agent. On doit choisir le traitement antibactérien ou le modifier en fonction des résultats des cultures ou des données relatives à la sensibilité, chaque fois que ce type de renseignement est disponible. En l'absence de ce type d'information, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux doivent guider le choix du traitement empirique.

**Enfants (< 18 ans) :** Daptomycine pour injection est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les enfants (de 1 à 17 ans) :

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous** causées par les souches sensibles des micro-organismes Gram positif suivants : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*.

**Infections sanguines (bactériémies)** à *Staphylococcus aureus* causées par les souches sensibles et les souches résistantes à la méthicilline.

On a établi l'innocuité et l'efficacité de Daptomycine pour injection pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections sanguines (bactériémies) à *S. aureus* dans des groupes de patients de 1 à 17 ans. L'emploi de Daptomycine pour injection dans ces groupes d'âges est étayé par des données issues d'études adéquates et rigoureusement contrôlées menées chez l'adulte, d'études de pharmacocinétique menées chez l'enfant, et d'études sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique menées chez des enfants atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous et d'infections sanguines à *S. aureus*.

L'innocuité et l'efficacité de Daptomycine pour injection n'ont pas été établies chez les moins de un an. L'emploi du produit est déconseillé chez les patients de moins de un an en raison du risque d'effets sur le système musculaire, le système neuromusculaire et/ou le système nerveux (central et/ou périphérique) qui a été observé chez des chiots nouveau-nés.

On n'a pas établi le schéma posologique de Daptomycine pour injection à utiliser chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

Daptomycine pour injection n'a pas été évalué chez des enfants atteints d'autres types d'infections bactériennes.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Daptomycine pour injection est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la daptomycine.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Daptomycine pour injection ne doit pas être utilisé en association avec les pompes à perfusion en élastomère ReadyMED<sup>MD</sup>. Des études sur la stabilité des solutions de daptomycine conservées dans les pompes à perfusion en élastomère ReadyMED<sup>MD</sup> ont permis d'identifier une impureté (2-mercaptobenzothiazol) qui fuyait de ce système de pompage dans la solution de daptomycine (voir **Reconstitution**).

La daptomycine n'est pas efficace contre les bactéries Gram négatif.

Comme l'activité de la daptomycine est inhibée en présence de surfactant pulmonaire, Daptomycine pour injection n'est **pas** indiqué en cas de pneumonie.

L'innocuité et l'efficacité de la daptomycine n'ont **pas** été établies chez les patients souffrant d'affections concomitantes comme la méningite, les myopathies, les neuropathies ou l'insuffisance rénale sévère.

### **Système immunitaire**

#### **Hypersensibilité**

On a signalé des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité (y compris œdème de Quincke, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux [syndrome DRESS], prurit, urticaire, essoufflement, difficulté à déglutir, érythème tronculaire et éosinophilie pulmonaire) avec l'usage de la daptomycine. En cas de réaction allergique, on doit cesser l'administration de Daptomycine pour injection et instaurer un traitement approprié.

#### **Infection à *Staphylococcus aureus* persistante ou récurrente**

Les patients présentant des infections persistantes ou récurrentes à *Staphylococcus aureus* et ceux dont la réponse clinique est mauvaise doivent faire l'objet d'hémocultures répétées. Si la culture confirme la présence de *Staphylococcus aureus*, il faut procéder à des épreuves de

sensibilité de l'isolat à la concentration minimale inhibitrice (CMI), conformément à une procédure normalisée. On doit également effectuer une évaluation diagnostique afin d'écarter l'existence d'un foyer infectieux localisé. Il arrive également qu'on doive envisager le recours à une intervention chirurgicale appropriée (p. ex., débridement, retrait de la prothèse, remplacement valvulaire par intervention chirurgicale) et/ou à une modification à l'antibiothérapie administrée.

Lors de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, on a noté l'échec du traitement dû à une infection persistante ou récurrente à *Staphylococcus aureus* chez 19 des 120 patients (15,8 %) traités par la daptomycine (12 patients porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline [SARM] et 7 patients porteurs de *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline [SASM]), et chez 11 des 115 patients (9,6 %) du groupe recevant un agent de comparaison (9 patients porteurs du SARM traités par la vancomycine et 2 patients porteurs du SASM traités par une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique). Parmi ces échecs, 6 patients traités par la daptomycine et 1 patient traité par la vancomycine ont présenté un accroissement du seuil de la CMI (diminution de la sensibilité) au cours ou à la suite du traitement. La plupart des patients chez qui le traitement de l'infection persistante ou récurrente à *Staphylococcus aureus* a échoué souffraient d'une infection profonde et n'avaient pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale appropriée.

## **Appareil locomoteur**

### **Myopathie et créatine phosphokinase**

On a rapporté des cas de myopathie (douleurs musculaires, faiblesse musculaire et/ou rhabdomyolyse [avec ou sans insuffisance rénale aiguë]) associée à l'élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) à la suite de l'administration de daptomycine dans le cadre d'études réalisées chez l'humain et chez l'animal, ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance suivant la mise en marché du produit (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et TOXICOLOGIE*).

Lors de l'administration de Daptomycine pour injection, on recommande donc ce qui suit :

- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie, y compris toute douleur ou faiblesse musculaire, particulièrement aux extrémités distales.
- Tout patient chez qui surviennent des douleurs, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes musculaires inexplicables doit faire l'objet d'un dosage de la CPK tous les 2 jours.
- On doit déterminer le taux de CPK plasmatique au moment de la visite initiale et au moins une fois par semaine par la suite pendant le traitement, et ce, chez tous les patients.
- Tout patient qui présente une élévation inexplicée du taux de CPK doit faire l'objet d'un dosage de la CPK à une fréquence supérieure à une fois par semaine.
- Avant l'instauration d'un traitement par Daptomycine pour injection, on doit bien examiner le cas des patients dont le taux initial de CPK est élevé, car ces derniers peuvent présenter un risque accru de hausses additionnelles du taux de CPK au cours du traitement. Si on décide

d'administrer Daptomycine pour injection, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance plus d'une fois par semaine.

- Chez les patients qui présentent un risque élevé de myopathie, le dosage de la CPK doit être effectué plus d'une fois par semaine. Ces patients comprennent notamment ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale et les patients qui reçoivent ou qui ont récemment reçu d'autres médicaments réputés pour être associés à la survenue d'une myopathie (p. ex., inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase).

Il faut interrompre le traitement par Daptomycine pour injection chez les patients présentant des signes et des symptômes inexplicables de myopathie et une élévation du taux de CPK à plus de 1000 U/L (environ 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ou chez les patients asymptomatiques qui présentent une élévation marquée du taux de CPK (10 fois ou plus la LSN). En outre, chez les patients traités par Daptomycine pour injection, on doit envisager la suspension temporaire de l'administration d'agents associés à la rhabdomyolyse, comme les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Lors d'un essai de phase III portant sur l'emploi de la daptomycine administrée à une dose de 4 mg/kg dans le traitement d'infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, des élévations du taux sérique de CPK ont été signalées comme effet indésirable chez 15 des 534 patients (2,8 %) traités par la daptomycine par rapport à 10 des 558 patients (1,8 %) du groupe recevant l'agent de comparaison.

Dans l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, des hausses du taux sérique de CPK ont été signalées comme effet indésirable chez 8 des 120 patients (6,7 %) traités par la daptomycine à une dose de 6 mg/kg, comparativement à 1 des 116 patients (moins de 1 %) du groupe recevant l'agent de comparaison. Au total, 11 patients ont présenté une élévation du taux de CPK à plus de 500 U/L (2,5 fois la LSN). Parmi ces 11 patients, 5 étaient traités en concomitance ou avaient récemment été traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Trois des patients (2,6 %) recevant la daptomycine, soit 1 patient ayant subi un traumatisme lié à une surdose d'héroïne, 1 patient atteint d'une compression de la moelle épinière et 1 patient traité en concomitance par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ont présenté une élévation du taux de CPK de plus de 500 U/L associée à des symptômes musculosquelettiques. Aucun des patients du groupe de comparaison n'a présenté d'élévation du taux de CPK de plus de 500 U/L associée à des symptômes musculosquelettiques.

Aucun effet sur les muscles squelettiques ni aucune élévation du taux de CPK n'a été observé dans le cadre d'un essai de phase I portant sur l'administration, à des adultes sains, de doses de daptomycine allant jusqu'à 12 mg/kg toutes les 24 heures pendant 14 jours.

On a observé des effets sur les muscles squelettiques associés à l'administration de daptomycine chez les animaux (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale, et TOXICOLOGIE*).

### **Système nerveux**

## Neuropathie

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés après la mise sur le marché de la daptomycine (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

On doit surveiller l'apparition de signes et symptômes de neuropathie chez les patients traités par Daptomycine pour injection.

Les effets directs de cet agent sur le système nerveux central n'ont pas fait l'objet d'études.

Lors d'essais de phases I et II menés chez l'adulte, un petit nombre de patients recevant des doses de daptomycine allant jusqu'à 6 mg/kg ont connu une diminution de la vitesse de la conduction nerveuse et des effets indésirables (p. ex., paresthésie, paralysie de Bell) pouvant être symptomatiques d'une neuropathie périphérique ou crânienne. Dans le cadre de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, 11 des 120 patients (9,2 %) recevant la daptomycine ont présenté durant le traitement des effets indésirables touchant le système nerveux périphérique. Tous étaient d'intensité légère à modérée; la plupart étaient de courte durée et ont disparu avec la poursuite du traitement par la daptomycine ou étaient vraisemblablement attribuables à une autre cause.

On n'a observé aucun signe de déficit de la conduction des nerfs périphériques ni de symptôme de neuropathie périphérique lors d'un essai de phase I mené auprès d'adultes sains à qui on a administré, pendant 14 jours, des doses de daptomycine atteignant 12 mg/kg toutes les 24 heures.

On a observé des effets sur les nerfs périphériques par suite de l'administration de daptomycine à des animaux adultes. Chez les jeunes chiens, des effets sur les nerfs périphériques et de la moelle épinière ont été notés.

On ne doit pas administrer Daptomycine pour injection aux patients de moins de 12 mois en raison du risque d'effets potentiels sur le système musculaire, le système neuromusculaire et/ou le système nerveux (central et/ou périphérique) qui a été observé chez des chiots nouveau-nés (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Enfants, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale, et TOXICOLOGIE*).

## Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de la daptomycine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min). **Chez ces patients, on doit envisager l'usage de Daptomycine pour injection uniquement lorsqu'on considère que les bienfaits cliniques du traitement l'emportent sur les risques potentiels et lorsqu'il n'existe pas d'autre option thérapeutique.** Un réglage de la dose est nécessaire chez ces patients (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale*). La réponse au traitement, la fonction rénale et le taux de CPK doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Aucun réglage de la dose n'est requis chez les adultes atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine d'au moins 30 mL/min). Cependant, comme l'expérience clinique est limitée, on doit surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale et le taux de CPK de tous les patients présentant une insuffisance rénale plus ou moins importante (clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min).

Il faut envisager de surveiller la fonction rénale des adultes traités par Daptomycine pour injection, car on a rapporté des cas d'insuffisance rénale durant le traitement par la daptomycine. La relation entre ces cas et la daptomycine n'a pas toutefois pas été élucidée (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Il est recommandé de prendre des précautions avant d'instaurer un traitement par Daptomycine pour injection chez les adultes présentant une insuffisance rénale plus ou moins importante (clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min).

On recommande de surveiller régulièrement la fonction rénale lors de l'administration concomitante d'agents potentiellement néphrotoxiques, indépendamment de l'état de la fonction rénale du patient.

Durant l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, la dose de 6 mg/kg/jour de daptomycine a entraîné un taux de réussite clinique moindre ainsi qu'un accroissement des effets indésirables graves chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine se situant entre 30 et moins de 50 mL/min).

On n'a pas établi le schéma posologique de Daptomycine pour injection à utiliser chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Aucune étude de carcinogénèse à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de la daptomycine. On n'a toutefois pas décelé de potentiel mutagénique ni clastogénique lors de la batterie de tests relatifs à la génotoxicité (*voir TOXICOLOGIE*).

### **Appareil digestif**

#### **Maladie associée à *Clostridium difficile***

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) à la suite de l'emploi de nombreux agents antibactériens, y compris la daptomycine. La gravité de la MACD peut varier, les manifestations allant de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il convient de songer à ce diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou dans les cas de perforation du côlon après à l'administration d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par un agent antibactérien peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* sécrète deux toxines (A et B) qui sont à l'origine de la MACD, laquelle peut être responsable d'une importante morbidité. La MACD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées si on confirme ou soupçonne une MACD. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Pour les formes modérées ou sévères, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines et traitement par un agent antibactérien efficace contre *Clostridium difficile*. Si la situation clinique l'exige, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas sévères peuvent commander une intervention chirurgicale (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

## **Appareil respiratoire**

### **Pneumonie extrahospitalière**

Lors d'essais de phase III sur la pneumonie extrahospitalière chez l'adulte, les taux de décès et d'effets indésirables cardiorespiratoires graves ont été plus élevés chez les patients traités par la daptomycine que chez les patients du groupe ayant reçu un agent de comparaison. Ces différences étaient dues à l'absence d'efficacité clinique de la daptomycine dans le traitement de la pneumonie extrahospitalière chez les patients ayant éprouvé de tels effets indésirables (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE*). L'activité in vitro de la daptomycine est inhibée par la présence de surfactant pulmonaire.

### **Pneumonie à éosinophiles**

Des cas de pneumonie à éosinophiles ont été signalés chez des patients sous daptomycine. Dans les cas signalés, les patients présentaient de la fièvre, une dyspnée causée par une insuffisance respiratoire hypoxique et des infiltrats pulmonaires diffus ou une pneumonie en voie d'organisation. En général, la pneumonie à éosinophiles s'est manifestée de 2 à 4 semaines après le début de l'administration de daptomycine et s'est résorbée par suite de l'arrêt du traitement et de l'instauration d'une corticothérapie. Une récurrence de la pneumonie à éosinophiles associée à la reprise du traitement été signalée. Les patients recevant Daptomycine pour injection chez qui ces signes et symptômes sont observés doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation médicale, et le traitement par Daptomycine pour injection doit être arrêté immédiatement. Une corticothérapie générale est recommandée.

## **Sensibilité/résistance**

### **Apparition de bactéries résistantes aux médicaments**

L'administration d'antibiotiques peut promouvoir la prolifération de micro-organismes non sensibles. Il faut prendre les mesures qui s'imposent en cas de surinfection au cours du traitement.

La prescription de Daptomycine pour injection en l'absence d'une infection bactérienne fortement soupçonnée ou prouvée se soldera vraisemblablement par une absence de bienfaits pour le patient et un risque d'installation d'une résistance bactérienne aux médicaments.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude clinique n'a été effectuée auprès des femmes enceintes. On ne doit pas administrer Daptomycine pour injection durant la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire et que les bienfaits du traitement pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ni le développement postnatal.

**Femmes qui allaitent :** Des données issues d'un seul cas ont montré la présence de daptomycine dans le lait maternel. La biodisponibilité de la daptomycine par voie orale est faible. En raison des données limitées dont on dispose, l'allaitement doit être interrompu lors du traitement par Daptomycine pour injection.

**Enfants (< 18 ans) :** On a établi l'innocuité et l'efficacité de Daptomycine pour injection pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections sanguines (bactériémies) à *S. aureus* dans des groupes de patients de 1 à 17 ans. L'emploi de Daptomycine pour injection dans ces groupes d'âges est étayé par des données issues d'études adéquates et rigoureusement contrôlées menées chez l'adulte, d'études de pharmacocinétique menées chez l'enfant, et d'études sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique menées chez des enfants atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous et d'infections sanguines à *S. aureus*.

On ne doit pas administrer Daptomycine pour injection aux patients de moins de 12 mois en raison du risque d'effets potentiels sur le système musculaire, le système neuromusculaire et/ou le système nerveux (central et/ou périphérique) ayant été observé chez des chiots nouveau-nés (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Enfants, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale, et TOXICOLOGIE*).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Lors des essais cliniques de phase III menés chez l'adulte, on a observé chez les patients de 65 ans ou plus un taux de réussite clinique inférieur à celui noté chez les patients de moins de 65 ans. De plus, les effets indésirables survenus pendant le traitement étaient plus fréquents chez les patients de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans. Des 534 patients traités par la daptomycine durant les essais cliniques comparatifs de phase III portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 27,0 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 12,4 % avaient 75 ans ou plus. Des 120 patients traités par la daptomycine dans le cadre de l'essai clinique comparatif portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, 25,0 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 15,8 % avaient 75 ans ou plus.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

## **Créatine phosphokinase**

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie, y compris toute douleur ou faiblesse musculaire, particulièrement aux extrémités distales. Tout patient chez qui surviennent des douleurs, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes musculaires inexplicables doit faire l'objet d'un dosage de la CPK tous les 2 jours.

On doit déterminer le taux de CPK plasmatique au début du traitement par Daptomycine pour injection et au moins une fois par semaine par la suite, et ce, chez tous les patients. Tout patient qui présente une élévation inexplicable du taux de CPK doit faire l'objet d'un dosage de la CPK à une fréquence supérieure à une fois par semaine. Avant l'instauration d'un traitement par Daptomycine pour injection, on doit bien examiner le cas des patients dont le taux initial de CPK est élevé, car ces derniers peuvent présenter un risque accru de hausses additionnelles du taux de CPK au cours du traitement. Si on décide d'administrer Daptomycine pour injection, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance dont la fréquence doit être supérieure à une fois par semaine.

Chez les patients qui présentent un risque élevé de myopathie, le dosage de la CPK doit être effectué plus d'une fois par semaine. Ces patients comprennent notamment ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale et les patients qui reçoivent ou qui ont récemment reçu d'autres médicaments réputés pour être associés à la survenue d'une myopathie (p. ex., inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Myopathie et créatine phosphokinase*).

## **Fonction rénale**

Il faut envisager de surveiller la fonction rénale des patients traités par Daptomycine pour injection.

On doit surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale et le taux de CPK des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min).

L'innocuité et l'efficacité de la daptomycine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

On n'a pas établi le schéma posologique de Daptomycine pour injection à utiliser chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

## **Neuropathie**

On doit surveiller l'apparition de signes et de symptômes de neuropathie chez les patients traités par Daptomycine pour injection.

## **Warfarine**

Comme il existe peu de données sur l'administration concomitante de daptomycine et de warfarine, on doit surveiller l'activité anticoagulante pendant plusieurs jours chez les patients recevant de la warfarine après l'instauration d'un traitement par Daptomycine pour injection.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Adultes**

Lors des études cliniques, 1667 patients ont reçu la daptomycine et 1319 patients ont reçu l'agent de comparaison. Dans l'ensemble, au moins un effet indésirable a été signalé chez 51,3 % des sujets recevant la daptomycine par rapport à 52,5 % des sujets recevant un agent de comparaison dans le cadre de deux essais de phase III comparatifs et à double insu portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Dans l'essai clinique sans insu à répartition aléatoire et comparatif portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, la plupart des patients ont éprouvé au moins un effet indésirable durant le traitement, soit respectivement 95,8 % et 94,8 % des patients des groupes daptomycine et de comparaison. La plupart des effets indésirables signalés lors des essais cliniques de phases I, II et III chez l'adulte étaient décrits comme étant d'intensité légère à modérée.

Lors des essais sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, le traitement a été interrompu pour cause d'effet indésirable chez 15 des 534 patients (2,8 %) recevant la daptomycine et chez 17 des 558 patients (3,0 %) recevant l'agent de comparaison. Dans l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, on a dû cesser le traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable chez 20 des 120 patients (16,7 %) sous daptomycine comparativement à 21 des 116 patients (18,1 %) du groupe de comparaison.

Dans les essais cliniques sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, les effets indésirables signalés le plus fréquemment étaient la constipation, les nausées, les réactions au point d'injection, les céphalées et la diarrhée. Dans l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée, les vomissements, la constipation et les nausées.

Les données sur l'innocuité de la daptomycine administrée par voie intraveineuse sur une période de 2 minutes sont issues de deux études de pharmacocinétique menées auprès de volontaires adultes en bonne santé. Selon les résultats de ces études, les deux méthodes d'administration de la daptomycine, soit l'injection intraveineuse sur une période de 2 minutes et la perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes, ont été associées à une marge d'innocuité et de tolérabilité similaire. En effet, il n'y avait pas de différence notable entre ces deux modes d'administration sur le plan de la tolérabilité locale ou de la nature et de la fréquence des effets indésirables.

## **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

## **Études portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte**

### **Effets indésirables les plus fréquents observés dans le cadre de deux essais cliniques de phase III portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte**

Le tableau 1 présente les taux des effets indésirables survenus le plus fréquemment durant le traitement dans le cadre des essais cliniques portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous, classés par système organique, sans égard à la cause.

**Tableau 1. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement, sans égard à la cause, chez au moins 2 % des patients du groupe traité par la daptomycine ou du groupe de comparaison lors des essais de phase III portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte<sup>1</sup> (population : innocuité<sup>2</sup>)**

Effet indésirable	Daptomycine 4 mg/kg (N = 534)	Agent de comparaison <sup>3</sup> (N = 558)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Constipation	6,2 %	6,8 %
Nausées	5,8 %	9,5 %
Diarrhée	5,2 %	4,3 %
Vomissements	3,2 %	3,8 %
Dyspepsie	0,9 %	2,5 %
<b>Troubles généraux</b>		
Réaction au point d'injection	5,8 %	7,7 %
Fièvre	1,9 %	2,5 %
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	5,4 %	5,4 %
Insomnie	4,5 %	5,4 %
Étourdissements	2,2 %	2,0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruptions cutanées	4,3 %	3,8 %
Prurit	2,8 %	3,8 %
<b>Examens diagnostiques</b>		
Anomalie des tests de la fonction hépatique	3,0 %	1,6 %
Élévation du taux de CPK	2,8 %	1,8 %
<b>Infections</b>		
Infections fongiques	2,6 %	3,2 %
Infections des voies urinaires	2,4 %	0,5 %
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypotension	2,4 %	1,4 %
Hypertension	1,1 %	2,0 %
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Insuffisance rénale	2,2 %	2,7 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	2,1 %	2,3 %
<b>Affections respiratoires</b>		
Dyspnée	2,1 %	1,6 %
<b>Affections musculosquelettiques</b>		
Douleur dans un membre	1,5 %	2,0 %
Arthralgie	0,9 %	2,2 %

1. Ce tableau comprend les effets indésirables survenus lors des deux essais de phase III sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous. Le premier essai s'est déroulé aux États-Unis et en Afrique du Sud, et le second, en Europe, en Afrique du Sud, en Australie et en Israël.

2. Les populations prises en compte pour l'analyse de l'innocuité sont constituées de l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de Daptomycine pour injection ou de l'agent de comparaison, selon le traitement effectivement reçu au cours de l'étude.

3. Les agents de comparaison comprenaient la vancomycine (1 g toutes les 12 heures par voie intraveineuse), qui était administrée aux patients souffrant d'une allergie soupçonnée ou avérée à la pénicilline ou atteints d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, et une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline, 4 à 12 g/jour par voie intraveineuse) sélectionnée en fonction du traitement standard en vigueur dans chaque pays.

Parmi les autres effets indésirables survenus chez moins de 1 à 2 % des patients traités par la daptomycine (4 mg/kg) ou l'agent de comparaison lors des études sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, on retrouvait les suivants : œdème, cellulite, hypoglycémie, élévation du taux de phosphatase alcaline, toux, dorsalgie, douleur abdominale, hypokaliémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit, anxiété, douleur thoracique, mal de gorge, insuffisance cardiaque, confusion et infections à *Candida*. Le taux de survenue de ces manifestations se situait entre 0,2 et 1,7 % pour la daptomycine et entre 0,4 et 1,8 % pour l'agent de comparaison.

Le tableau 2 présente, classés par système organique, les effets indésirables les plus fréquents, possiblement ou probablement liés au traitement, survenus dans le cadre des essais sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

**Tableau 2. Fréquence (%) des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients traités soit par la daptomycine, soit par l'agent de comparaison lors des essais de phase III portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte (population : innocuité)**

Effet indésirable	Daptomycine 4 mg/kg (N = 534)	Agent de comparaison (N = 558)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausées	2,2 %	3,4 %
<b>Examens diagnostiques</b>		
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase	2,1 %	1,4 %

Effets indésirables moins fréquents (moins de 1 %) survenus lors de deux essais cliniques de phase III sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte

Les autres effets indésirables (possiblement ou probablement liés au traitement) survenus chez moins de 1 % des patients recevant la daptomycine dans le cadre des essais sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont les suivants :

*Organisme entier* : fatigue, faiblesse, frissons, inconfort, tremblements, bouffées vasomotrices, hypersensibilité

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : leucocytose, thrombocytopénie, thrombocytose, éosinophilie, accroissement du rapport international normalisé (RIN)

*Affections cardiaques* : arythmie supraventriculaire

*Affections de la peau* : eczéma

*Affections gastro-intestinales* : distension abdominale, flatulence, stomatite, ictère, augmentation du taux sérique de lactate déshydrogénase

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : hypomagnésémie, accroissement du taux de bicarbonate sérique, perturbation de l'équilibre électrolytique

*Affections musculosquelettiques* : myalgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, ostéomyélite

*Affections du système nerveux* : vertige, modification de l'état mental, paresthésie

*Affections touchant les organes des sens* : altération du goût, irritation oculaire

*Affections des organes de reproduction et du sein* : vaginite

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biochimiques lors des deux essais cliniques de phase III sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte

Lors des deux essais de phase III comparatifs avec agent actif sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, il n'y a pas eu d'écart important sur le plan clinique ou statistiquement significatif ( $p < 0,05$ ) quant à l'incidence d'augmentation du taux de CPK entre les patients recevant la daptomycine et les patients traités par l'agent de comparaison. Dans les deux groupes, l'élévation du taux de CPK était généralement liée à une situation médicale, par exemple, à l'infection de la peau et des tissus mous, à une intervention chirurgicale ou aux injections intramusculaires, et n'était pas associée à des symptômes musculaires.

Le tableau 3 résume les variations du taux de CPK notées entre le début et la fin des essais portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

**Tableau 3. Fréquence (%) des hausses du taux de CPK entre le début et la fin du traitement par la daptomycine ou l'agent de comparaison dans le cadre des essais de phase III sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte**

Variation	Ensemble des patients				Patients dont le taux de CPK initial était normal			
	Daptomycine (N = 430)		Agent de comparaison (N = 459)		Daptomycine (N = 374)		Agent de comparaison (N = 392)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Aucune augmentation	90,7 %	390	91,1 %	418	91,2 %	341	91,1 %	357
Valeur maximale > 1 × LSN*	9,3 %	40	8,9 %	41	8,8 %	33	8,9 %	35
> 2 × LSN	4,9 %	21	4,8 %	22	3,7 %	14	3,1 %	12
> 4 × LSN	1,4 %	6	1,5 %	7	1,1 %	4	1,0 %	4
> 5 × LSN	1,4 %	6	0,4 %	2	1,1 %	4	0,0 %	0
> 10 × LSN	0,5 %	2	0,2 %	1	0,2 %	1	0,0 %	0

\* LSN (limite supérieure de la normale) établie à 200 U/L.

Lors des essais portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, 0,2 % des patients traités par la daptomycine ont présenté des symptômes de douleur ou de faiblesse musculaire associés à une élévation du taux de CPK supérieure à 4 fois la LSN. Ces symptômes sont disparus au bout de 3 jours, et le taux de CPK est revenu à la normale entre 7 et 10 jours après l'arrêt du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Myopathie et créatine phosphokinase*).

## Essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte

### Effets indésirables les plus fréquents dans le cadre de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte

Le tableau 4 illustre les taux des effets indésirables survenus le plus fréquemment durant le traitement, sans égard à la cause, dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, classés par système organique.

**Tableau 4. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement, sans égard à la cause, chez au moins 5 % des patients traités par la daptomycine ou l'agent de comparaison lors de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte (population : innocuité<sup>a</sup>)**

Effets indésirables	Daptomycine 6 mg/kg (N = 120)	Agent de comparaison <sup>b</sup> (N = 116)
<b>Infections et infestations</b>	<b>54,2 %</b>	<b>48,3 %</b>
Infection des voies urinaires SAP <sup>c</sup>	6,7 %	9,5 %
Ostéomyélite SAP	5,8 %	6,0 %
Septicémie SAP	5,0 %	2,6 %
Bactériémie	5,0 %	0 %
Pneumonie SAP	3,3 %	7,8 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>50,0 %</b>	<b>58,6 %</b>
Diarrhée SAP	11,7 %	18,1 %
Vomissements SAP	11,7 %	12,9 %
Constipation	10,8 %	12,1 %
Nausées	10,0 %	19,8 %
Douleurs abdominales SAP	5,8 %	3,4 %
Dyspepsie	4,2 %	6,9 %
Selles molles	4,2 %	5,2 %
Hémorragie digestive SAP	1,7 %	5,2 %
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	<b>44,2 %</b>	<b>59,5 %</b>
Œdème périphérique	6,7 %	13,8 %
Pyrexie	6,7 %	8,6 %
Douleurs thoraciques	6,7 %	6,0 %
Œdème SAP	6,7 %	4,3 %
Asthénie	5,0 %	5,2 %
Érythème au point d'injection	2,5 %	6,0 %
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>31,7 %</b>	<b>37,1 %</b>
Douleurs pharyngolaryngées	8,3 %	1,7 %
Épanchement pleural	5,8 %	6,9 %
Toux	3,3 %	6,0 %
Dyspnée	3,3 %	5,2 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>30,0 %</b>	<b>34,5 %</b>
Éruption cutanée SAP	6,7 %	8,6 %

<b>Effets indésirables</b>	<b>Daptomycine 6 mg/kg (N = 120)</b>	<b>Agent de comparaison<sup>b</sup> (N = 116)</b>
Prurit	5,8 %	5,2 %
Érythème	5,0 %	5,2 %
Diaphorèse	5,0 %	0 %
<b>Affections des os, des muscles et du tissu conjonctif</b>	<b>29,2 %</b>	<b>36,2 %</b>
Douleur aux extrémités	9,2 %	9,5 %
Dorsalgie	6,7 %	8,6 %
Arthralgie	3,3 %	11,2 %
<b>Troubles psychiatriques</b>	<b>29,2 %</b>	<b>24,1 %</b>
Insomnie	9,2 %	6,9 %
Anxiété	5,0 %	5,2 %
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>26,7 %</b>	<b>27,6 %</b>
Céphalées	6,7 %	10,3 %
Étourdissements	5,8 %	6,0 %
<b>Examens diagnostiques</b>	<b>25,0 %</b>	<b>28,4 %</b>
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase	6,7 %	< 1 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>24,2 %</b>	<b>20,7 %</b>
Anémie SAP	12,5 %	15,5 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>21,7 %</b>	<b>32,8 %</b>
Hypokaliémie	9,2 %	12,9 %
Hyperkaliémie	5,0 %	8,6 %
<b>Affections vasculaires</b>	<b>17,5 %</b>	<b>17,2 %</b>
Hypertension SAP	5,8 %	2,6 %
Hypotension SAP	5,0 %	7,8 %
<b>Lésions, intoxications et complications liées à une intervention</b>	<b>15,8 %</b>	<b>15,5 %</b>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>15,0 %</b>	<b>22,4 %</b>
Insuffisance rénale SAP	3,3 %	9,5 %
Insuffisance rénale aiguë	3,3 %	6,0 %
<b>Affections cardiaques</b>	<b>11,7 %</b>	<b>15,5 %</b>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<b>5,0 %</b>	<b>6,9 %</b>
<b>Affections oculaires</b>	<b>4,2 %</b>	<b>8,6 %</b>

a. Les populations prises en compte pour l'analyse de l'innocuité sont constituées de l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de daptomycine ou de l'agent de comparaison, selon le traitement effectivement reçu au cours de l'étude.

b. Agent de comparaison : vancomycine (1 g par voie intraveineuse toutes les 12 heures), qui était administrée aux patients souffrant d'une allergie soupçonnée ou avérée à la pénicilline ou atteints d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline, 2 g par voie intraveineuse toutes les 4 heures) sélectionnée en fonction du traitement standard en vigueur dans chaque pays, chacune administrée initialement avec de la gentamicine pour une activité synergique.

c. SAP : sans autres précisions

Remarque : Les valeurs *p* par système organique étaient les suivantes : infections, *p* = 0,435; affections gastro-intestinales, *p* = 0,194; troubles généraux et anomalies au point d'administration, *p* = 0,020; affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, *p* = 0,412; affections de la peau et du tissu sous-cutané, *p* = 0,488; affections des os, des muscles et du tissu conjonctif, *p* = 0,269; troubles psychiatriques, *p* = 0,462; affections du système nerveux, *p* = 0,885; examens diagnostiques, *p* = 0,560; affections hématologiques et du système lymphatique, *p* = 0,537; troubles du métabolisme et de la nutrition, *p* = 0,059; affections vasculaires, *p* > 0,999; lésions et intoxications, *p* > 0,999; affections du rein et des voies urinaires, *p* = 0,181; affections cardiaques, *p* = 0,449; affections des organes de reproduction, *p* = 0,591; affections oculaires, *p* = 0,189.

Le tableau 5 résume, classés par système organique, les effets indésirables les plus fréquents, possiblement ou probablement liés au traitement, survenus dans le cadre de l'essai portant sur la

bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

**Tableau 5. Fréquence (%) des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement survenus pendant le traitement chez au moins 1 % des patients traités soit par la daptomycine, soit par l'agent de comparaison lors des essais de phase III portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte (population : innocuité)**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Daptomycine 6 mg/kg (N = 120)</b>	<b>Agent de comparaison (N = 116)</b>
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Élévation du taux de créatine phosphokinase sérique	5,0 %	0 %
Élévation du taux de phosphore sérique	2,5 %	< 1 %
Élévation du taux de phosphatase alcaline sérique	1,7 %	0 %
Élévation du rapport international normalisé	1,7 %	0 %
Anomalie des résultats des tests de la fonction hépatique	1,7 %	< 1 %
Élévation du taux de créatinine sérique	0 %	2,6 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Selles molles	3,3 %	1,7 %
Dyspepsie	2,5 %	< 1 %
Diarrhée SAP	1,7 %	9,5 %
Nausées	1,7 %	5,2 %
Vomissements	< 1 %	1,7 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée SAP	2,5 %	2,6 %
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Insuffisance rénale SAP	1,7 %	6,0 %
Dysfonction rénale SAP	< 1 %	1,7 %
Insuffisance rénale aiguë	0 %	2,6 %
<b>Infections et infestations</b>		
Candidose SAP	1,7 %	0 %
Candidose vaginale	1,7 %	0 %
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Douleurs thoraciques	1,7 %	0 %
Pyrexie	0 %	2,6 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Éosinophilie	1,7 %	0 %
<b>Affections du système nerveux</b>		
Dysgueusie	0 %	2,6 %
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypotension SAP	0 %	2,6 %
<b>Affections des os, des muscles et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	0 %	1,7 %
Faiblesse des extrémités	1,7 %	0 %

Effets indésirables moins fréquents (moins de 1 %) observés lors de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte

Les effets indésirables suivants, qui ne figurent pas au tableau 5, ont été signalés à titre d'effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement par la daptomycine lors de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : lymphadénopathie, thrombocytémie, thrombocytopénie

*Affections cardiaques* : fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, arrêt cardiaque

*Affections de l'oreille et du labyrinthe* : acouphène

*Affections oculaires* : vision brouillée

*Affections gastro-intestinales* : bouche sèche, gêne épigastrique, douleur aux gencives, hypoesthésie orale

*Infections et infestations* : fongémie, candidose orale, infection fongique des voies urinaires

*Examens diagnostiques* : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du temps de prothrombine

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : diminution de l'appétit SAP

*Affections des os, des muscles et du tissu conjonctif* : myalgie

*Affections du système nerveux* : dyskinésie, paresthésie

*Troubles psychiatriques* : hallucinations SAP

*Affections du rein et des voies urinaires* : protéinurie, dysfonction rénale SAP

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : miliaire, prurit généralisé, érythème vésiculeux

Résultats anormaux des analyses hématologiques et biochimiques lors de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte

Dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, en tout, 11 patients (9,2 %) ayant reçu la daptomycine ont présenté une hausse du taux de CPK à plus de 500 U/L durant le traitement; chez 4 de ces patients, la hausse a été supérieure à plus de 10 fois la LSN. Le taux de CPK est revenu à la normale durant le traitement par la daptomycine chez 3 des 11 patients, il est revenu à la normale pendant le suivi chez 6 patients, et à la dernière évaluation chez un patient. Enfin, on ne disposait pas des données de suivi pour un patient. Des raisons médicales ou chirurgicales pouvaient expliquer la hausse du taux de CPK à des valeurs supérieures à 500 U/L chez 6 des 11 patients. L'élévation du taux de CPK a nécessité l'arrêt du traitement par la daptomycine chez 3 patients. Le tableau 6 présente la fréquence des hausses du taux de CPK par rapport aux valeurs initiales pour l'ensemble des patients et les données relatives aux patients dont le taux de CPK est demeuré normal tout au long du traitement par la daptomycine et l'agent de comparaison dans le cadre de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

**Tableau 6. Fréquence (%) des hausses du taux de CPK entre le début et la fin du traitement par la daptomycine ou l'agent de comparaison dans le cadre de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte**

Variation	Ensemble des patients				Patients dont le taux de CPK initial était normal			
	Daptomycine (N = 116)		Agent de comparaison (N = 111)		Daptomycine (N = 92)		Agent de comparaison (N = 96)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Aucune augmentation	75,9	88	87,4	97	75,0	69	87,5	84
Valeur maximale > 1 × LSN*	24,1	28	12,6	14	25,0	23	12,5	12
> 2 × LSN	13,8	16	6,3	7	12,0	11	5,2	5
> 4 × LSN	8,6	10	0,9	1	7,6	7	0,0	0
> 5 × LSN	6,9	8	0,9	1	5,4	5	0,0	0
> 10 × LSN	3,4	4	0,9	1	2,2	2	0,0	0

\* La LSN (limite supérieure de la normale) est propre au laboratoire.

Remarque : Les dosages du taux de CPK effectués jusqu'au troisième jour suivant la fin du traitement sont inclus dans cette analyse.

On a observé un plus grand nombre de cas de dysfonction rénale au sein du groupe recevant l'agent de comparaison qu'au sein du groupe traité par la daptomycine. La fréquence des cas de détérioration de la fonction rénale, définie par une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min si la clairance initiale était d'au moins 50 mL/min, ou par une diminution de la clairance de 10 mL/min ou plus si la clairance initiale était inférieure à 50 mL/min, est illustrée au tableau 7.

**Tableau 7. Fréquence des cas de détérioration de la fonction rénale d'après la clairance de la créatinine**

Période de l'étude	Daptomycine 6 mg/kg (N = 120) n/N (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N=116) n/N (%)
Jours 2 à 4	2/96 (2,1 %)	6/90 (6,7 %)
Jours 2 à 7	6/115 (5,2 %)	16/113 (14,2 %)
Jour 2 jusqu'à la fin de l'étude	13/118 (11,0 %)	30/114 (26,3 %)

a. Agents de comparaison : vancomycine (1 g toutes les 12 heures par voie intraveineuse) ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline; 2 g toutes les 4 heures par voie intraveineuse), administrée en concomitance avec une faible dose initiale de gentamicine.

### Étude sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant

On a évalué l'innocuité de la daptomycine dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous dans le cadre d'une étude menée auprès de 256 enfants (âgés de 1 à 17 ans) traités par la daptomycine par voie intraveineuse et de 133 patients ayant reçu des agents de comparaison. Le traitement était administré 1 fois par jour, à une dose établie selon l'âge,

pendant une période pouvant atteindre 14 jours (médiane de 3 jours). Les doses administrées dans chaque groupe d'âge étaient les suivantes : 10 mg/kg chez les 1 à < 2 ans; 9 mg/kg chez les 2 à 6 ans; 7 mg/kg chez les 7 à 11 ans; 5 mg/kg chez les 12 à 17 ans. Les groupes daptomycine comptaient 51 % de sujets masculins, 49 % de sujets féminins, 46 % de sujets de race blanche et 32 % de sujets asiatiques.

Dans l'étude sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant, les taux d'abandon pour cause d'effets indésirables ont été de 2,7 % (7/256) avec la daptomycine et de 5,3 % (7/133) avec les agents de comparaison.

Effets indésirables les plus fréquents lors de l'essai sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant

Le tableau 8 présente les taux des effets indésirables les plus fréquents, classés par système organique, observés chez des enfants atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous.

**Tableau 8. Fréquence (%) des effets indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets sous daptomycine et à une fréquence égale ou supérieure à celle observée avec les agents de comparaison, lors de l'étude sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant**

Effets indésirables	CUBICIN® (N = 256)	Agents de comparaison* (N = 133)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	7,0 %	5,3 %
Vomissements	2,7 %	0,8 %
Douleurs abdominales	2,0 %	0 %
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Pyrexie	3,9 %	3,0 %
<b>Examens diagnostiques</b>		
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase	5,5 %	5,3 %
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	2,7 %	2,3 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	3,1 %	1,5 %

\* Agents de comparaison : vancomycine, clindamycine ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (nafcilline, oxacilline ou cloxacilline) par voie intraveineuse

La marge d'innocuité notée lors de l'étude sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant était semblable à celle observée dans le cadre des études menées sur ce type d'infection chez l'adulte.

## Essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus* chez l'enfant

On a évalué l'innocuité de la daptomycine dans le traitement de la bactériémie à *S. aureus* dans le cadre d'une étude menée auprès de 55 enfants traités par la daptomycine par voie intraveineuse et de 26 patients ayant reçu des agents de comparaison. Le traitement était administré 1 fois par jour, à une dose établie selon l'âge, pendant une période pouvant atteindre 42 jours (durée moyenne du traitement intraveineux : 12 jours). Les doses administrées dans chaque groupe d'âge étaient les suivantes : 12 mg/kg chez les 1 à < 6 ans; 9 mg/kg chez les 7 à 11 ans; et 7 mg/kg chez les 12 à 17 ans. Les groupes daptomycine comptaient 69 % de sujets masculins et 31 % de sujets féminins. Aucun patient de 1 à < 2 ans n'a été admis à l'étude.

Dans l'étude sur la bactériémie chez l'enfant, les taux d'abandon pour cause d'effets indésirables ont été de 5,5 % (3/55) avec la daptomycine et de 7,7 % (2/26) avec les agents de comparaison.

### Effets indésirables les plus fréquents lors de l'essai sur la bactériémie chez l'enfant

Le tableau 9 présente les taux des effets indésirables les plus fréquents, classés par système organique, observés chez des enfants atteints d'une bactériémie.

**Tableau 9. Fréquence (%) des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des sujets sous daptomycine et à une fréquence égale ou supérieure à celle observée avec les agents de comparaison, lors de l'étude sur la bactériémie chez l'enfant**

Effets indésirables	CUBICIN® (N = 55)	Agents de comparaison* (N = 26)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Vomissements	10,9 %	7,7 %
<b>Examens diagnostiques</b>		
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase	7,3 %	0 %

\* Agents de comparaison : vancomycine, céfazoline ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (nafcilline, oxacilline ou cloxacilline) par voie intraveineuse

### Effets indésirables du médicament après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'utilisation de la daptomycine à l'échelle mondiale depuis sa mise sur le marché. Comme ces effets indésirables sont signalés sur une base volontaire et que le nombre de patients sous traitement est incertain, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir clairement une relation causale.

*Affections du système immunitaire* : anaphylaxie, réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), prurit, urticaire, essoufflement, difficulté à déglutir, érythème tronculaire et éosinophilie pulmonaire

*Infections et infestations* : diarrhée associée à *Clostridium difficile*

*Examens* : baisse du nombre de plaquettes

*Affections musculosquelettiques* : augmentation de la concentration de myoglobine, rhabdomyolyse (certains des rapports concernaient des patients traités en concomitance par la daptomycine et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)

*Affections du système nerveux* : un cas de coma consécutif à une anesthésie/chirurgie; neuropathie périphérique

*Affections du rein et des voies urinaires* : atteinte rénale aiguë; néphropathie; insuffisance rénale

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : toux, pneumonie à éosinophiles (*voir*

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Pneumonie à éosinophiles**); pneumonie en voie d'organisation

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : pustulose exanthématique aiguë généralisée; réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et des éruptions vésiculobulleuses (avec ou sans atteinte de la muqueuse)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

On possède peu de données relativement à l'administration concomitante de daptomycine et d'autres médicaments pouvant entraîner une myopathie (p. ex., les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). Cependant, on a signalé des cas de hausse marquée du taux de CPK et des cas de rhabdomyolyse chez certains adultes qui prenaient simultanément un de ces médicaments et de la daptomycine. On recommande de suspendre temporairement, dans la mesure du possible, la prise de médicaments associés à la myopathie pendant le traitement par Daptomycine pour injection, à moins que les bienfaits de l'administration concomitante l'emportent sur les risques. S'il est impossible d'éviter l'administration concomitante de ces agents, le taux de CPK doit être mesuré plus d'une fois par semaine, et on doit surveiller attentivement l'apparition de tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

La daptomycine étant éliminée principalement par les reins, les taux plasmatiques peuvent donc augmenter en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui réduisent la filtration rénale (p. ex., AINS et inhibiteurs de la COX-2). Par ailleurs, en raison d'effets rénaux additifs, il existe un risque d'interactions pharmacodynamiques en cas d'administration concomitante. C'est pourquoi on recommande de faire preuve de prudence lorsque Daptomycine pour injection et tout médicament reconnu pour réduire la filtration rénale sont administrés en même temps.

## Interactions médicament-médicament

Le tableau 10 présente un résumé des études menées chez l'adulte sur les interactions médicamenteuses entre la daptomycine et d'autres agents susceptibles d'être administrés en concomitance ou d'être associés à un chevauchement de la toxicité.

**Tableau 10. Interactions médicament-médicament avérées ou potentielles associées à Daptomycine pour injection**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Aztréonam	Essai clinique	Lors d'une étude menée auprès de 15 adultes en santé ayant reçu une dose unique de 6 mg/kg de daptomycine par voie i.v. et une dose de 6 mg/kg de daptomycine associée à une dose de 1 g d'aztréonam administrées par voie i.v., la $C_{max}$ et l' $ASC_{0-\infty}$ de la daptomycine n'ont pas été modifiées de manière significative par la prise d'aztréonam.	Aucun ajustement à la posologie de Daptomycine pour injection n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en association à l'aztréonam.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Essai clinique	Chez 20 adultes en santé recevant une dose quotidienne stable de 40 mg de simvastatine par voie orale, l'administration de 4 mg/kg de daptomycine par voie i.v. toutes les 24 heures pendant 14 jours (n = 10) n'a pas donné lieu à une incidence d'effets indésirables plus forte que chez les sujets recevant un placebo une fois par jour (n = 10).	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent causer une myopathie, qui se manifeste par des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire associées à une élévation du taux de CPK. L'expérience de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de daptomycine étant limitée, il faut envisager de cesser temporairement l'administration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'un traitement par Daptomycine pour injection ( <b>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur</b> ).
Probénécide	Essai clinique	L'administration concomitante de probénécide par voie orale (500 mg 4 f.p.j.) et d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine par voie i.v. n'a pas modifié significativement la $C_{max}$ et l' $ASC_{0-\infty}$ de la daptomycine.	Aucun ajustement à la posologie de Daptomycine pour injection n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le probénécide.



		30 mg/kg/jour de daptomycine par voie i.v. et d'une forte dose de gentamicine (30 mg/kg/jour par voie i.m.). On n'a pas relevé de différence significative au chapitre de la néphrotoxicité chez les animaux recevant de la daptomycine avec une dose de gentamicine plus pertinente sur le plan clinique (9 mg/kg/jour par voie i.m.).	susceptible de modifier le risque de néphrotoxicité de la gentamicine chez l'humain. Cependant, l'administration concomitante de ces deux agents à des patients présentant une insuffisance rénale commande la prudence.
--	--	---	--

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Interactions du médicament sur les examens de laboratoire**

On a observé que des taux plasmatiques de daptomycine pertinents sur le plan clinique pouvaient entraîner un faux allongement du temps de prothrombine (TP) de même qu'une augmentation du RIN liés à la dose et significatifs lorsque certains réactifs contenant une thromboplastine recombinante sont utilisés pour l'analyse. Il est possible de limiter le nombre de résultats erronés dus à une interaction avec un réactif contenant une thromboplastine recombinante en effectuant les prélèvements sanguins nécessaires pour évaluer le TP/RIN à peu près au moment où la concentration plasmatique de daptomycine est minimale. Toutefois, la concentration plasmatique minimale de daptomycine peut être suffisante pour causer une interaction.

Lorsqu'un patient traité par Daptomycine pour injection présente des valeurs anormalement élevées du TP/RIN, il est recommandé que les cliniciens :

1. répètent l'évaluation du TP/RIN en demandant que l'échantillon soit prélevé immédiatement avant l'administration de la prochaine dose de Daptomycine pour injection (c.-à-d. au moment où la concentration plasmatique de daptomycine est minimale). Si la valeur du TP/RIN ainsi obtenue demeure nettement plus élevée que la valeur attendue, il faut envisager de recourir à une autre méthode pour mesurer le TP/RIN;
2. évaluent les autres causes qui peuvent être à l'origine de valeurs de TP/RIN anormalement élevées.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Adultes

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous** : Daptomycine pour injection doit être administré par voie intraveineuse dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % USP, à une dose de 4 mg/kg toutes les 24 heures pendant 7 à 14 jours, soit par injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes ou par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes.

**Infections sanguines (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus*** : Daptomycine pour injection doit être administré par voie intraveineuse à une dose de 6 mg/kg toutes les 24 heures, soit par injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes ou par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes. La durée du traitement doit s'appuyer sur le diagnostic du médecin traitant. Lors de l'essai clinique, le traitement durait entre 10 et 42 jours et pouvait être prolongé pendant 14 autres jours.

On possède peu de données sur l'innocuité de Daptomycine pour injection lorsque le traitement dépasse 28 jours.

Dans le cadre des études cliniques menées auprès de patients adultes, on a administré la daptomycine par perfusion intraveineuse de 30 minutes. On ne dispose pas de données cliniques sur l'administration de la daptomycine par injection sur une période de 2 minutes. Ce mode d'administration n'a été étudié que chez des sujets en santé. Cela dit, à doses égales, aucune différence importante n'a été notée sur le plan clinique entre les deux modes d'administration pour ce qui est de la pharmacocinétique et de la marge d'innocuité de la daptomycine (*voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu général des effets indésirables du médicament, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

### Considérations posologiques

#### Généralités

- Daptomycine pour injection ne doit pas être administré plus d'une fois par jour. Lors des essais cliniques de phases I et II sur la daptomycine, une élévation du taux de CPK a semblé se produire plus fréquemment lorsque la daptomycine était administrée plus d'une fois par jour.
- Selon les résultats des études cliniques sur la daptomycine, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Daptomycine pour injection en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou dans les cas d'obésité (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

Le schéma posologique recommandé pour les adultes, y compris ceux dont la clairance de la créatinine est d'au moins 30 mL/min, est présenté au tableau 11.

**Tableau 11. Posologie recommandée de Daptomycine pour injection chez les adultes, y compris ceux dont la clairance de la créatinine est d'au moins 30 mL/min**

Clairance de la créatinine	Indication	Posologie	Durée
≥ 30 mL/min	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	4 mg/kg toutes les 24 heures	7 à 14 jours
	Infections sanguines (bactériémies) à <i>Staphylococcus aureus</i> , y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à <i>Staphylococcus aureus</i>	6 mg/kg toutes les 24 heures	10 à 42 jours avec possibilité de prolonger le traitement pendant 14 autres jours

### Patients atteints d'insuffisance rénale

La daptomycine est principalement éliminée par les reins.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'au moins 30 mL/min (voir le tableau 11).

### Patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min

**Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, on ne doit recourir à Daptomycine pour injection que si l'on considère que les bienfaits cliniques du traitement l'emportent sur les risques potentiels et qu'il n'y a pas d'autres options thérapeutiques.**

L'innocuité et l'efficacité cliniques de la daptomycine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

Les lignes directrices concernant l'ajustement de l'intervalle posologique présentées au tableau 12 se fondent sur les données issues d'un modèle pharmacocinétique.

Il faut surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale et le taux de CPK de ces patients.

Dans la mesure du possible, Daptomycine pour injection doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse. L'utilisation de membranes de dialyse à débit élevé pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures peut accroître le pourcentage de la dose récupérée par rapport aux membranes à faible débit.

**Tableau 12. Ajustement posologique de la daptomycine chez les adultes\* atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min)**

Clairance de la créatinine	Indication	Posologie	Durée
< 30 mL/min	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	4 mg/kg toutes les 48 heures	7 à 14 jours
	Infections sanguines (bactériémies) à <i>Staphylococcus aureus</i> , y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à <i>Staphylococcus aureus</i>	6 mg/kg toutes les 48 heures	10 à 42 jours avec possibilité de prolonger le traitement pendant 14 autres jours

\* On n'a pas établi le schéma posologique de Daptomycine pour injection à utiliser chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque Daptomycine pour injection est administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe B de Child-Pugh). On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C Child-Pugh).

### Enfants

#### Infections compliquées de la peau et des tissus mous :

**Tableau 13. Posologie recommandée de Daptomycine pour injection chez les enfants (de 1 à 17 ans) atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous, selon l'âge**

Groupe d'âge	Posologie*	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 60 minutes	
1 à < 2 ans	10 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 60 minutes	

\* Posologie recommandée chez les enfants (de 1 à 17 ans) dont la fonction rénale est normale. On n'a pas établi le schéma posologique de Daptomycine pour injection à utiliser chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

#### Infections sanguines (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*

**Tableau 14. Posologie recommandée de Daptomycine pour injection chez les enfants (de 1 à 17 ans) atteints d'une bactériémie à *S. aureus*, selon l'âge**

Groupe d'âge	Posologie*	Durée du traitement
12 à 17 ans	7 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	

7 à 11 ans	9 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	Jusqu'à 42 jours
1 à 6 ans	12 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 60 minutes	

\* Posologie recommandée chez les enfants (de 1 à 17 ans) dont la fonction rénale est normale. On n'a pas établi le schéma posologique de Daptomycine pour injection à utiliser chez des enfants atteints d'insuffisance rénale.

### **Considérations relatives à la posologie et à l'administration**

- **Contrairement à ce qui est indiqué chez l'adulte, il ne faut PAS administrer Daptomycine pour injection sur une période de 2 minutes chez les enfants.**
- Chez l'enfant, administrer Daptomycine pour injection par perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou de 60 minutes, selon l'âge :
  - Enfants de 7 à 17 ans : administrer Daptomycine pour injection en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Le volume approprié de solution reconstituée de Daptomycine pour injection (concentration de 50 mg/mL) doit être dilué dans un sac pour perfusion contenant 50 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Le débit de perfusion doit être maintenu à 1,67 mL/minute durant toute la période de 30 minutes.
  - Enfants de 1 à 6 ans : administrer Daptomycine pour injection en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Le volume approprié de solution reconstituée de Daptomycine pour injection (concentration de 50 mg/mL) doit être dilué dans un sac pour perfusion contenant 25 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Le débit de perfusion doit être maintenu à 0,42 mL/minute durant toute la période de 60 minutes.

### **Reconstitution**

Daptomycine pour injection est offert dans des fioles à usage unique contenant 350 ou 500 mg de daptomycine, sous forme de poudre lyophilisée stérile. Le contenu de la fiole de 350 mg doit être reconstitué à l'aide de 7 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL. Le contenu de la fiole de 500 mg doit être reconstitué à l'aide de 10 mL de solution chlorure de sodium à 0,9 % pour injection afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL. Comme ce produit ne renferme ni agent de conservation ni agent bactériostatique, on doit procéder de façon aseptique à la reconstitution du produit.

### **Marche à suivre**

1. Avant de procéder à la reconstitution, sortir les fioles de Daptomycine pour injection du réfrigérateur et les laisser reposer à la température ambiante pendant quelques minutes. Il n'est toutefois pas nécessaire que les fioles de Daptomycine pour injection atteignent la température ambiante avant de procéder à la reconstitution.
2. Retirer le capuchon de polypropylène amovible de la fiole de Daptomycine pour injection afin d'exposer la partie centrale du bouchon de caoutchouc. Frapper doucement la fiole deux fois sur le comptoir afin de replacer/décompacter la poudre lyophilisée.
3. À l'aide d'une seringue, injecter lentement le diluant à travers le bouchon de caoutchouc dans la fiole de Daptomycine pour injection en dirigeant l'aiguille vers la paroi de la

fiolle, afin d'éviter la formation excessive de mousse. Faire ensuite tourner doucement la fiole pour s'assurer que la totalité du produit est mouillée.

4. Laisser le produit reposer pendant environ 10 minutes à la température ambiante.
5. Faire tourner doucement la fiole de Daptomycine pour injection jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée limpide. L'opération dure habituellement entre 5 et 15 minutes.
6. **ÉVITER D'AGITER VIGOUREUSEMENT LA FIOLE POUR PRÉVENIR LA FORMATION EXCESSIVE DE MOUSSE DURANT LE PROCESSUS DE RECONSTITUTION.**

Il faut examiner attentivement la solution reconstituée pour vérifier que le produit est bien dilué et qu'il ne contient pas de particules visibles avant de l'utiliser. La solution de Daptomycine pour injection fraîchement reconstituée est jaune pâle à brun clair.

#### **Aux fins d'injection intraveineuse sur une période de 2 minutes**

Reconstituer le contenu de la fiole de 350 mg de Daptomycine pour injection avec 7 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL, en suivant les directives qui précèdent.

Reconstituer le contenu de la fiole de 500 mg de Daptomycine pour injection avec 10 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL, en suivant les directives qui précèdent.

#### **Aux fins de perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes**

Reconstituer le contenu de la fiole de 350 mg de Daptomycine pour injection avec 7 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL, en suivant les directives qui précèdent. Diluer davantage la solution à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, en utilisant une technique aseptique, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale variant entre 2,5 et 20 mg/mL (généralement 10 mg/mL).

<b>Format de la fiole</b>	<b>Concentration nominale de la solution reconstituée</b>	<b>Volume approximatif de solution reconstituée</b>	<b>Volume de diluant additionnel</b>	<b>Volume total de la solution pour perfusion</b>	<b>Concentration nominale de la solution pour perfusion</b>
350 mg	50 mg/mL	7 mL	10,5 mL	17,5 mL	20 mg/mL
350 mg	50 mg/mL	7 mL	28 mL	35 mL	10 mg/mL
350 mg	50 mg/mL	7 mL	133 mL	140 mL	2,5 mg/mL

Reconstituer le contenu de la fiole de 500 mg de Daptomycine pour injection avec 10 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL, en suivant les directives qui précèdent. Diluer davantage la solution à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, en utilisant une technique aseptique, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale variant entre 2,5 et 20 mg/mL (généralement 10 mg/mL).

Format de la fiole	Concentration nominale de la solution reconstituée	Volume approximatif de solution reconstituée	Volume de diluant additionnel	Volume total de la solution pour perfusion	Concentration nominale de la solution pour perfusion
500 mg	50 mg/mL	10 mL	15 mL	25 mL	20 mg/mL
500 mg	50 mg/mL	10 mL	40 mL	50 mL	10 mg/mL
500 mg	50 mg/mL	10 mL	190 mL	200 mL	2,5 mg/mL

Comme Daptomycine pour injection ne contient ni agent de conservation ni agent bactériostatique, on doit procéder de façon aseptique à la reconstitution du produit en vue de son administration, et le produit doit être utilisé dans les plus brefs délais. Si le contenu de la fiole ou du sac de perfusion de Daptomycine pour injection reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il doit être réfrigéré à une température se situant entre 2 et 8 °C. Il est recommandé que la solution soit utilisée dans les 72 heures étant donné la possibilité de contamination microbienne pendant la reconstitution (*voir aussi CONSERVATION ET STABILITÉ*).

Daptomycine pour injection ne doit pas être utilisé avec les pompes à perfusion en élastomère ReadyMED®. Des études sur la stabilité des solutions de daptomycine conservées dans des pompes à perfusion en élastomère ReadyMED® ont montré que ce système de pompage libérait une impureté (2-mercaptobenzothiazol) dans la solution de daptomycine.

Les fioles de Daptomycine pour injection sont destinées à un usage unique.

#### **Solutions intraveineuses compatibles**

Daptomycine pour injection est compatible avec les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, ainsi qu'avec les solutions lactate de Ringer.

Lorsqu'ils sont à la température ambiante, les médicaments suivants peuvent être administrés en même temps que Daptomycine pour injection reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, par la même tubulure, mais à partir de sacs de perfusion différents : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicine, fluconazole, lévofloxacine, dopamine, héparine, et lidocaïne.

Daptomycine pour injection N'EST PAS compatible avec les diluants à base de glucose (dextrose). Outre les neuf médicaments énumérés ci-dessus, on ne doit pas administrer d'additifs ni d'autres médicaments avec Daptomycine pour injection par la même tubulure, parce qu'on ne possède que très peu de données sur la compatibilité de ces agents. Si la même tubulure sert à la perfusion séquentielle de plusieurs agents, on doit la rincer avant et après l'administration de Daptomycine pour injection à l'aide d'une solution pour perfusion compatible. Aucun produit autre que le diluant approuvé ne doit être ajouté à la fiole ou au sac de perfusion de Daptomycine pour injection.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur. Jeter toute portion inutilisée.

## SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Dans les cas de surdosage, une intervention de soutien est conseillée, avec maintien de la filtration glomérulaire. La daptomycine est lentement éliminée de l'organisme par hémodialyse (environ 15 % de la dose est récupérée après 4 heures) ou dialyse péritonéale (environ 11 % de la dose est récupérée après 48 heures). L'utilisation d'une membrane de dialyse à débit élevé pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures peut permettre de récupérer un plus fort pourcentage de la dose, comme en témoigne la diminution plus importante du rapport des concentrations avant et après l'administration de la dose (41 %) par rapport à celui associé aux membranes à faible débit (5 à 7 %).

Un homme âgé de 58 ans ayant des antécédents de sclérose en plaques, de diabète et d'hypertension a accidentellement reçu une dose unique de 3 g (43 mg/kg) de daptomycine. Vingt-quatre heures plus tard, on observait chez lui des mouvements orofaciaux, des claquements des lèvres et des haussements d'épaules ayant amené à poser un diagnostic de dyskinésie. On a cessé l'administration de daptomycine et on a traité le patient à l'aide de benzotropine et de lorazépam. Les symptômes sont disparus et on a pu reprendre le traitement sans autres incidents.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La daptomycine est un lipopeptide cyclique antibactérien. La daptomycine se lie à la membrane des bactéries Gram positif en présence d'ions calcium et entraîne une rapide dépolarisation du potentiel de membrane. La perte de potentiel de membrane entraîne l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, ce qui se solde par la mort de la cellule bactérienne. L'activité de la daptomycine dépend de la présence, à des niveaux physiologiques, d'ions calcium libres (50 mcg/mL) (*voir MICROBIOLOGIE*).

### Résistance

On a rapporté des cas de résistance de staphylocoques à la daptomycine au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit.

## Pharmacocinétique

Le tableau 15 ci-après résume les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine, à l'état d'équilibre, par suite de l'administration intraveineuse de cet agent sur une période de 30 minutes, à raison de 4 à 12 mg/kg toutes les 24 heures, à de jeunes adultes en bonne santé.

**Tableau 15. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine à l'état d'équilibre chez des volontaires adultes sains**

Dose <sup>b</sup> (mg/kg)	N	Paramètres pharmacocinétiques <sup>a</sup>					
		Moyenne (écart-type)					
		<sup>c</sup> ASC <sub>0-24</sub> (mcg*h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>éé</sub> (L/kg)	CL <sub>T</sub> (mL/h/kg)	<sup>c</sup> C <sub>max</sub> (mcg/mL)	<sup>c</sup> C <sub>min</sub> (mcg/mL)
4	6	494 (75)	8,1 (1,0)	0,096 (0,009)	8,3 (1,3)	57,8 (3,0)	5,9 (1,6)
6	6	632 (78)	7,9 (1,0)	0,101 (0,007)	9,1 (1,5)	93,9 (6,0)	6,7 (1,6)
8	6	858 (213)	8,3 (2,2)	0,101 (0,013)	9,0 (3,0)	123,3 (16,0)	10,3 (5,5)
10	9	1039 (178)	7,9 (0,6)	0,098 (0,017)	8,8 (2,2)	141,1 (24,0)	12,9 (2,9)
12	9	1277 (253)	7,7 (1,1)	0,097 (0,018)	9,0 (2,8)	183,7 (25,0)	13,7 (5,2)

a. ASC<sub>0-24</sub> : aire sous la courbe concentration en fonction du temps de 0 à 24 heures; t<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination terminale; V<sub>éé</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre; CL<sub>T</sub> : clairance plasmatique; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale (médicament total)

b. Les doses de daptomycine supérieures à 6 mg/kg n'ont pas été approuvées.

c. Ces valeurs concernent le médicament total dans le plasma (libre + lié aux protéines).

**Absorption :** La pharmacocinétique de la daptomycine est habituellement linéaire et indépendante du temps à des doses allant de 4 à 12 mg/kg toutes les 24 heures. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre sont atteintes après l'administration de la troisième dose quotidienne. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre moyennes (écart-type) atteintes après l'administration de 4, 6, 8, 10 et 12 mg/kg toutes les 24 heures étaient respectivement de 5,9 (1,6), 6,7 (1,6), 10,3 (5,5), 12,9 (2,9) et 13,7 (5,2) mcg/mL. L'aire sous la courbe (ASC) et la concentration plasmatique minimale (C<sub>min</sub>) moyennes lors de l'administration unique quotidienne de 6, 8, 10 et 12 mg/kg de daptomycine étaient proportionnelles à la dose; toutefois, la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) moyenne était légèrement moins que proportionnelle à la dose. La clairance totale est demeurée inchangée pour les doses allant de 4 à 12 mg/kg administrées toutes les 24 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine administrée par injection intraveineuse de 2 minutes ont également été proportionnels à la dose dans l'intervalle posologique approuvé allant de 4 à 6 mg/kg. L'exposition (ASC et C<sub>max</sub>) chez des adultes en santé a été comparable après l'administration de daptomycine par perfusion intraveineuse de 30 minutes ou par injection intraveineuse de 2 minutes.

Après l'administration intraveineuse de daptomycine à des doses de 4 et de 6 mg/kg sur une période de 2 minutes à des volontaires adultes en santé, les valeurs moyennes (écart-type) de l'ASC<sub>0-τ</sub> à l'état d'équilibre de la daptomycine ont été respectivement de 475 (71) et de 701 (82)

mcg\*h/mL. Les valeurs moyennes (écart-type) de la  $C_{\max}$  à l'état d'équilibre ont été respectivement de 63 (11) et de 92 (18) mcg/mL.

**Distribution :** La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique, d'une manière réversible et indépendante de la concentration. Globalement, le taux de liaison moyen aux protéines pour les doses allant de 4 à 12 mg/kg variait de 90 à 93 %. Le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) de la daptomycine à l'état d'équilibre chez des adultes en santé était faible, soit d'environ 0,1 L/kg pour les doses allant de 4 à 12 mg/kg, ce qui concorde avec une distribution essentiellement extracellulaire.

La daptomycine pénètre dans le liquide des cloques cutanées et atteint une  $C_{\max}$  moyenne de 27,6 mcg/mL ( $t_{1/2}$  moyenne = 17,3 heures).

Lors des essais cliniques, le taux de liaison moyen aux protéines sériques des adultes dont la clairance de la créatinine ( $CL_{CR}$ ) était d'au moins 30 mL/min était comparable à celui observé chez les adultes sains présentant une fonction rénale normale. On a toutefois observé une tendance à la baisse de la liaison aux protéines sériques chez les sujets dont la  $CL_{CR}$  était inférieure à 30 mL/min (87,6 %) de même que chez les patients hémodialysés (85,9 %) et les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (83,5 %). Le taux de liaison de la daptomycine aux protéines sériques chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) était semblable à celui des adultes en santé.

**Métabolisme :** Selon les études *in vitro* sur des hépatocytes humains, la daptomycine n'entraîne aucune inhibition ni induction des isoformes du cytochrome P450 (CYP) suivants : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Au cours des essais *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée d'une manière décelable par les microsomes hépatiques humains. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibe ou induise la biotransformation des médicaments métabolisés sous la médiation du cytochrome P450.

Au jour 1 d'une étude distincte, aucun métabolite n'a été décelé dans le plasma par suite de l'administration de 6 mg/kg de daptomycine à des adultes sains. On a trouvé des métabolites inactifs dans l'urine, comme l'a confirmé l'écart entre les concentrations de radioactivité totale et les concentrations microbiologiquement actives. On a aussi décelé dans l'urine des quantités infimes de trois métabolites oxydatifs et d'un composé inconnu. Le site de biotransformation n'a pas été déterminé.

**Excrétion :** La daptomycine est principalement excrétée par les reins. Dans une étude de bilan de masse portant sur 5 adultes en santé auxquels on a administré de la daptomycine radiomarquée, environ 78 % de la dose a été récupérée dans l'urine selon les concentrations de radioactivité totale (environ 52 % de la dose selon les concentrations microbiologiquement actives), tandis que 5,7 % de la dose a été excrétée dans les fèces (recueillis pendant jusqu'à neuf jours) selon les concentrations de radioactivité totale.

Comme l'expérience clinique est limitée, il faut surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale et le taux de CPK de tous les patients présentant une insuffisance rénale plus ou

moins importante (clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min) (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants :** On a évalué la pharmacocinétique de la daptomycine chez des enfants dans le cadre de trois études de pharmacocinétique à dose unique. De façon générale, la clairance corporelle totale normalisée selon le poids était plus élevée chez les enfants que chez les adultes et augmentait à mesure que l'âge baissait, tandis que la demi-vie d'élimination tendait à diminuer à mesure que l'âge baissait. Par ailleurs, chez les 2 à 6 ans, la clairance corporelle totale normalisée selon le poids et la demi-vie d'élimination se sont révélées similaires, à différentes doses.

On a mené une étude afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez des enfants (de 1 à 17 ans inclusivement) atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous à bactéries Gram positif. Les patients ont été répartis en 4 groupes d'âges et ont reçu une dose quotidienne de 5 à 10 mg/kg de daptomycine par perfusion intraveineuse. Après l'administration de doses multiples, l'exposition à la daptomycine ( $ASC_{\text{éé}}$  et  $C_{\text{max-éé}}$ ) était comparable dans les différents groupes, après correction pour le poids et l'âge (tableau 16).

**Tableau 16. Valeurs moyennes (É-T) des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine chez des enfants atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous**

Âge	Paramètres pharmacocinétiques						
	Dose (mg/kg)	Durée de la perfusion (min)	$ASC_{\text{éé}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$V_{\text{éé}}$ (mL)	$CL_T$ (mL/h/kg)	$C_{\text{max-éé}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
12 à 17 ans (N = 6)	5	30	434 (67,9)	7,1 (0,9)	8200 (3250)	11,8 (2,15)	76,4 (6,75)
7 à 11 ans (N = 2)	7	30	543*	6,8*	4470*	13,2*	92,4*
2 à 6 ans (N = 7)	9	60	452 (93,1)	4,6 (0,8)	2750 (832)	20,8 (4,29)	90,3 (14,0)
1 à < 2 ans (N = 27)	10	60	462 (138)	4,8 (0,6)	1670 (446)	23,1 (5,43)	81,6 (20,7)

$ASC_{\text{éé}}$  : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination terminale;  $V_{\text{éé}}$  : volume de distribution à l'état d'équilibre;  $CL_T$  : clairance plasmatique;  $C_{\text{max-éé}}$  : concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre (médicament total); É-T : écart-type

\* Moyenne des valeurs recueillies chez 2 patients

On a mené une autre étude afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez des enfants atteints d'une bactériémie à *S. aureus*. Les patients ont été répartis

en 3 groupes d'âges et ont reçu une dose quotidienne de 7 à 12 mg/kg de daptomycine par perfusion intraveineuse. Après l'administration de doses multiples, l'exposition à la daptomycine ( $ASC_{\text{éé}}$  et  $C_{\text{max-éé}}$ ) était comparable dans les différents groupes, après correction pour le poids et l'âge (tableau 17).

**Table 17. Valeurs moyennes (ÉT) des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine chez des enfants atteints d'une bactériémie**

Âge	Paramètres pharmacocinétiques						
	Dose (mg/kg)	Durée de la perfusion (min)	$ASC_{\text{éé}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$V_{\text{éé}}$ (mL)	$CL_T$ (mL/h/kg)	$C_{\text{max-éé}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
12 à 17 ans (N = 13)	7	30	656 (334)	7,5 (2,3)	6420 (1980)	12,4 (3,9)	104 (35,5)
7 à 11 ans (N = 19)	9	30	579 (116)	6,0 (0,8)	4510 (1470)	15,9 (2,8)	104 (14,5)
2 à 6 ans (N = 19)	12	60	620 (109)	5,1 (0,6)	2200 (570)	19,9 (3,4)	106 (12,8)

$ASC_{\text{éé}}$  : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination terminale;  $V_{\text{éé}}$  : volume de distribution à l'état d'équilibre;  $CL_T$  : clairance plasmatique;  $C_{\text{max-éé}}$  : concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre (médicament total); É-T : écart-type

Aucun patient de 1 à < 2 ans n'a été admis à l'étude. D'après une simulation fondée sur un modèle pharmacocinétique populationnel, l' $ASC_{\text{éé}}$  de la daptomycine observée chez les enfants de 1 à < 2 ans recevant le médicament à raison de 12 mg/kg 1 fois par jour serait comparable à celle qu'on obtient chez l'adulte traité à raison de 6 mg/kg 1 fois par jour.

**Personnes âgées :** On a évalué la pharmacocinétique de la daptomycine chez 12 personnes âgées de 75 ans ou plus en bonne santé et 11 jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans en bonne santé (témoins appariés). Après l'administration d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine par voie intraveineuse, la clairance totale moyenne de la daptomycine avait diminué d'environ 35 % et l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne avait augmenté d'environ 58 % chez les patients âgés par rapport aux jeunes adultes en santé. Il n'y avait pas de différence au chapitre de la  $C_{\text{max}}$ . Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire sur la base de l'âge seulement chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale.

**Sexe :** Aucune différence d'importance clinique liée au sexe n'a été observée dans la pharmacocinétique de la daptomycine. Aucun ajustement posologique à la dose de Daptomycine pour injection n'est nécessaire en fonction du sexe.

**Insuffisance hépatique :** On a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine chez 10 adultes atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), comparativement à ceux de volontaires adultes sains (n = 9) appariés en fonction du sexe, de l'âge et du poids. Les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine n'ont pas été modifiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire lors de l'administration de Daptomycine pour injection à des patients

atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été évalués.

**Insuffisance rénale et infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte :**

On a établi les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine chez une population de patients adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que chez des adultes non infectés présentant divers degrés d'atteinte rénale (n = 282). Par suite de l'administration de 4 mg/kg de daptomycine par voie intraveineuse, la clairance plasmatique ( $CL_T$ ) diminuait et l' $ASC_{0-\infty}$  augmentait à mesure que la fonction rénale diminuait (voir le tableau 18). L' $ASC_{0-\infty}$  moyenne ne différait pas de manière marquée chez les sujets et les patients présentant une  $CL_{CR}$  se situant entre 30 et 80 mL/min par rapport à ceux dont la fonction rénale était normale ( $CL_{CR}$  supérieure à 80 mL/min). Chez les patients et les sujets présentant une  $CL_{CR}$  inférieure à 30 mL/min, l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne était environ deux fois plus élevée que chez les personnes ayant une fonction rénale normale. Dans le cas des sujets hémodialysés (administration après la dialyse) ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire, l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne était environ trois fois plus élevée que chez les personnes dont la fonction rénale était normale. La  $C_{max}$  moyenne variait entre 59,6 et 69,6 mcg/mL chez les sujets ayant une  $CL_{CR}$  d'au moins 30 mL/min, tandis qu'elle oscillait entre 41,1 et 57,7 mcg/mL chez ceux présentant une  $CL_{CR}$  inférieure à 30 mL/min. Chez les sujets non infectés hémodialysés, environ 15 % et 11 % de la dose administrée ont été récupérés durant une séance d'hémodialyse de 4 heures et une dialyse péritonéale continue ambulatoire de 48 heures, respectivement. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut vérifier plus fréquemment la fonction rénale et le taux de CPK. Daptomycine pour injection doit être administré après la séance de dialyse les jours d'hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Tableau 18. Paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine après une perfusion intraveineuse unique de 4 mg/kg de daptomycine sur 30 minutes à des patients adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous et à des volontaires sains présentant divers degrés d'atteinte rénale**

Fonction rénale	N	Paramètres pharmacocinétiques			
		Moyenne (écart-type)			
		ASC <sub>0-∞</sub> (mcg*h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>éd</sub> (L/kg)	CL <sub>T</sub> (mL/h/kg)
Normale (CL <sub>CR</sub> > 80 mL/min)	165	417 (155)	9,39 (4,74)	0,13 (0,05)	10,9 (4,0)
Insuffisance rénale légère (CL <sub>CR</sub> de 50 à 80 mL/min)	64	466 (177)	10,75 (8,36)	0,12 (0,05)	9,9 (4,0)
Insuffisance rénale modérée (CL <sub>CR</sub> de 30 à < 50 mL/min)	24	560 (258)	14,70 (10,50)	0,15 (0,06)	8,5 (3,4)
Insuffisance rénale sévère (CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min)	8	925 (467)	27,83 (14,85)	0,20 (0,15)	5,9 (3,9)
Hémodialyse et DPCA	21	1244 (374)	29,81 (6,13)	0,15 (0,04)	3,7 (1,9)

CL<sub>CR</sub> : clairance de la créatinine estimée à l'aide de la formule Cockcroft-Gault en fonction du poids corporel réel; V<sub>éd</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre; DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire

### **Insuffisance rénale dans l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus***

***aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte :** On a procédé à une deuxième analyse de population afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine à l'état d'équilibre chez des adultes atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (tableau 19). Les patients (N = 108), classés selon le degré de leur fonction rénale, ont reçu une dose de 6 mg/kg de daptomycine toutes les 24 heures. La CL<sub>T</sub> diminuait à mesure que la fonction rénale diminuait, tandis que l'ASC et la C<sub>min</sub> augmentaient parallèlement à la diminution de la fonction rénale. Chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée, l'ASC moyenne était 1,6 fois plus importante et la C<sub>min</sub>, 2,8 fois plus importante que chez ceux ayant une CL<sub>CR</sub> supérieure à 80 mL/min. Chez les deux patients présentant une CL<sub>CR</sub> inférieure à 30 mL/min, les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine étaient semblables à ceux observés chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée. Les valeurs de la C<sub>max</sub> moyennes oscillaient entre 80 et 114 mcg/mL chez les patients présentant une dysfonction rénale légère ou modérée et étaient semblables aux valeurs observées chez les patients dont la fonction rénale était normale. Chez les patients atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V<sub>éd</sub>) était de 0,16 L/kg; il était plus important que chez les sujets non infectés (0,1 L/kg), mais comparable à celui des patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. Chez les adultes non infectés hémodialysés, environ 15 % et 11 % de la dose administrée ont été récupérés durant une séance d'hémodialyse de 4 heures (n = 6) et une dialyse péritonéale continue ambulatoire de 48 heures (DPCA [n = 5]), respectivement. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut vérifier plus fréquemment la fonction rénale et le taux de CPK. Daptomycine pour injection doit être administré après la séance de dialyse les jours d'hémodialyse (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Tableau 19. Paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine à l'état d'équilibre chez des adultes atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* et présentant divers degrés d'atteinte rénale à qui on avait administré 6 mg/kg de daptomycine**

Fonction rénale	N	Paramètres pharmacocinétiques					
		Moyenne (écart-type) <sup>1</sup>					
		ASC <sub>0-24</sub> (mcg*h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>éc</sub> (L/kg)	CL <sub>T</sub> (mL/h/kg)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)
Normale CL <sub>CR</sub> <sup>2</sup> > 80 mL/min	62	545 (296)	9,0 (2,86)	0,15 (0,07)	13,2 (5,0)	108 (143)	6,9 (3,5)
Insuffisance légère CL <sub>CR</sub> de 50 à 80 mL/min	29	637 (215)	12,0 (2,26)	0,17 (0,04)	10,5 (3,5)	80 (41)	12,4 (5,6)
Insuffisance modérée CL <sub>CR</sub> de 30 à < 50 mL/min	15	868 (349)	16,1 (3,62)	0,17 (0,05)	8,2 (3,6)	114 (124)	19,0 (9,0)
Insuffisance sévère CL <sub>CR</sub> < 30 mL/min	2	1050, 892	25,8, 16,0	0,20, 0,15	5,7, 6,7	97, 83	25,4, 21,4

1. Il s'agit des valeurs moyennes (écart-type), sauf dans le cas de l'insuffisance rénale sévère (n = 2).

2. Clairance de la créatinine estimée à l'aide de la formule Cockcroft-Gault selon le poids corporel réel.

On a observé une diminution de 41 % de la concentration plasmatique de daptomycine avec l'emploi de membranes de dialyse à débit élevé, par rapport à une diminution de 5 à 7 % avec l'emploi de membranes de dialyse à faible débit.

**Obésité :** Les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine ont été évalués chez 6 adultes modérément obèses (indice de masse corporelle [IMC] entre 25 et 39,9 kg/m<sup>2</sup>) et 6 adultes très obèses (IMC de 40 kg/m<sup>2</sup> ou plus), comparativement à des témoins appariés en fonction de l'âge, du sexe et de la fonction rénale. Après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine, la clairance plasmatique de la daptomycine normalisée en fonction du poids corporel total était environ 15 % et 23 % plus faible chez les adultes modérément obèses et les sujets très obèses que chez les témoins non obèses. Toujours par rapport à ces derniers, on a relevé une augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> de la daptomycine d'environ 30 % chez les adultes modérément obèses et de 31 % chez les adultes très obèses. Lors des essais relatifs aux infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, 8 patients adultes de plus de 150 kg ont reçu une dose de 4 mg/kg de daptomycine. C'est un patient pesant 238,6 kg qui a présenté l'exposition totale à la daptomycine la plus élevée (20 900 mg de daptomycine sur 21 jours). Aucun ajustement de la posologie de Daptomycine pour injection fondé uniquement sur le poids n'est nécessaire chez les patients obèses.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Entreposer les fioles contenant la poudre lyophilisée à une température de 2 à 8 °C.

La solution reconstituée dans la fiole et la solution pour perfusion demeurent chimiquement et physiquement stables pendant 12 heures à une température de 25 °C et pendant jusqu'à 10 jours

lorsqu'elles sont réfrigérées (entre 2 et 8 °C) dans des conditions normales d'éclairage. Toutefois, comme Daptomycine pour injection ne contient pas d'agent de conservation ni d'agent bactériostatique, une technique aseptique doit être utilisée durant la reconstitution du produit en vue de son administration, et celui-ci doit être utilisé dans les plus brefs délais. Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il doit être réfrigéré à une température se situant entre 2 et 8 °C. Il est recommandé que la solution soit utilisée dans les 72 heures étant donné la possibilité de contamination microbienne lors de la reconstitution. Éviter toute chaleur excessive.

Le temps total de conservation de la solution (dans la fiole et le sac de perfusion) ne doit pas excéder 12 heures à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) et il ne doit pas excéder 10 jours à une température de 2 à 8 °C.

## **PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

*Pour les renseignements relatifs à la reconstitution de la solution, voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** ci-dessus.*

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Daptomycine pour injection (350 mg/fiole et 500 mg/fiole) est offert sous forme de pain lyophilisé dont la couleur varie de jaune pâle à brun clair, dans une fiole à usage unique (350 mg/fiole de 10 mL et 500 mg/fiole de 10 mL). Offert en paquets de 1 fiole. Daptomycine pour injection peut également contenir une quantité négligeable d'hydroxyde de sodium, utilisé pour ajuster le pH.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : daptomycine

Nom chimique : *N*-décanoyl-L-tryptophyl-D-asparaginyll-L-aspartyl-L-thréonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-séryl-*thréo*-3-méthyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine  $\epsilon_1$ -lactone

Formule moléculaire :  $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$

Masse moléculaire : 1620,67 g/mol

Formule développée :

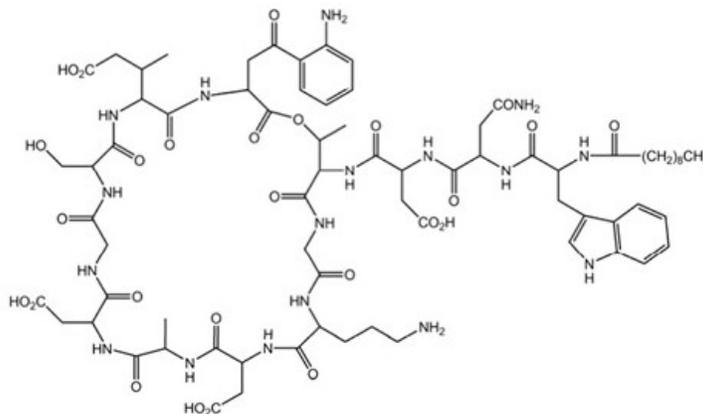


Tableau 20. Propriétés physicochimiques

Attributs	Description
Apparence	Solution limpide dont la couleur varie de jaune foncé à brun clair (substance pharmaceutique en vrac; concentré congelé). Poudre lyophilisée dont la couleur varie de jaune pâle à brun clair (substance pharmaceutique lyophilisée).
Solubilité (à 25 °C)	
Eau	> 1000 mg/mL
Acétonitrile	< 0,05 mg/mL
Méthanol	34,9 mg/mL
Éthanol	1,20 mg/mL
Alcool isopropylique	0,11 mg/mL
Coefficient de distribution	
1-octanol/eau	-1,32
1-octanol/tris-tampon, pH 7,4	-3,26
pKa (aqueux)	2,9, 3,5, 4,3, 4,7, 10,5
Point de fusion	215 °C
Pouvoir rotatoire spécifique (à 25 °C)	
Eau	+17,8 °
Méthanol	+11,2 °

## ÉTUDES CLINIQUES

### Infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte

#### Données démographiques et méthodologie

Les données démographiques ainsi que la méthodologie de base utilisée lors des deux études déterminantes sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte sont résumées au tableau 21. Les adultes admis à ces études souffraient d'infections de la peau et des tissus mous compliquées en raison de la profondeur des tissus mous touchés par l'infection, d'une intervention chirurgicale importante, d'affections concomitantes, d'une hospitalisation et/ou d'autres facteurs. Les principaux diagnostics posés étaient des plaies infectées, des abcès majeurs et des ulcères infectés. Ces problèmes étaient considérés comme sévères dans 57 % des cas, selon les critères d'évaluation de l'échelle SIRS. Ont notamment été exclus des essais les enfants, les femmes enceintes ou celles qui allaitaient, ainsi que les patients atteints de bactériémie, de pneumonie, d'ostéomyélite, de troubles musculaires primaires ou présentant une élévation du taux de CPK à plus de 50 % de la limite supérieure de la normale, de brûlures au troisième degré, de choc/d'hypotension et d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min). Chez la majorité des patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous à bactéries Gram positif, les infections étaient polymicrobiennes et dues à des bactéries Gram positif, Gram négatif ou anaérobies. En outre, dans 30 % des cas, les patients avaient subi une intervention chirurgicale d'appoint. Les analyses microbiologiques ont été limitées aux organismes Gram positif.

Aux fins de constitution du groupe témoin, de la réalisation de l'ensemble des analyses et du regroupement des patients dont l'état clinique était semblable, les patients ont préalablement été répartis entre les groupes vancomycine et pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques. La vancomycine était choisie dans les cas d'infection à SARM confirmée ou soupçonnée ou si le patient était intolérant aux pénicillines. Le choix de la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique dépendait du produit disponible et des soins standard en vigueur dans le pays où se déroulait l'étude. Tous les patients faisaient ensuite l'objet d'une répartition aléatoire, selon un rapport 1:1, pour recevoir de la daptomycine ou l'agent de comparaison. Les patients pouvaient passer à un traitement oral après au moins quatre jours de traitement par voie intraveineuse si leur état clinique s'était amélioré ou si le passage à l'administration par voie orale s'imposait pour d'autres raisons pertinentes. Les patients initialement sous pénicilline pouvaient passer à un traitement par la vancomycine si la culture effectuée après la répartition aléatoire révélait la présence de SARM. On pouvait aussi administrer en concomitance de l'aztréonam et du métronidazole en présence de bactéries Gram négatif et de bactéries anaérobies, respectivement.

Dans l'ensemble, les groupes daptomycine et agent de comparaison étaient comparables. Dans l'essai 9801, la grande majorité des patients provenaient des États-Unis, tandis que les patients de l'essai 9901 étaient majoritairement originaires de l'Afrique du Sud. La cohorte de l'essai 9901 avait tendance à être un peu plus âgée et on y dénombrait plus de patients blancs, diabétiques, faisant un usage de vancomycine, de même que plus d'interventions chirurgicales.

**Tableau 21. Résumé de la méthodologie et des données démographiques des essais**

Numéro de l'essai (lieu)	Méthodologie	Paramètre d'efficacité primaire	Antibiotiques comparés (dose et durée)	Nombre de patients traités (IT)*	Âge moyen en années (min.-max.)	Sexe (% H/F)	Race (% Blancs/Noirs/autres)
DAP-SST-9801 (É.-U. et Afrique du Sud)	Multicentrique, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles, à l'insu de l'investigateur	Résultats cliniques chez les populations de patients ITM* et CÉ* atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous 7-12 jours après la fin du traitement	Daptomycine (4 mg/kg/24 h par voie i.v. × 7-14 jours)	264	55,2 (18-91)	54,2/45,8	67,0/18,9/14,4
			vs Agent de comparaison : vancomycine (1 g/12 h par voie i.v. × 7-14 jours) ou pénicillines semi-synthétiques** (4 à 12 g/jour par voie i.v. en doses fractionnées × 7-14 jours)	266	55,5 (19-94)	55,6/44,4	62,8/22,6/14,9
DAP-SST-9901 (Afrique du Sud, Europe, Australie et Israël)	Multicentrique, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles, à l'insu de l'investigateur	Résultats cliniques chez les populations de patients ITM* et CÉ* atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous 7-12 jours après la fin du traitement	Daptomycine (4 mg/kg/24 h par voie i.v. × 7-14 jours)	270	47,9 (18-87)	55,6/44,4	50,4/35,2/14,4
			vs Agent de comparaison : vancomycine (1 g/12 h par voie i.v. × 7-14 jours) ou pénicillines semi-synthétiques*** (4 à 12 g/jour par voie i.v. en doses fractionnées × 7-14 jours)	292	48,6 (17-85)	54,8/45,2	50,0/31,2/18,8

\* Sous-populations analysées : IT : population en intention de traiter (patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous ayant reçu au moins une dose); ITM : population en intention de traiter modifiée (patients IT atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous à bactéries Gram positif confirmées en début d'étude); CÉ : population cliniquement évaluable (ensemble des patients IT chez qui on pouvait déduire que les résultats cliniques étaient le reflet de l'effet de l'agent à l'étude; qui satisfaisaient aux critères cliniques de l'infection à l'étude; qui recevaient le médicament à l'étude approprié attribué par répartition aléatoire, à la dose et pour une durée appropriées; qui faisaient l'objet des évaluations cliniques requises; et qui n'avaient pas reçu de médicament non à l'étude susceptible de fausser les résultats du traitement); MÉ : population évaluable sur le plan microbiologique (patients CÉ présentant une infection à bactérie Gram positif en début d'étude); environ 82 % des patients IT satisfaisaient aux critères ITM et 81 % des patients IT satisfaisaient aux critères CÉ; 84 % des patients CÉ satisfaisaient aux critères MÉ au moment de la visite de vérification de l'efficacité du traitement.

\*\* Pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique : nafcilline, cloxacilline ou oxacilline

\*\*\* Pénicilline anti-staphylococcique : flucloxacilline, cloxacilline ou oxacilline

## Résultats

Les résultats globaux relatifs à l'efficacité clinique (paramètres primaires d'efficacité clinique définis par le parraineur) chez les populations en intention de traiter modifiées (ITM) et cliniquement évaluables (CÉ) lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement (de 7 à 12 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie) sont résumés aux tableaux 22 et 23.

**Tableau 22. Résultats relatifs à l'efficacité clinique (population ITM)**

Réponse clinique	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901		Résultats groupés	
	Daptomycine (N = 215) n (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N = 216) n (%)	Daptomycine (N = 213) n (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N = 255) n (%)	Daptomycine (N = 428) n (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N = 471) n (%)
Réussite clinique	140 (65,1)	140 (64,8)	179 (84,0)	212 (83,1)	319 (74,5)	352 (74,7)
Guérison	90 (41,9)	84 (38,9)	82 (38,5)	109 (42,7)	172 (40,2)	193 (41,0)
Amélioration clinique	50 (23,3)	56 (25,9)	97 (45,5)	103 (40,4)	147 (34,3)	159 (33,8)
Échec clinique	75 (34,9)	76 (35,2)	34 (16,0)	43 (16,9)	109 (25,5)	119 (25,3)

a. Vancomycine ou pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques

**Tableau 23. Résultats relatifs à l'efficacité clinique (population CÉ)**

Réponse clinique	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901		Résultats groupés	
	Daptomycine (N = 208) n (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N = 206) n (%)	Daptomycine (N = 238) n (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N = 250) n (%)	Daptomycine (N = 446) n (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> (N = 456) n (%)
Réussite clinique	158 (76,0)	158 (76,7)	214 (89,9)	226 (90,4)	372 (83,4)	384 (84,2)
Guérison	105 (50,5)	96 (46,6)	103 (43,3)	117 (46,8)	208 (46,6)	213 (46,7)
Amélioration clinique	53 (25,5)	62 (30,1)	111 (46,6)	109 (43,6)	164 (36,8)	171 (37,5)
Échec clinique	50 (24,0)	48 (23,3)	24 (10,1)	24 (9,6)	74 (16,6)	72 (15,8)

a. Vancomycine ou pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques

Les résultats groupés relatifs à l'efficacité clinique, établie en fonction des paramètres d'efficacité clinique définis par le parraineur de l'essai pour la population ITM lors des essais

DAP-SST-9801 et DAP-SST 9901, sont présentés au tableau 24, selon l'agent pathogène responsable de l'infection et le traitement attribué dans le cadre de la répartition aléatoire préalable (pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique ou vancomycine). L'affectation à l'un ou l'autre des deux groupes dépendait de la probabilité que le patient souffre d'une infection à SARM ou présente une intolérance à la pénicilline. Tous les patients ont ensuite reçu de la daptomycine ou l'agent de comparaison approprié (vancomycine ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique).

**Tableau 24. Taux de réussite clinique groupés selon l'agent pathogène responsable de l'infection et le traitement attribué au moment de la répartition aléatoire préalable (population ITM)**

Agent pathogène	Répartition aléatoire préalable – Pénicillines semi-synthétiques		Répartition aléatoire préalable – Vancomycine	
	Médicament reçu		Médicament reçu	
	Daptomycine n/N (%)	Pénicillines semi-synthétiques n/N (%)	Daptomycine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	130/161 (80,7)	128/160 (80,0)	38/50 (76,0)	56/79 (70,9)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	3/7 (42,9)	6/9 (66,7)	15/29 (51,7)	20/38 (52,6)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	70/79 (88,6)	74/88 (84,1)	9/9 (100,0)	8/15 (53,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	13/15 (86,7)	15/27 (55,6)	7/9 (77,8)	7/14 (50,0)

De même, on trouve au tableau 25 les résultats groupés relatifs à l'efficacité microbiologique (éradication ou éradication présumée dans la population MÉ) issus des essais DAP-SST-9801 et DAP-SST 9901.

**Tableau 25. Taux de réussite sur le plan microbiologique groupés (éradication ou éradication présumée) selon l'agent pathogène responsable de l'infection et le traitement attribué au moment de la répartition aléatoire préalable (population MÉ)**

Agent pathogène	Répartition aléatoire préalable – Pénicillines semi-synthétiques		Répartition aléatoire préalable – Vancomycine	
	Médicament reçu		Médicament reçu	
	Daptomycine n/N (%)	Pénicillines semi-synthétiques n/N (%)	Daptomycine n/N (%)	Vancomycine n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	108/144 (75,0)	108/139 (77,7)	31/41 (75,6)	49/68 (72,1)
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	2/4 (50,0)	3/6 (50,0)	12/21 (57,1)	18/30 (60,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	66/72 (91,7)	65/79 (82,3)	9/9 (100,0)	7/9 (77,8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/14 (85,7)	12/18 (66,7)	6/7 (85,7)	7/11 (63,6)

## **Infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant (de 1 à 17 ans)**

On a évalué la daptomycine pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant lors d'un essai comparatif multicentrique prospectif avec répartition aléatoire. Au total, 396 enfants de 1 à 17 ans atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous à bactéries Gram positif y ont été admis. Les patients qu'on savait atteints de bactériémie, d'ostéomyélite, d'endocardite ou de pneumonie au départ ont été exclus. Les patients ont été admis graduellement et répartis en 4 groupes pour recevoir une dose établie selon l'âge. Le traitement a été administré 1 fois par jour pendant un maximum de 14 jours. Les groupes se déclinaient comme suit : adolescents de 12 à 17 ans, traités par la daptomycine à 5 mg/kg (n = 113); enfants de 7 à 11 ans, traités par la daptomycine à 7 mg/kg (n = 113); enfants de 2 à 6 ans, traités par la daptomycine à 9 mg/kg (n = 125); nourrissons de 1 à < 2 ans, traités par la daptomycine à 10 mg/kg (n = 45).

Les patients ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir la daptomycine ou un agent de comparaison standard : vancomycine, clindamycine ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (nafcilline, oxacilline ou cloxacilline) par voie intraveineuse. Les patients pouvaient passer à un traitement oral si leur état clinique s'améliorait (sans période minimale de traitement intraveineux).

Cette étude visait principalement à évaluer l'innocuité de la daptomycine. L'issue clinique était déterminée par la résolution ou l'atténuation des symptômes à la fin du traitement (3 jours après la dernière dose) et lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement (de 7 à 14 jours après la dernière dose). L'évaluation des investigateurs était faite à l'insu. Parmi les 396 sujets admis à l'étude, 389 ont été traités par la daptomycine ou un agent de comparaison et inclus dans la population en intention de traiter. Parmi ces derniers, 257 sujets ont été assignés aléatoirement au groupe daptomycine et 132, au groupe de comparaison. Environ 95 % des sujets sont passés au traitement oral. Le passage s'est fait en moyenne le 4<sup>e</sup> jour (extrêmes : jours 1 et 14). Les taux de réussite clinique déterminés de 7 à 14 jours après la dernière dose d'antibiotique (intraveineuse ou orale; visite de vérification de l'efficacité) ont été de 88 % (227/257) avec la daptomycine et de 86 % (114/132) avec les agents de comparaison.

## **Essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte**

### **Données démographiques et méthodologie**

Les données démographiques des patients ainsi que la méthodologie de l'étude sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte sont résumées aux tableaux 26 et 27.

Ont pris part à cet essai des adultes de 18 ans ou plus atteints d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* confirmée au moyen d'une hémoculture positive à l'égard de *Staphylococcus aureus* dont les résultats remontaient au plus deux jours avant l'administration de la première dose du médicament à l'étude, sans égard à leur origine. Parmi les principaux critères d'exclusion de l'étude, on comptait le port d'une valve cardiaque prothétique, une décompensation cardiaque

et/ou des dommages valvulaires, un état de choc ou l'hypotension, l'insuffisance rénale sévère, un accroissement des taux d'ASAT ou d'ALAT, une neutropénie sévère et une ostéomyélite avérée. Les patients chez qui une ostéomyélite s'était déclarée durant le traitement ont pu poursuivre leur participation à l'étude. Ont également été exclus de l'étude les patients atteints de méningite, de pneumonie ou d'infections sanguines polymicrobiennes, ou encore les patients munis d'un dispositif intravasculaire dont le retrait n'était pas prévu dans les quatre jours précédant l'administration de l'agent (à l'exception des endoprothèses vasculaires en place depuis plus de 6 mois ou des stimulateurs cardiaques permanents).

Les caractéristiques démographiques initiales de la population en intention de traiter (IT) étaient assez semblables dans les deux groupes. En général, les patients étaient gravement malades. Il s'agissait de patients âgés, d'utilisateurs de drogues par injection, de patients qui étaient atteints du syndrome de réponse inflammatoire généralisée, de diabète sucré ou d'une valvulopathie préexistante, qui avaient un corps étranger extravasculaire, un corps étranger intravasculaire ou un dispositif intravasculaire percutané, ou encore un cathéter au moment de la première hémoculture positive, qui avaient préalablement souffert d'une endocardite et subi une intervention chirurgicale, dont les résultats des radiographies thoraciques étaient anormaux, qui étaient infectés par le VIH ou qui avaient eu une infection et/ou un traumatisme dans les 30 jours précédant l'apparition de la bactériémie à *Staphylococcus aureus*. Quarante-neuf patients (38 %) présentaient une bactériémie à SARM.

Les patients souffrant d'une infection à SARM ont reçu de la vancomycine. On avait également recours à la vancomycine, sauf si ou jusqu'à ce que les résultats de l'antibiogramme révèlent une infection à SARM, auquel cas la vancomycine était remplacée par une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique, à moins de contre-indications. Le choix de la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique dépendait du traitement standard en vigueur dans le pays.



**Tableau 27. Résumé des données démographiques des participants à l'étude sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population IT)**

Caractéristique	Daptomycine (N = 120)	Agent de comparaison (N = 115)	Total (N = 235)
Âge médian, années (min.-max.)	50,5 (21-87)	55,0 (25-91)	53,0 (21-91)
Âge, années, n (%)			
≥ 65	30 (25,0 %)	37 (32,2 %)	67 (28,5 %)
≥ 75 <sup>a</sup>	19 (15,8 %)	15 (13,0 %)	34 (14,5 %)
Sexe, n (%) Hommes	70 (58,3 %)	71 (61,7 %)	141 (60,0 %)
Femmes	50 (41,7 %)	44 (38,3 %)	94 (40,0 %)
Race, n (%) Blancs	75 (62,5 %)	81 (70,4 %)	156 (66,4 %)
IMC, kg/m <sup>2</sup> , médiane (min.-max.)	26,90 (17,6-49,7)	25,67 (17,0-44,0)	26,47 (17,0-49,7)
CL <sub>CR</sub> , mL/min <sup>b</sup> , médiane (min.-max.)	86,44 (28,0-246,9)	83,61 (17,9-277,0)	84,56 (17,9-277,0)
CL <sub>CR</sub> , n (%) < 50 mL/min <sup>b</sup>	19 (15,8 %)	22 (19,1 %)	41 (17,4 %)

a. La catégorie ≥ 75 ans était une sous-catégorie de la catégorie ≥ 65 ans.

b. Calculée par le parraineur de l'étude selon la formule Cockcroft-Gault

Au moment de l'admission à l'essai, les patients étaient classés en fonction de la probabilité qu'ils soient atteints d'une endocardite selon les critères modifiés de Duke (possible, avérée ou absence d'endocardite). On procédait ensuite à une échocardiographie, y compris une échocardiographie transœsophagienne (ETO), dans les cinq jours suivant l'admission à l'essai. Le diagnostic final et l'évaluation des résultats du traitement au moment de la visite de vérification de l'efficacité du traitement relevaient d'un comité décisionnel externe indépendant (CDEI) qui ignorait quel traitement avait été attribué aux patients et s'appuyait sur les définitions cliniques précisées dans le protocole.

Un diagnostic final d'endocardite infectieuse a été posé chez les 37 patients (100 %) qui avaient un diagnostic d'endocardite avérée au moment de l'admission à l'étude. Parmi les 144 patients ayant un diagnostic initial d'endocardite possible, 15 (10 %) ont reçu un diagnostic final d'endocardite infectieuse; enfin, parmi les 54 patients chez lesquels on avait initialement conclu à l'absence d'endocardite, 1 (2 %) a reçu un diagnostic final d'endocardite infectieuse. Il y avait en tout 182 patients atteints de bactériémie, soit 121 patients atteints d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* compliquée et 61, d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* non compliquée. Il y avait aussi 53 patients souffrant d'endocardite infectieuse, soit 35 patients atteints d'endocardite infectieuse droite et 18, d'endocardite infectieuse gauche. Le tableau 28 présente un résumé par sous-groupes des diagnostics au moment de l'admission à l'étude et des diagnostics finaux (définis ci-dessous) pour la population IT.

Bactériémie compliquée : *Staphylococcus aureus* isolé dans les hémocultures réalisées au cours d'au moins deux jours distincts et/ou foyer métastatique d'infection (atteinte des tissus profonds) et classification du patient comme étant exempt d'endocardite selon les critères modifiés de Duke.

Bactériémie non compliquée : *Staphylococcus aureus* isolé dans une (des) hémoculture(s) sanguine(s) réalisée(s) au cours d'une journée, absence de foyer métastatique d'infection, absence d'infection d'une prothèse et classification du patient comme étant exempt d'endocardite selon les critères modifiés de Duke.

Endocardite infectieuse droite (EID) : endocardite avérée ou possible selon les critères modifiés de Duke et absence d'affection prédisposante ou d'atteinte évolutive de la valve mitrale ou aortique à l'échocardiographie. Les patients qui recevaient un diagnostic final d'EID selon ces critères étaient ensuite classés dans une des deux catégories ci-dessous :

EID compliquée : EID chez les patients satisfaisant à **l'un ou l'autre** des critères suivants : non-utilisateurs de drogues par injection; hémoculture positive à l'égard de SARM; créatinine sérique d'au moins 2,5 mg/dL; **ou** signe de foyer d'infection extrapulmonaire.

EID non compliquée : EID chez les patients satisfaisant à **tous** les critères suivants : utilisateurs de drogues par injection; hémoculture positive à l'égard de SARM; créatinine sérique inférieure à 2,5 mg/dL; **et** aucun signe de foyer d'infection extrapulmonaire.

Endocardite infectieuse gauche (EIG) : endocardite avérée ou possible selon les critères modifiés de Duke et présence d'une affection prédisposante ou d'une atteinte évolutive de la valve mitrale ou aortique mise en évidence à l'échocardiographie.

**Tableau 28. Résumé par sous-groupes des diagnostics au moment de l'admission à l'essai et des diagnostics finaux lors de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population IT)**

Sous-groupe	Daptomycine (N = 120)	Agent de comparaison (N = 115)	Total (N = 235)
Diagnostic initial du CDEI, n (%)			
n	120	115	235
EI avérée	17 (14,2 %)	20 (17,4 %)	37 (15,7 %)
EI possible	73 (60,8 %)	71 (61,7 %)	144 (61,3 %)
Absence d'EI	30 (25,0 %)	24 (20,9 %)	54 (23,0 %)
Diagnostic final du CDIE, n (%)			
n	120	115	235
EID compliquée	13 (10,8 %)	12 (10,4 %)	25 (10,6 %)
EID non compliquée	6 (5,0 %)	4 (3,5 %)	10 (4,3 %)
Bactériémie compliquée	60 (50,0 %)	61 (53,0 %)	121 (51,5 %)
Bactériémie non compliquée	32 (26,7 %)	29 (25,2 %)	61 (26,0 %)
EIG	9 (7,5 %)	9 (7,8 %)	18 (7,7 %)

## Résultats

Le taux de réussite global au moment de la vérification de l'efficacité du traitement dans la population IT était de 44,2 % (53/120) chez les patients recevant la daptomycine et de 41,7 %

(48/115) chez les patients traités par l'agent de comparaison (2,4 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : -10,2, 15,1). Le taux de réussite au moment de la vérification de l'efficacité du traitement dans la population traitée selon le protocole s'élevait à 54,4 % (43/79) chez les patients ayant reçu la daptomycine et à 53,3 % (32/60) chez les patients ayant reçu l'agent de comparaison (1,1 %; IC à 95 % : -15,6, 17,8).

Les taux de réussite dans la population IT sont indiqués au tableau 29.

**Tableau 29. Taux de réussite\* au moment de la visite de vérification de l'efficacité du traitement dans l'étude déterminante sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population IT)**

Population	Daptomycine 6 mg/kg n/N (%)	Agent de comparaison <sup>a</sup> n/N (%)	Différence : Daptomycine - agent de comparaison (IC)
Globale	53/120 (44,2 %)	48/115 (41,7 %)	2,4 % (-10,2, 15,1) <sup>c</sup>
Agent pathogène initial			
SASM	33/74 (44,6 %)	34/70 (48,6 %)	-4,0 % (-22,6, 14,6) <sup>d</sup>
SARM	20/45 (44,4 %)	14/44 (31,8 %)	12,6 % (-10,2, 35,5) <sup>d</sup>
Diagnostic initial <sup>b</sup>			
Endocardite infectieuse avérée ou possible	41/90 (45,6 %)	37/91 (40,7 %)	4,9 % (-11,6, 21,4) <sup>d</sup>
Absence d'endocardite infectieuse	12/30 (40,0 %)	11/24 (45,8 %)	-5,8 % (-36,2, 24,5) <sup>d</sup>
Diagnostic final <sup>f</sup>			
Bactériémie compliquée	26/60 (43,3 %)	23/61 (37,7 %)	5,6 % (-17,3, 28,6) <sup>e</sup>
Bactériémie non compliquée	18/32 (56,3 %)	16/29 (55,2 %)	1,1 % (-31,7, 33,9) <sup>e</sup>
EID	8/19 (42,1 %)	7/16 (43,8 %)	-1,6 % (-44,9, 41,6) <sup>e</sup>
EID compliquée	5/13 (38,5 %)	6/12 (50,0 %)	-11,5 % (-62,4, 39,4) <sup>e</sup>
EID non compliquée	3/6 (50,0 %)	1/4 (25,0 %)	25,0 % (-51,6, 100,0) <sup>e</sup>
EIG	1/9 (11,1 %)	2/9 (22,2 %)	-11,1 % (-55,9, 33,6) <sup>e</sup>

\* Réussite : guérison ou amélioration de l'état selon le CDIE; hémoculture négative; absence de traitement par un antibiotique potentiellement efficace non à l'étude qui aurait pu modifier les résultats; et administration d'au moins la dose minimale du médicament à l'étude.

a. Agent de comparaison : vancomycine (1 g toutes les 12 heures par voie intraveineuse) ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (p. ex., nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline; 2 g toutes les 4 heures par voie intraveineuse), chacune initialement administrée avec une faible dose de gentamicine.

b. Selon les critères modifiés de Duke

c. IC à 95 %.

d. IC à 97,5 % (correction pour la multiplicité)

e. IC à 99 % (correction pour la multiplicité)

f. Voir les définitions ci-dessus.

Le tableau 30 présente un résumé des taux de réussite au moment de la vérification de l'efficacité du traitement à l'étude en fonction de sa durée dans de la population IT. Dans tous les groupes de patients de la population IT, le taux de réussite a augmenté avec la prolongation du traitement, tant chez les patients sous **daptomycine** que chez ceux ayant reçu un agent de comparaison.

**Tableau 30. Résumé des taux de réussite au moment de la vérification de l'efficacité du traitement en fonction de sa durée et du diagnostic final, dans le cadre de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population IT)**

Groupe	Daptomycine 6 mg/kg toutes les 24 heures n/N (%)				Agent de comparaison n/N (%)			
	1-14 jours	15-28 jours	29-42 jours	> 42 jours	1-14 jours	15-28 jours	29-42 jours	> 42 jours
Ensemble de la population IT	29/77 (37,7 %)	15/29 (51,7 %)	7/11 (63,6 %)	2/3 (66,7 %)	14/52 (26,9 %)	21/41 (51,2 %)	11/18 (61,1 %)	2/4 (50,0 %)
Bactériémie compliquée	14/36 (38,9 %)	6/14 (42,9 %)	4/7 (57,1 %)	2/3 (66,7 %)	5/30 (16,7 %)	10/18 (55,6 %)	7/11 (63,6 %)	1/2 (50,0 %)
Bactériémie non compliquée	12/25 (48,0 %)	6/7 (85,7 %)	0/0 (0 %)	0/0 (0 %)	9/16 (56,2 %)	5/11 (45,5 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)
Endocardite droite	3/9 (33,3 %)	3/7 (42,9 %)	2/3 (66,7 %)	0/0 (0 %)	0/4 (0 %)	4/6 (66,7 %)	3/5 (60,0 %)	0/1 (0 %)
Endocardite gauche	0/7 (0 %)	0/1 (0 %)	1/1 (100 %)	0/0 (0 %)	0/2 (0 %)	2/6 (33,3 %)	0/1 (0 %)	0/0 (0 %)

Dans l'ensemble de la population IT, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative quant au temps écoulé avant l'élimination de la bactériémie à *Staphylococcus aureus* entre la daptomycine et l'agent de comparaison. Le temps moyen écoulé avant l'élimination de l'infection était de 4 jours chez les patients atteints d'une infection à SASM et de 8 jours chez ceux atteints d'une infection à SARM.

On a évalué l'échec du traitement dû à une infection persistante/récurrente à *Staphylococcus aureus* chez 19 des 120 patients adultes (15,8 %) traités par la daptomycine (12 patients atteints d'une infection à SARM et 7 patients atteints d'une infection à SASM) et chez 11 des 115 patients (9,6 %) du groupe de comparaison (9 patients atteints d'une infection à SARM traités par la vancomycine et 2 patients atteints d'une infection à SASM recevant une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique). Chez 6 patients sous daptomycine et 1 patient sous vancomycine, la valeur de la CMI a augmenté (réduction de la sensibilité) au cours ou à la suite du traitement. La plupart des patients chez qui le traitement de l'infection persistante ou récurrente à *Staphylococcus aureus* a échoué souffraient d'une infection profonde et n'avaient pas fait l'objet de l'intervention chirurgicale appropriée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus* chez l'enfant (de 1 à 17 ans)**

On a évalué la daptomycine pour le traitement de la bactériémie à *S. aureus* chez des enfants de 1 à 17 ans dans le cadre d'un essai comparatif multicentrique prospectif avec répartition aléatoire. Les patients qu'on savait atteints d'endocardite ou de pneumonie au départ ont été exclus. Les patients ont été admis graduellement et répartis en 3 groupes pour recevoir une dose établie selon l'âge. Le traitement a été administré 1 fois par jour pendant un maximum de 42 jours. Les groupes se déclinaient comme suit : adolescents de 12 à 17 ans, traités par la

daptomycine à 7 mg/kg (n = 14); enfants de 7 à 11 ans, traités par la daptomycine à 9 mg/kg (n = 19); enfants de 2 à 6 ans, traités par la daptomycine à 12 mg/kg (n = 22). Aucun enfant de 1 à < 2 ans n'a été admis à l'étude.

Les patients ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir la daptomycine ou un agent de comparaison standard : vancomycine, pénicilline semi-synthétique, céphalosporine de première génération ou clindamycine par voie intraveineuse. Les patients pouvaient passer à un traitement oral si leur état clinique s'était amélioré (sans période minimale de traitement intraveineux). Cette étude visait principalement à évaluer l'innocuité de la daptomycine. L'issue clinique était déterminée par la résolution ou l'atténuation des symptômes à la visite de vérification de l'efficacité du traitement (de 7 à 14 jours après la dernière dose), selon une évaluation faite à l'insu au centre d'étude.

Parmi les 82 sujets admis à l'étude, 81 ont été traités par la daptomycine ou un agent de comparaison et inclus dans la population évaluée pour l'innocuité, et 73 avaient une bactériémie à *S. aureus* objectivée au départ. Parmi ceux-ci, 51 sujets ont été assignés aléatoirement au groupe daptomycine et 22, au groupe de comparaison. Le traitement intraveineux a duré en moyenne 12 jours (extrêmes : 1 et 44 jours). Quarante-huit (48) sujets sont passés au traitement oral, dont la durée moyenne a été de 21 jours. Les taux de réussite clinique déterminés de 7 à 14 jours après la dernière dose d'antibiotique (intraveineuse ou orale; visite de vérification de l'efficacité) ont été de 88 % (45/51) avec la daptomycine et de 77 % (17/22) avec les agents de comparaison.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### **Animaux adultes**

Chez les animaux, l'administration de daptomycine a été associée à des effets sur les muscles squelettiques, mais n'a aucun effet sur le muscle cardiaque et la musculature lisse. Les effets relatifs aux muscles squelettiques se caractérisaient par des modifications dégénératives/régénératives et par une élévation variable du taux de CPK. Aucun cas de fibrose ou de rhabdomyolyse n'a été observé lors d'études portant sur l'administration de doses répétées allant jusqu'aux doses maximales chez le rat (150 mg/kg/jour par voie intraveineuse) et le chien (100 mg/kg/jour par voie intraveineuse). L'ampleur de la myopathie des muscles squelettiques n'a pas augmenté lorsque le traitement d'un mois était prolongé jusqu'à six mois. La gravité des lésions était fonction de la dose. Tous les effets sur les muscles, y compris les modifications microscopiques, étaient entièrement réversibles en l'espace de 30 jours après la fin du traitement.

Chez les animaux adultes, des effets sur les nerfs périphériques (caractérisés par une dégénérescence axonale et fréquemment associés à une importante diminution du réflexe rotulien, du réflexe nauséeux et de la perception de la douleur) ont été observés à des doses supérieures à celles entraînant une myopathie des muscles squelettiques. Chez le chien, on a observé un déficit du réflexe rotulien dans les deux semaines suivant le début d'un traitement à

40 mg/kg par voie intraveineuse (9 fois la  $C_{max}$  chez l'humain à une dose de 6 mg/kg administrée toutes les 24 heures par voie intraveineuse), et une certaine amélioration clinique était visible en l'espace de deux semaines après l'arrêt du traitement. Toutefois, après un traitement à raison de 75 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant un mois, 7 chiens sur 8 n'avaient pas recouvré entièrement leur réflexe rotulien au cours de la période de rétablissement de trois mois. Lors d'une étude distincte au cours de laquelle on a administré à des chiens des doses de 75 et de 100 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant deux semaines, des modifications histologiques résiduelles minimales étaient observées six mois après la fin du traitement; le rétablissement de la fonction nerveuse périphérique était toutefois évident.

L'administration intraveineuse de daptomycine à des rats mâles pendant une brève période a été associée à des effets sur le système nerveux central liés à la dose qui étaient minimales aux doses inférieures à 100 mg/kg, mais importants à la dose de 200 mg/kg. Ces effets comprenaient une diminution de l'activité motrice, une faiblesse des pattes, des tremblements, une perte de préhension, une diminution du tonus abdominal, une horripilation, une diminution de la fréquence des mouvements convulsifs provoqués par l'acide acétique de même qu'un accroissement du temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital. Les études animales ont également révélé un accroissement du taux de pénétration de la daptomycine dans le liquide céphalorachidien en présence d'une inflammation des méninges.

Chez le lapin, il a été démontré que la daptomycine pénétrait les méninges (dans une proportion de 2 % en l'absence d'inflammation des méninges et de 6 % en présence d'une inflammation des méninges).

Dans le cadre d'une autre étude portant sur les propriétés pharmacologiques générales de la daptomycine administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg, le médicament n'a pas altéré le comportement général des rats à la dose de 15 mg/kg. Après l'administration d'une dose de 50 mg/kg, on a observé une légère hypoactivité de même qu'une posture anormale. À la dose de 150 mg/kg, la daptomycine a entraîné une hypoactivité, une posture et une démarche anormales, une ptose, une diminution du tonus des membres, une défécation accrue de même qu'une diminution de la consommation de nourriture et du poids vif. La plupart des effets ont été transitoires et sont disparus au bout de 24 heures après l'administration de la dose. Un traitement préalable à cette dose a également amplifié l'effet anesthésiant du thiopental sodique de 4 à 8 fois et inhibé la coordination motrice.

Les études de distribution tissulaire chez le rat ont mis en évidence une rétention de la daptomycine dans le rein.

L'effet de la prise concomitante de daptomycine et de simvastatine sur les muscles squelettiques a également été évalué dans le cadre d'une étude sur l'administration de doses multiples chez des rats CD. En tout, quatre groupes de rats mâles (15 rats par groupe) ont été traités : groupe 1 : véhicule les jours 0 à 27; groupe 2 : 20 mg/kg/jour de daptomycine par voie intraveineuse les jours 14 à 27; groupe 3 : 10 mg/kg/jour de simvastatine par voie orale les jours 0 à 27; et groupe 4 : 10 mg/kg/jour de simvastatine par voie orale les jours 0 à 27 et 20 mg/kg/jour de daptomycine par voie intraveineuse les jours 14 à 27. On a prélevé des échantillons sanguins aux jours 13 (avant l'instauration du traitement par la daptomycine) et 27 aux fins d'analyse de la chimie du

sang. Après 14 jours d'un traitement d'association par 10 mg/kg/jour de simvastatine et 20 mg/kg/jour de daptomycine, on a noté une légère augmentation statistiquement significative du taux d'ASAT, mais aucune modification du taux de CPK (tableau 31). Soulignons toutefois qu'après 13 jours du traitement par la simvastatine seule (avant l'administration de la daptomycine), une hausse légère et statistiquement significative des concentrations sériques moyennes d'ASAT et de CPK avait été décelée chez les animaux du groupe 4 par rapport aux animaux du groupe 3 (tableau 31). Comme l'ampleur de la différence des taux de CPK et d'ASAT entre le groupe 4 et le groupe 3 (recevant respectivement 10/20 et 10/0 mg/kg/jour de simvastatine/daptomycine) le jour 27 (respectivement 1,4 et 1,4 fois plus élevés) était comparable à celle notée au jour 13 de l'étude, on peut présumer que cette différence était vraisemblablement attribuable à une élévation préexistante (jour 13) des taux et non à l'ajout de la daptomycine au traitement par la simvastatine.

L'examen microscopique des muscles squelettiques réalisé à la fin de l'étude a révélé de légères modifications dégénératives/régénératives chez les animaux de tous les groupes. Si la fréquence de telles modifications était légèrement plus élevée chez les animaux traités par la daptomycine (avec ou sans simvastatine) que chez les animaux ayant reçu seulement le véhicule ou la simvastatine, ni la fréquence ni la gravité de ces effets musculaires n'a été plus importante chez les animaux qui avaient reçu de la daptomycine seule par rapport aux animaux ayant reçu à la fois de la daptomycine et de la simvastatine.

Prises ensemble, ces données confirment l'absence d'interaction médicamenteuse ayant une incidence sur les muscles squelettiques des rats par suite de l'administration concomitante de daptomycine et de simvastatine aux doses thérapeutiques.

**Tableau 31. Résumé des taux de CPK et d'ASAT chez les rats à la suite de l'administration orale de simvastatine, avec ou sans administration de daptomycine par voie intraveineuse**

Dose quotidienne <sup>a</sup>	Véhicule de comparaison + véhicule Groupe 1	Daptomycine 20 mg/kg/jour + véhicule Groupe 2	Simvastatine 10 mg/kg/jour + véhicule Groupe 3	Simvastatine 10 mg/kg/jour + daptomycine 20 mg/kg/jour Groupe 4
CPK (UI/L)				
Jour 13 <sup>b</sup>	331,4	435,7	352,5	590,2 <sup>c</sup>
Jour 27	509,1 (54 %) <sup>e</sup>	568,5 (30 %) <sup>e</sup>	777,0 (121 %) <sup>e</sup>	1083 (84 %) <sup>e</sup>
ASAT (UI/L)				
Jour 13 <sup>b</sup>	99,2	99,3	97,7	121,7 <sup>d</sup>
Jour 27	104,5 (5 %) <sup>e</sup>	107,1 (8 %) <sup>e</sup>	121,3 (24 %) <sup>e</sup>	169,5 <sup>d</sup> (39 %) <sup>e</sup>

a. L'administration de simvastatine a débuté 14 jours avant l'ajout de daptomycine. La simvastatine a été administrée du jour 0 au jour 27 et la daptomycine, du jour 14 au jour 27.

b. Les valeurs au jour 13 ont été obtenues avant l'instauration du traitement par la daptomycine.

c. Différence significative par rapport aux groupes 1 et 3, mais non par rapport au groupe 2, selon le test de Duncan ( $p < 0,05$ )

d. Différence significative par rapport aux groupes 1, 2 et 3 selon le test de Duncan ( $p < 0,05$ ).

e. Les chiffres entre parenthèses représentent le pourcentage d'élévation des taux de CPK ou d'ASAT entre le jour 13 et le jour 27.

La néphrotoxicité et la toxicité neuromusculaire associées à l'administration concomitante de daptomycine et de tobramycine ont été évaluées chez le rat. On a administré aux rongeurs des doses de daptomycine de 1, de 5 et de 20 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 24 heures ainsi

qu'une dose de tobramycine de 10 mg/kg par voie sous-cutanée 2 fois par jour. Le traitement par la tobramycine seule a été associé à une néphropathie légère. Par rapport au groupe témoin, tous les groupes ayant reçu de la tobramycine présentaient une augmentation du poids relatif et absolu des reins. On a aussi observé un accroissement de l'incidence et de la gravité de la régénération tubulaire corticale dans tous les groupes ayant reçu de la tobramycine. L'administration concomitante de daptomycine n'a eu aucun effet sur la néphropathie provoquée par la tobramycine. On a observé une dégénérescence et/ou régénération légère de la musculature squelettique dans le groupe ayant reçu la daptomycine seule à la dose la plus élevée. Une dégénérescence et/ou une régénération de la musculature squelettique a été associée à l'administration concomitante de tobramycine et d'une dose d'au moins 5 mg/kg de daptomycine. L'accroissement de l'incidence de lésions musculaires associé à la tobramycine porte à penser que l'administration concomitante de cet agent pourrait amplifier la myopathie provoquée par la daptomycine. Cet accroissement est vraisemblablement lié à l'effet néphrotoxique de la tobramycine, qui entraînerait une diminution de la clairance rénale de la daptomycine et une plus forte exposition générale. Aucune lésion microscopique du nerf sciatique n'a été observée.

La néphrotoxicité due à l'administration concomitante de daptomycine et de gentamicine a fait l'objet d'une étude chez le chien, dans le cadre de laquelle des doses de gentamicine de 9 ou de 30 mg/kg/jour par voie intramusculaire (3 ou 10 mg/kg toutes les 8 heures) ainsi qu'une dose de 30 mg/kg/jour par voie intraveineuse de daptomycine (10 mg/kg toutes les 8 heures) ont été administrées. Dans le groupe ayant reçu la daptomycine avec la dose la plus élevée de gentamicine, les taux sanguins d'azote uréique et de créatinine étaient deux fois plus élevés que dans le groupe qui recevait uniquement la gentamicine, et le taux de potassium était légèrement moins élevé (environ 17 %) que dans le groupe gentamicine en monothérapie. Administrée seule à la dose la plus élevée, la gentamicine a entraîné une nécrose tubulaire rénale et une régénération de l'épithélium tubulaire minimes ou légères. Chez les animaux qui ont reçu la dose élevée de gentamicine en concomitance avec la daptomycine, l'importance de ces lésions variait de minime à modérée. Ainsi, l'administration concomitante de la dose élevée de gentamicine et de daptomycine s'est traduite par un accroissement de la gravité des lésions néphrotoxiques et des changements des paramètres biochimiques évocateurs d'effets rénaux. En revanche, l'administration de daptomycine avec une faible dose de gentamicine n'a pas entraîné de différence significative sur le plan fonctionnel de la gravité de la néphrotoxicité. Administrée seule à raison de 30 mg/kg/jour, la daptomycine n'a pas provoqué de néphrotoxicité.

### **Jeunes animaux**

La prise de daptomycine par des chiots de 7 semaines a eu des effets sur la musculature squelettique et le système nerveux, soit les mêmes systèmes organiques que chez les chiens adultes. Après 28 jours d'administration du médicament, des effets sur les nerfs ont été observés chez les jeunes chiens à des concentrations sanguines de daptomycine plus faibles que chez les chiens adultes. À la différence des chiens adultes, les jeunes chiens ont présenté des signes d'effets non seulement sur les nerfs périphériques, mais également sur ceux de la moelle épinière après 28 jours. Aucun effet sur les nerfs n'a été observé chez les jeunes chiens après 14 jours d'administration de doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour.

L'administration pendant 28 jours de daptomycine à raison de 50 mg/kg/jour à des chiots de 7 semaines a entraîné chez plusieurs animaux des effets dégénératifs minimes sur les nerfs périphériques et la moelle épinière. Une dose de 150 mg/kg/jour administrée pendant 28 jours a provoqué chez la majorité des animaux une dégénérescence minime des nerfs périphériques et de la moelle épinière ainsi qu'une dégénérescence minime ou légère des muscles squelettiques, accompagnées chez la plupart des chiens de signes d'une faiblesse musculaire allant de légère à sévère. Après une phase de rétablissement de 28 jours, l'examen microscopique a révélé la disparition apparente des effets sur les muscles squelettiques et le nerf cubital, mais des signes de dégénérescence du nerf sciatique et de la moelle épinière étaient encore présents chez tous les chiens ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour (*voir TOXICOLOGIE*).

Après l'administration unique quotidienne de daptomycine à de jeunes chiens pendant 28 jours, des effets microscopiques sur les tissus nerveux ont été associés à une  $C_{\max}$  de 417 mcg/mL, soit une valeur environ 3 fois plus faible que celle associée aux effets sur les nerfs de chiens adultes ayant reçu une dose unique quotidienne de daptomycine pendant 28 jours (1308 mcg/mL).

### **Animaux nouveau-nés**

L'administration de daptomycine à des chiots nouveau-nés à partir du 4<sup>e</sup> jour suivant leur naissance, à raison de 50 et de 75 mg/kg/jour ( $C_{\max}$  et  $ASC_{\text{inf}} \geq 321$  mcg/mL et  $\geq 1470$  mcg•h/mL, respectivement), a entraîné l'apparition de signes cliniques marqués comprenant secousses musculaires, rigidité musculaire dans les membres et altération de l'usage des membres, ainsi qu'une diminution du poids corporel et un état général nécessitant l'abandon précoce du traitement avant le 19<sup>e</sup> jour suivant la naissance. Une dose de 25 mg/kg/jour administrée entre les 4<sup>e</sup> et 31<sup>e</sup> jours suivant la naissance ( $C_{\max}$  et  $ASC_{\text{inf}}$  de 147 mcg/mL et de 717 mcg•h/mL, respectivement) a entraîné des secousses musculaires légères et réversibles ainsi qu'une rigidité musculaire chez un chiot nouveau-né, mais n'a pas eu d'effet sur le poids vif. Aucun effet histopathologique lié à la daptomycine n'a été observé (notamment sur les systèmes nerveux central et périphérique et les muscles squelettiques), quelle que soit la dose administrée. Aucun effet n'a été observé chez les chiots ayant reçu la daptomycine à raison de 10 mg/kg/jour (dose sans effet nocif observé) après 28 jours de traitement ( $C_{\max}$  et  $ASC_{\text{inf}}$  de 62 mcg/mL et de 247 mcg•h/mL, respectivement).

## **Pharmacologie chez l'humain**

### **Pharmacodynamique**

Lors d'un essai comparatif avec placebo portant sur des volontaires adultes sains, aucune donnée n'indiquait que l'administration de 6 mg/kg de daptomycine par voie intraveineuse toutes les 24 heures pendant 14 jours entraînait des modifications significatives de la repolarisation cardiaque, selon la mesure de l'intervalle QT corrigé à l'aide de la formule de Bazett (QTcB). Dans le cadre des études sur la fonction neuromotrice chez l'adulte, l'administration de daptomycine n'a pas entraîné de modification significative des mesures objectives évocatrices d'une neuropathie ou d'une myopathie. L'administration de daptomycine a donné lieu à un accroissement significatif du nombre de réponses affirmatives au questionnaire neurologique conçu pour évaluer les symptômes et les déficits associés à la fonction sensorielle des fibres de

petit calibre. Au cours de la période de suivi de 14 jours, un plus grand nombre de sujets du groupe daptomycine (8) que du groupe recevant une solution saline normale (5) ont signalé des symptômes de picotement, d'engourdissement et de faiblesse.

Lors d'une étude menée chez l'adulte sur des doses croissantes allant jusqu'à 12 mg/kg administrées pendant au plus 14 jours, la daptomycine a été bien tolérée par les patients. Aucun effet indésirable important, y compris des effets sur les muscles squelettiques et les nerfs périphériques, n'a été signalé durant l'étude, quelle que soit la dose administrée.

### **Pharmacocinétique**

Chez l'humain, le profil pharmacocinétique de la daptomycine est très prévisible par suite de l'administration du médicament par voie intraveineuse. On a étudié l'effet de l'administration, à des adultes sains, d'une dose unique et de doses multiples de daptomycine allant jusqu'à 12 mg/kg/jour sur une période d'au plus 14 jours consécutifs (*voir le tableau 15, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

La pharmacocinétique de la daptomycine de même que la concentration du médicament dans le plasma et dans des cloques cutanées causées par des cantharides sur une période de 24 heures après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 4 mg/kg de daptomycine ont été étudiées chez des volontaires adultes sains. La daptomycine a pénétré l'exsudat inflammatoire assez rapidement, où sa concentration moyenne après 1 et 2 heures était respectivement de 9,4 mcg/mL et de 14,5 mcg/mL. Il a fallu environ 3 heures de plus pour atteindre le  $T_{max}$  dans le liquide inflammatoire que pour l'atteindre dans le plasma (3,7 heures vs 0,5 heure), et la  $C_{max}$  s'élevait à 27,6 mcg/mL. La  $C_{max}$  plasmatique moyenne était de 77,5 mcg/mL. La demi-vie d'élimination de la daptomycine dans l'exsudat inflammatoire a été très variable, allant de 6,3 heures à 30,9 heures, pour une moyenne de 17,3 heures. Dans l'exsudat inflammatoire, l' $ASC_{0-24}$  moyenne était de 318,2 mcg•h/mL. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne s'élevait à 7,74 heures et l' $ASC_{0-24}$  plasmatique moyenne atteignait 468,0 mcg•h/mL, ce qui représente environ 88 % de l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne (529,7 mcg•h/mL). La pénétration de la daptomycine dans l'exsudat inflammatoire, calculée en divisant l' $ASC_{0-24}$  exsudat par l' $ASC_{0-24}$  plasmatique, était de l'ordre de 68,4 %.

On a réalisé une étude en vue de d'établir le comportement pharmacocinétique de la daptomycine sur une période de 3 semaines chez des adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) faisant l'objet de trois séances d'hémodialyse par semaine à l'aide soit d'une membrane à débit élevé (Baxter CT190G), soit d'une membrane à faible débit (Fresenius F8). La dose d'attaque de daptomycine était de 8 mg/kg, suivie de doses de 6 mg/kg 3 fois par semaine.

Les valeurs de l'ASC au jour 17 étaient plus élevées lorsqu'une membrane à faible débit avait été utilisée, soit 2586 mcg•heure/mL comparativement à 1716 mcg•heure/mL lorsqu'une membrane à débit élevé avait été utilisée (tableau 32). Cependant, l'examen des ASC relatives à 4 des adultes du groupe où des membranes à faible débit avaient été utilisées et à 3 des adultes du groupe où des membranes à débit élevé avaient été utilisées a révélé que les valeurs de l'ASC des sujets de la cohorte dialysée avec des membranes à faible débit étaient invariablement plus élevées que celles de la cohorte dialysée à l'aide de membranes à débit élevé, quel que soit le

moment dans le temps. On ne dispose donc pas de preuves à l'appui d'une accumulation excessive chez le groupe dialysé à l'aide des membranes à faible débit par rapport au groupe pour lequel on utilisait des membranes à débit élevé.

Vu la grande variabilité de la pharmacocinétique de la daptomycine chez les adultes dialysés avec des membranes à faible débit et des membranes à débit élevé, il n'a pas été possible de déceler une différence statistiquement significative. Toutefois, la diminution des concentrations de daptomycine post-dialyse était plus importante lorsqu'une membrane à débit élevé était utilisée (41 %) plutôt qu'une membrane à faible débit (de 5 à 7 %).

**Tableau 32. Paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine par suite de l'administration d'une dose unique (jour 1) et de doses répétées (3 fois/semaine) à des adultes atteints d'IRT**

Type de membrane	Jour	N	Paramètres pharmacocinétiques, moyenne (% du CV)					
			C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)	ASC <sup>a</sup> (mcg•h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>éc</sub> (L/kg)
À faible débit	1	6	91 (31)	--	1697 (33)	38,5 (21,3)	2,8 (40,7)	0,14 (17,8)
	8	5	86 (33)	17 (9)	1916 (45)	42,3 (26,9)	3,5 (54,4)	0,18 (28,3)
	17	4	103 (26)	29 (11)	2586 (35)	55,9 (36,1)	2,2 (35,4)	0,16 (21,0)
À débit élevé	1	7	107 (39)	--	1945 (34)	35,7 (11,3)	2,8 (51,6)	0,14 (54,2)
	8	6	81 (38)	14 (6)	1672 (36)	38,1 (16,6)	3,7 (50,0)	0,19 (54,6)
	17	3	94 (17)	22 (3)	1716 (27)	45,3 (37,8)	3,6 (44,1)	0,27 (85,1)

Les sujets ont reçu une dose de 8 mg/kg le jour 1, puis 6 mg/kg 3 fois par semaine.

a. ASC<sub>0-t</sub> : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de 0 à la fin de l'intervalle posologique

## MICROBIOLOGIE

La daptomycine est utile sur le plan clinique pour le traitement des infections à bactéries Gram positif aérobies seulement. Elle pénètre directement la membrane cytoplasmique des bactéries Gram positif en phase de croissance ou en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation du potentiel de membrane et l'efflux d'ions potassium aboutissant à une inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne avec une lyse négligeable. L'activité antibactérienne de la daptomycine requiert la présence d'ions calcium libres, ce qui signifie que pour établir la sensibilité *in vitro* de la bactérie à la daptomycine, on doit faire appel à une dilution en bouillon additionnée d'une concentration physiologique (50 mcg/mL) de calcium libre (ionisé). La daptomycine est efficace contre les bactéries Gram positif, y compris *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE*). La daptomycine est inefficace contre les bactéries Gram négatif.

*In vitro*, la daptomycine présente une activité bactéricide rapide et liée à la dose contre les organismes Gram positif. Cette activité a été démontrée tant par les courbes temps-éradication que par les rapports de concentration minimale bactéricide/concentration minimale inhibitrice (CMB/CMI) à l'aide de méthodes de dilution en bouillon.

L'activité de la daptomycine in vitro est inhibée par la présence de surfactant pulmonaire. Chez les modèles animaux (souris et hamster) de pneumonie broncho-alvéolaire (PBA), la daptomycine a été inefficace.

On a étudié les interactions entre la daptomycine et d'autres antibiotiques lors d'essais in vitro. On n'a pas observé d'antagonisme lors des études des courbes d'éradication. In vitro, il y a eu une interaction synergique entre la daptomycine et les aminosides, les bêtalactamines et la rifampine contre certains isolats de staphylocoques, y compris certains qui étaient résistants à la méthicilline.

La daptomycine s'est révélée active contre la plupart des isolats bactériens suivants, tant in vitro que dans le cadre d'infections cliniques.

**Tableau 33. CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> de la daptomycine à l'égard de bactéries Gram positif aérobies et facultatives, in vitro et en contexte d'infections cliniques**

Microorganisme	N <sup>bre</sup> d'isolats cliniques	CMI (mcg/mL)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Extrêmes
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les souches résistantes à la méthicilline)	3848	0,25	0,5	≤ 0,06-2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	187	0,12	0,25	≤ 0,06-0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	170	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06-0,12

On dispose des données in vitro suivantes (tableau 34), mais leur portée clinique est inconnue. Plus de 90 % des microorganismes suivants présentent une CMI in vitro inférieure ou égale au seuil de sensibilité à la daptomycine par rapport au genre de la bactérie. L'efficacité de la daptomycine pour le traitement des infections cliniques dues à ces bactéries n'a pas été établie dans le cadre d'études cliniques appropriées et rigoureuses.

**Tableau 34 CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> de la daptomycine à l'égard de microorganismes Gram positif aérobies et facultatifs, in vitro**

Microorganisme	N <sup>bre</sup> d'isolats cliniques	CMI (mcg/mL)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Extrêmes
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	68	0,25	0,5	0,06-1
<i>Enterococcus faecalis</i> (souches résistantes à la vancomycine)	34	0,5	2	0,25-2
<i>Enterococcus faecalis</i> (souches sensibles à la vancomycine)	917	0,5	1	≤ 0,06-4
<i>Enterococcus faecium</i> (y compris les souches résistantes à la vancomycine)	398	2	4	0,25-4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (y compris les souches résistantes à la méthicilline)	164	0,5	0,5	0,12-1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	102	0,25	0,5	0,03-1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> sous-esp. <i>equisimilis</i>	102	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03-0,12

## **Résistance**

Aucun mécanisme de résistance à la daptomycine n'a jusqu'ici été établi. On a rapporté l'existence d'isolats de *Staphylococcus aureus* présentant une sensibilité réduite ou intermédiaire à la vancomycine qui présentaient également une sensibilité réduite à la daptomycine.

On a recueilli des isolats de *Staphylococcus aureus* non sensibles chez des patients participant à des études cliniques. Un de ces patients était inscrit à un essai de phase II, un autre recevait la daptomycine dans le cadre d'un essai à visée humanitaire et sept patients participaient à l'essai clinique sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*.

On a rapporté des cas de staphylocoques résistants à la daptomycine après la commercialisation du produit.

## **Épreuves de sensibilité**

Les épreuves de sensibilité par méthodes de dilution exigent l'emploi de daptomycine en poudre pour antibiogramme ainsi que l'ajout d'ions calcium libres à des concentrations physiologiques (50 mcg/mL de calcium, sous forme de chlorure de calcium) dans un bouillon Mueller-Hinton.

## **Technique de dilution**

Des méthodes quantitatives sont employées pour déterminer les CMI des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, soit une méthode de dilution en bouillon ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et de daptomycine. La méthode de dilution en gélose n'est pas recommandée avec la daptomycine. Les CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères présentés au tableau 35.

**Tableau 35. Critères d'interprétation de la sensibilité à la daptomycine**

Agent pathogène	Dilution en bouillon (CMI en mcg/mL) <sup>a</sup>		
	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline et résistant à la méthicilline)	≤ 1	(b)	(b)
<i>Streptococcus pyogenes</i> et <i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 1	(b)	(b)

a. Les critères d'interprétation de la CMI à l'égard de *S. aureus* ne s'appliquent qu'aux épreuves réalisées par microdilution avec un bouillon Mueller-Hinton dont la teneur en calcium est ajustée à 50 mcg/mL. Les critères d'interprétation de la CMI à l'égard des espèces de *Streptococcus* autres que *S. pneumoniae* ne s'appliquent qu'aux épreuves réalisées par microdilution avec un bouillon Mueller-Hinton dont la teneur en calcium est ajustée à 50 mcg/mL, enrichi de 2 à 5 % de sang de cheval lysé, inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

b. Étant donné le peu de données dont on dispose sur les souches résistantes à la daptomycine, il est impossible de caractériser les souches autres que « sensibles ». Si les résultats obtenus sont évocateurs d'une « non-sensibilité », les échantillons doivent être testés de nouveau, et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence aux fins de confirmation des résultats à l'aide de la méthode de microdilution en bouillon de référence du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Un cas dit « sensible » indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé si l'antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang.

### **Technique de diffusion**

Les méthodes quantitatives qui exigent la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance n'ont pas donné des résultats reproductibles de la sensibilité des bactéries à la daptomycine. La méthode de diffusion sur gélose n'est pas recommandée avec la daptomycine.

### **Contrôle de la qualité**

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité nécessitent l'emploi de microorganismes prévus pour le contrôle de la qualité en vue de valider les aspects techniques des tests. Une poudre de daptomycine normalisée devrait fournir les plages de valeurs présentées au tableau 36. Les microorganismes servant au contrôle de qualité sont des souches précises dotées de propriétés biologiques intrinsèques en rapport avec les mécanismes de résistance et l'expression des gènes dans les bactéries; les souches utilisées pour le contrôle microbiologique ne sont pas significatives sur le plan clinique.

**Tableau 36. Plages acceptables du point de vue du contrôle de la qualité pour la daptomycine devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité**

Souche servant au contrôle de la qualité	Plages acceptables du point de vue du contrôle de la qualité
	Dilution en bouillon (CMI en mcg/mL) <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12-1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 <sup>b</sup>	0,06-0,5

a. Les plages de valeurs aux fins de contrôle de la qualité à l'égard de *S. aureus* ne s'appliquent qu'aux épreuves réalisées par microdilution avec un bouillon Mueller-Hinton dont la teneur en calcium est ajustée à 50 mcg/mL. Les plages de valeurs aux fins de contrôle de la qualité à l'égard de *S. pneumoniae* ne s'appliquent qu'aux épreuves réalisées par microdilution avec un bouillon Mueller-Hinton dont la teneur en calcium est ajustée à 50 mcg/mL, enrichi de 2 à 5 % de sang de cheval lysé, inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

b. Cet organisme peut être utilisé pour valider les résultats des épreuves de sensibilité des espèces de *Streptococcus* autres que *S. pneumoniae*.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études sur la toxicité d'une dose unique**

Les essais de toxicité aiguë ont permis d'établir que les effets toxiques de la daptomycine touchaient principalement le système neuromusculaire (système nerveux et/ou muscles squelettiques). On a également découvert que la sensibilité semblait varier selon l'espèce étudiée (souris, rat, chien et singe). Les résultats des études réalisées sont présentés au tableau 37 ci-dessous.

**Tableau 37. Résultats des études sur la toxicité d'une dose unique**

Espèce/race	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Dose non létale maximale (mg/kg)	Observations particulières
Souris/ICR	i.v.	0, 700, 900, 1100, 1400	< 700	0 : faiblesse transitoire généralisée des pattes. 700 : 1 M et 5 F sont morts. ≥ 700 : faiblesse généralisée des pattes, hypoactivité, ataxie, tremblements, ptose et mort.
Rat/Fischer	i.v.	0, 110, 140, 180, 225	110	0 : faiblesse transitoire généralisée des pattes. 110 : faiblesse transitoire généralisée des pattes, hypoactivité. 140 : 4 M et 1 F sont morts. ≥ 140 : faiblesse des pattes, ataxie, paralysie du train arrière, tremblements, convulsions cloniques et mort.
Chien/Beagle	i.v.	25, 200	200	≥ 25 : légère augmentation (2 à 3 fois) du taux sérique de CPK dans les 24 heures suivant l'administration de la dose avec retour à la normale généralement dans les 48 heures après l'administration. 200 : diminution de 10 % du poids vif de 1 des 4 chiens et légère perte d'appétit chez 2 des 4 chiens.
Singe/Rhésus	i.v.	25, 200	25	25 : léthargie légère transitoire et pâleur de la face chez 2 des 4 animaux; hausse du taux de CPK (> 10 fois) 3 heures après l'administration de la dose et retour à la normale dans les 48 heures. 200 : 1 M et 2 F sont morts. Le décès a été précédé d'une léthargie extrême, d'ataxie et d'une faiblesse musculaire sévère; légère dégénérescence axonale du nerf sciatique chez un des singes morts; hausse du taux de CPK (> 10 fois) 3 heures après l'administration de la dose sans retour à la normale avant le septième jour après l'administration.
Rat/Fischer	s.-c.	0, 350, 700	700	0 : faiblesse transitoire généralisée des pattes. ≥ 350 : faiblesse transitoire généralisée des pattes; plaies/croûtes aux points d'injection.

i.v. : intraveineuse; s.-c. : sous-cutanée ; M : mâle; F : femelle

## Études sur la toxicité de doses multiples

D'après les résultats des études sur la toxicité de doses multiples et des études approfondies, le principal système organique ciblé par les effets toxiques de la daptomycine chez le rat et le chien adultes est la musculature squelettique. Des effets ont également été constatés sur les nerfs périphériques à des doses plus élevées chez ces deux espèces (tableau 38). Chez le chien adulte, la myopathie des muscles squelettiques s'accompagnait habituellement d'une élévation du taux sérique de CPK qui précédait les effets cliniques et était en corrélation avec la gravité des lésions microscopiques. La néphrotoxicité et les effets gastro-intestinaux observés chez le rat semblent propres à cette espèce, ces effets n'ayant pas été observés chez le chien ni chez le singe à la plus forte dose étudiée (75 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour chez le chien et le singe, respectivement). La guérison était plus rapide après l'épisode de myopathie des muscles squelettiques que l'épisode de neuropathie périphérique liée à la prise de daptomycine. Le rétablissement de la fonction nerveuse périphérique était évident entre 3 et 6 mois après l'administration de la dose, et des changements histologiques très minimes étaient observables 6 mois après la fin du traitement.

À la différence des chiens adultes, les jeunes chiens ont présenté des signes d'effets non seulement sur les nerfs périphériques, mais également sur ceux de la moelle épinière après 28 jours (tableau 38 *et voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale, Jeunes animaux*). Les effets ont été observés à des doses et à des concentrations sanguines de daptomycine plus faibles que chez les chiens adultes. Les données portent à penser que, comparativement aux populations adultes, les populations plus jeunes pourraient être plus sensibles aux effets sur les nerfs liés à la prise de daptomycine.

**Tableau 38. Résumé des résultats des essais sur la toxicité de doses multiples et des études approfondies\***

Espèce/ race	Durée de l'étude	Posologie (mg/kg/jour)	Observations particulières (atteintes selon la dose)
Rat/ Fischer	2 sem.; 1, 3 et 6 mois	1 à 150	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <u>Muscles squelettiques (<math>\geq 5</math> mg/kg)</u> : légère dégénérescence/régénération des myofibres (p. ex., diaphragme, quadriceps, pectoraux, biceps crural); la microscopie électronique a révélé la présence d'un œdème intracellulaire des cellules endothéliales et d'infiltrations de macrophages et de monocytes. Les fibres de type I et de type II étaient touchées. Les effets étaient réversibles dans les 30 jours après la fin du traitement.</li><li>▪ <u>Système nerveux (<math>\geq 100</math> mg/kg)</u> : neuropathie périphérique, notamment sous forme de dégénérescence axonale légère du nerf sciatique.</li><li>▪ <u>Rein (<math>\geq 10</math> mg/kg)</u> : accroissement du poids des reins; dégénérescence/régénération vacuolaire de l'épithélium tubulaire cortical du rein; corps cytoplasmiques observés à la microscopie électronique. Les effets étaient réversibles.</li><li>▪ <u>Tube digestif (<math>\geq 20</math> mg/kg)</u> : modifications du cæcum (dilatation et accroissement du poids) attribuables à l'altération de la flore endobactérienne typique après</li></ul>

Espèce/ race	Durée de l'étude	Posologie (mg/kg/jour)	Observations particulières (atteintes selon la dose)
			un traitement antibiotique prolongé. Les effets étaient réversibles après une phase de récupération de 8 semaines.
Chien/ Beagle	2 sem.; 1, 3 et 6 mois	1 à 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Muscles squelettiques (<math>\geq 10</math> mg/kg)</u> : dégénérescence/régénération réversible des myofibres (effets dégénératifs limités à <math>\leq 0,1</math> % des fibres). Élévation des taux de CPK/ASAT/ALAT. Les effets sur les muscles squelettiques étaient indépendants de la <math>C_{max}</math> et semblaient surtout liés à la fréquence d'administration (temps écoulé entre les doses) et/ou à l'ASC.</li> <li>▪ <u>Système nerveux (<math>\geq 40</math> mg/kg; en fonction d'un traitement de 6 mois)</u> : anomalie du réflexe rotulien, diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs et sensoriels, dégénérescence axonale microscopique minime après un traitement de 6 mois (40 mg/kg/jour). Lors d'essais de plus courte durée (de 14 jours à 3 mois), des effets sur les nerfs ont été observés aux doses <math>\geq 75</math> mg/kg. Des signes cliniques modérés ou sévères (posture et démarche anormales, incoordination, incapacité à se tenir debout, décubitus sternal) de même que des déficits fonctionnels (électrophysiologie) étaient évidents. On a relevé des effets microscopiques dans les nerfs périphériques, les ganglions spinaux, les racines des nerfs (y compris les racines ventrales et dorsales gauches et droites) et les nerfs spinaux. La <math>C_{max}</math> semblait constituer le déterminant clé en ce qui a trait aux effets sur les nerfs périphériques. Le rétablissement de la fonction nerveuse périphérique était évident entre 3 à 6 mois après la fin du traitement (ce qui concorde avec l'absence d'effet sur les corps cellulaires neuronaux), même si des modifications histologiques (racines dorsales, racines ventrales et nerfs spinaux) étaient toujours présentes 6 mois après la fin du traitement. Dans tous les cas sauf un, la dégénérescence axonale observée dans ces tissus était considérée comme très minime et se présentait sous forme de rares vacuoles disséminées.</li> </ul>
Jeune chien/ Beagle	2 sem. et 1 mois	1 à 150	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Muscles squelettiques (<math>\geq 150</math> mg/kg)</u> : dégénérescence réversible des muscles squelettiques. Aucune élévation du taux de CPK n'a été notée chez les jeunes chiens, contrairement aux chiens adultes.</li> <li>▪ <u>Système nerveux (<math>\geq 50</math> mg/kg)</u> : dégénérescence axonale minime ou légère des fibres nerveuses périphériques (sciatique, cubitale) et de la moelle</li> </ul>

Espèce/ race	Durée de l'étude	Posologie (mg/kg/jour)	Observations particulières (atteintes selon la dose)
			épineière (cervicale, thoracique, lombaire, racines nerveuses dorsales). Les effets sur les nerfs périphériques (sciatique) et la moelle épinière (cervicale, thoracique, lombaire) sont demeurés présents après une phase de récupération de 4 semaines.
Singe/ Rhésus	1 mois	1 à 10	Aucun effet n'a été observé jusqu'à 10 mg/kg, soit la dose la plus élevée administrée.

\* Dans toutes les études, la daptomycine était administrée par injection d'un bolus intraveineux; un essai portait également sur l'administration d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes. Dans la plupart des cas, la daptomycine était administrée une fois par jour (toutes les 24 heures), mais elle était parfois administrée trois fois par jour (toutes les 8 heures) lors de certaines études approfondies.

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; ASC : aire sous la courbe; CPK : créatine phosphokinase;  
C<sub>max</sub> : concentration sérique maximale; GI : gastro-intestinal

### Génotoxicité

La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène dans une batterie de tests de génotoxicité, qui comprenait le test d'Ames, un test de mutagenèse sur des cellules de mammifères, une analyse des aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois, un test de micronoyau in vivo, un test de réparation de l'ADN in vitro ainsi qu'un test d'échange de chromatides sœurs chez des hamsters chinois in vivo.

### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée.

### Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Les effets toxiques de la daptomycine ont été évalués au cours d'études de toxicité sur la reproduction et le développement réalisées chez le rat (à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg) et le lapin (à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg) au moyen d'injections administrées en bolus intraveineux une fois par jour. Les doses de daptomycine administrées pouvaient atteindre celles ayant entraîné des effets toxiques chez les parents (*voir Études sur la toxicité de doses multiples*).

L'administration de daptomycine à la génération F<sub>0</sub> n'a pas été associée à une toxicité sur la reproduction, par exemple des effets indésirables sur l'accouplement, la fertilité, la parturition et la lactation. Le traitement par la daptomycine de la génération F<sub>0</sub> ne semble pas non plus avoir été associé à une toxicité sur le développement pour la génération F<sub>1</sub>. Aucun décès lié au composé à l'étude, potentiel tératogène, altération de la croissance ni effet toxique sur le fonctionnement n'a été enregistré dans l'ensemble des études menées. Chez le rat, les effets sur la progéniture se limitaient à une diminution légère et transitoire du poids vif (environ 10 %) à la dose de 150 mg/kg. Cet effet était réversible dans les 14 jours suivant la naissance. Aucun autre

effet sur la croissance, le comportement ou la capacité de reproduction n'a été noté chez la descendance.

## RÉFÉRENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Tenth Edition. CLSI document M07-A10, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500 Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2015.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-seventh Informational Supplement. CLSI document M100-S27, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2017.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests; Approved Standard—Twelfth Edition. CLSI document M02-A12, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2015.
4. Monographie de <sup>Pr</sup>Cubicin<sup>®</sup>, Cubist Pharmaceuticals Inc, 19 février 2019, numéro de contrôle : 214792.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Daptomycine pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Daptomycine pour injection** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Daptomycine pour injection** sont disponibles.

**Pourquoi utilise-t-on Daptomycine pour injection?**

**Daptomycine pour injection** est utilisé pour le traitement :

- des infections bactériennes de la peau et des tissus mous (patients de 1 an et plus);
- des infections bactériennes du sang (patients de 1 an et plus);
- de certaines infections des valvules cardiaques (patients de 18 ans et plus).

Les antibactériens comme **Daptomycine pour injection** traitent uniquement les infections causées par des bactéries. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien qu'il soit possible que vous vous sentiez mieux dès le début du traitement, vous devez utiliser **Daptomycine pour injection** conformément aux directives. Un mauvais usage ou un usage excessif de **Daptomycine pour injection** pourrait entraîner la croissance de bactéries que **Daptomycine pour injection** ne peut pas éliminer (résistance). Cela signifie que **Daptomycine pour injection** pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir.

**Comment Daptomycine pour injection agit-il?**

**Daptomycine pour injection** est un antibiotique. Il agit en éliminant certaines bactéries qui causent des infections.

**Quels sont les ingrédients de Daptomycine pour injection?**

Ingrédient médicamenteux : daptomycine

Ingrédients non médicamenteux : hydroxyde de sodium

**Sous quelles formes se présente Daptomycine pour injection?**

Poudre lyophilisée pour solution en fiole de 350 mg et de 500 mg

**Daptomycine pour injection ne doit pas être utilisé si :**

- vous êtes allergique à la daptomycine.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Daptomycine pour injection. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous souffrez de problèmes aux reins ou de problèmes sévères au foie;
- si vous avez un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK) dans le sang;

- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. L'allaitement doit cesser pendant la prise de **Daptomycine pour injection**;
- si vous êtes allergique à un antibiotique quelconque ou à d'autres médicaments;
- si vous prenez d'autres médicaments (voir **Les médicaments suivants peuvent interagir avec Daptomycine pour injection**);
- si vous avez des questions au sujet de votre traitement, avant ou pendant le traitement.

#### **Autres mises en garde que vous devez connaître :**

Cessez de prendre **Daptomycine pour injection** et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous présentez une diarrhée sévère ou persistante (sanglante ou aqueuse) accompagnée ou non
  - de fièvre;
  - de douleurs ou d'une sensibilité abdominales.

Vous pourriez avoir une colite causée par la bactérie *Clostridium difficile* (inflammation intestinale).

**Indiquez à votre médecin tous les produits médicaux que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.**

#### **Les médicaments suivants peuvent interagir avec Daptomycine pour injection :**

- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol (les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase aussi connus sous le nom de « statines », tels que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine);
- la tobramycine (un autre antibiotique);
- les anticoagulants (la warfarine).

#### **Comment prendre Daptomycine pour injection?**

**Daptomycine pour injection** sera administré par voie intraveineuse (injecté dans une veine) par un médecin ou une infirmière dans un hôpital ou un milieu clinique.

#### **Dose habituelle :**

##### **Adultes :**

Infections graves de la peau : La dose habituelle pour les adultes est de 4 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, sous forme de solution injectée dans une veine. La dose est injectée toutes les 24 heures pendant 7 à 14 jours, sur une période de 30 minutes ou une période de 2 minutes.

Infections bactériennes du sang, y compris certaines infections des valvules cardiaques : La dose habituelle pour les adultes est de 6 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, sous forme de solution injectée dans une veine. La dose est injectée toutes les 24 heures pendant 10 à 42 jours, sur une période de 30 minutes ou une période de 2 minutes.

**Enfants :**

Votre médecin déterminera quelle quantité de **Daptomycine pour injection** administrer à votre enfant selon son âge, son poids et le type d'infection dont il est atteint.

Infections graves de la peau :

Groupe d'âge	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 60 minutes	
1 à < 2 ans	10 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 60 minutes	

Infections bactériennes du sang :

Groupe d'âge	Posologie	Durée du traitement
12 à 17 ans	7 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	Jusqu'à 42 jours
7 à 11 ans	9 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 30 minutes	
1 à 6 ans	12 mg/kg 1 fois par 24 heures, en perfusion de 60 minutes	

**Surdose :**

Si vous pensez avoir pris plus de **Daptomycine pour injection** que vous n'auriez dû, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Quels sont les effets secondaires possibles de Daptomycine pour injection?**

La liste ci-dessous ne comprend pas tous les effets secondaires qu'il est possible de présenter lorsqu'on prend **Daptomycine pour injection**. Si vous avez un effet secondaire qui ne figure pas dans la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents sont les suivants :

- maux de tête ou étourdissements;
- diarrhée ou constipation;
- nausées ou vomissements;
- éruptions cutanées ou démangeaisons;
- difficulté à dormir.

**Effets secondaires graves et mesures à prendre**

Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
<p><b>PEU FRÉQUENT</b></p> <p>Réaction allergique grave se manifestant par des symptômes comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• essoufflement, difficulté à avaler;</li> <li>• urticaire, démangeaisons, éruptions d'origine médicamenteuse, lésions ressemblant à des cloques;</li> <li>• enflure de la bouche, de la gorge, des lèvres et des membres (œdème de Quincke).</li> </ul>		X	
<p>Douleurs dans les mains et les pieds se manifestant par des symptômes comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sensation de brûlure, fourmillements, engourdissements;</li> <li>• douleurs musculaires, faiblesse ou fatigue (myopathie).</li> </ul>		X	
Rythme cardiaque irrégulier		X	
<p>Troubles rénaux se manifestant par des symptômes comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• réduction de la fonction rénale, insuffisance rénale ;</li> <li>• augmentation des envies d'uriner, présence de sang dans l'urine;</li> <li>• douleur au bas du dos, pression dans la vessie;</li> <li>• fatigue et nausées.</li> </ul>		X	
<p><b>TRÈS RARE</b></p> <p>Problèmes respiratoires se manifestant par des symptômes comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fièvre, toux, essoufflement ou difficulté à respirer (pneumonie à éosinophiles);</li> <li>• inflammation des poumons (pneumonie en voie d'organisation).</li> </ul>		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### Conservation :

Les fioles de **Daptomycine pour injection** contenant de la poudre lyophilisée doivent être entreposées à une température de 2 à 8 °C.

Les solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement ou être réfrigérées (entre 2 et 8 °C) et utilisées dans les 72 heures, après quoi elles doivent être jetées. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie du produit pour obtenir de plus amples renseignements.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir plus sur Daptomycine pour injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web de Pfizer Canada inc. ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)) ou en appelant le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Ce feuillet a été préparé par :

Pfizer Canada SRI  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 3 mai 2019