

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

**PrCUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**  
(daptomycine pour injection)

Poudre lyophilisée pour solution, administration intraveineuse seulement

Flacon de 10 ml, 500 mg/flacon

Agent antibactérien

Cubist Pharmaceuticals LLC  
Weystrasse 20  
6000 Lucerne 6  
Lucerne, Switzerland

**Importé et distribué par :**  
Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.  
7025 Langer Dr.  
Mississauga, ON  
Canada L5N 0E8

Date de révision :  
19 février 2019

N° de contrôle de la  
présentation :  
214792

## Table des matières

<b>PART I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL 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 .....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	38
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	45
DIRECTIVES DE MANUTENTION PARTICULIÈRES .....	46
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	46
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>47</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	47
ESSAIS CLINIQUES .....	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	59
MICROBIOLOGIE .....	65
TOXICOLOGIE .....	69
RÉFÉRENCES .....	73
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS</b> .....	<b>74</b>

## PRCUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF

(daptomycine pour injection)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution/flacon de 10 ml, 500 mg/flacon	<b>CUBICIN<sup>MD</sup></b> Hydroxyde de sodium  <b>CUBICIN<sup>MD</sup> RF</b> Hydroxyde de sodium et saccharose  <i>Pour une liste complète, consultez la section relative aux Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (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 susceptibles 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 être ou que l'on sait être en présence de pathogènes comportant des bactéries Gram négatif et/ou des bactéries anaérobies. On considère compliquées les infections de la peau et des tissus mous 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'une comorbidité significative.

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

Les patients qui portent des valves prothétiques, les patients atteints de méningite, d'ostéomyélite avérée ou d'infections sanguines polymicrobiennes, ou encore les patients

munis d'un dispositif intravasculaire étranger qui ne pouvait pas être retiré dans un délai de quatre jours précédant l'administration de l'agent (à l'exception des endoprothèses vasculaires en place depuis > 6 mois ou des stimulateurs cardiaques permanents) n'ont **pas** été enrôlés dans les essais cliniques.

L'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** en 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 être ou que l'on sait être en présence de pathogènes comportant des bactéries Gram négatif et/ou des bactéries anaérobies.

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 de cultures sanguines 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 chirurgie) et/ou une modification à l'antibiothérapie administrée.

Afin de limiter l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup>/CUBICIN<sup>MD</sup> RF** et d'autres agents antibactériens, on doit recourir à **CUBICIN<sup>MD</sup>/CUBICIN<sup>MD</sup> RF** uniquement pour le traitement d'infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement d'être causées par des bactéries susceptibles à cet agent. On doit choisir le traitement antibactérien ou le modifier en fonction des résultats des cultures ou des données relatives à la susceptibilité, chaque fois que ce type de renseignement est disponible. En l'absence de ce type d'information, les données épidémiologiques et la connaissance des susceptibilités locales doivent guider le choix du traitement empirique.

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'enfant (de 1 à 17 ans) :

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous** causées par les souches susceptibles 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 susceptibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline.

L'innocuité et l'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections sanguines (bactériémies) à *S. aureus*

ont été établies dans les groupes d'âge de 1 à 17 ans. L'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** dans ces groupes d'âge est étayée par des données probantes provenant d'études adéquates et bien contrôlées menées chez des adultes, ainsi que par des données supplémentaires provenant d'études de pharmacocinétique menées chez des enfants et d'études d'innocuité, d'efficacité et de pharmacocinétique menées chez des enfants présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou une infection sanguine à *S. aureus*.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de un an. **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'est pas recommandé chez les enfants de moins de un an en raison du risque d'effets potentiels sur le système musculaire, le système neuromusculaire et/ou le système nerveux (central et/ou périphérique), de tels effets ayant été observés chez les chiots nouveau-nés.

Le schéma posologique de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** chez les enfants atteints d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'a pas été étudié chez les enfants atteints d'autres infections bactériennes.

## CONTRE-INDICATIONS

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine pour injection) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la daptomycine..

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Il existe des différences dans les diluants recommandés pour la reconstitution de **CUBICIN<sup>MD</sup>** et de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. **CUBICIN<sup>MD</sup>** doit être reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP (voir **Reconstitution**). **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** doit être reconstitué uniquement avec de l'eau stérile ou bactériostatique pour préparations injectables (voir **Reconstitution**).

**CUBICIN<sup>MD</sup>/CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>** 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>** (voir **Reconstitution**).

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'est pas efficace contre les bactéries Gram négatif.

Puisque l'activité de la daptomycine est inhibée en présence de surfactant pulmonaire, **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'est **pas** indiqué en cas de pneumonie.

L'innocuité et l'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'ont **pas** été établies chez les patients souffrant de comorbidités comme la méningite, les myopathies, les neuropathies ou l'insuffisance rénale sévère.

## **Système immunitaire**

### **Hypersensibilité**

On a rapporté des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité (y compris œdème de Quincke, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux [syndrome DRESS], prurit, urticaire, souffle court, difficulté à déglutir, érythème tronculaire et éosinophilie pulmonaire) avec l'usage de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. En cas de réaction allergique, on doit cesser l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 de cultures sanguines répétées. Si la culture confirme la présence de *Staphylococcus aureus*, il faut procéder à des épreuves de susceptibilité de l'isolat à la CIM (concentration inhibitrice minimum), 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 chirurgie) et/ou une modification à l'antibiothérapie administrée.

Lors de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, on a noté l'échec du traitement dû à une infection persistante/récurrente à *Staphylococcus aureus* chez 19 des 120 patients (15,8 %) traités avec **CUBICIN<sup>MD</sup>** [12 patients atteints d'un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et 7 patients atteints d'un *Staphylococcus aureus* susceptible à la méthicilline (SASM)] et chez 11 des 115 patients (9,6 %) du groupe de contrôle (9 patients atteints d'un SARM traités par vancomycine et 2 patients atteints d'un SASM traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique). De ces échecs de traitement, 6 patients traités avec **CUBICIN<sup>MD</sup>** et 1 patient traité avec de la vancomycine ont présenté un accroissement de la CIM (réduction de la susceptibilité) 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.

## **Musculosquelettique**

### **Myopathie et créatine phosphokinase (CPK)**

On a rapporté des myopathies (douleurs musculaires, faiblesse musculaire et/ou rhabdomyolyse [avec ou sans insuffisance rénale aiguë]) associées à l'élévation du taux de créatine

phosphokinase (CPK) à la suite de l'administration de daptomycine dans le cadre d'études humaines et animales ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance suivant la mise en marché (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **TOXICOLOGIE**).

Lors de l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, on recommande donc ce qui suit :

- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler tout signe ou symptôme pouvant signaler une myopathie, y compris toute douleur ou faiblesse musculaire, particulièrement aux extrémités distales.
- Tout patient chez qui surviennent des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexpliquées doit subir un dosage de la CPK tous les 2 jours.
- On doit déterminer le taux de CPK plasmatique au moment de la visite initiale et minimalement chaque semaine par la suite pendant le traitement, et ce, chez tous les patients.
- Tout patient qui développe une élévation inexpliquée du taux de CPK doit faire l'objet d'un dosage du taux de CPK à une fréquence supérieure à une fois par semaine.
- Avant l'instauration d'un traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, on doit bien examiner le cas des patients présentant un taux initial de CPK élevé, car ces derniers peuvent présenter un risque accru de subir des hausses additionnelles du taux de CPK au cours du traitement. Si on décide d'administrer **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, 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 survenue de myopathie, le dosage de la CPK doit être effectué plus d'une fois par semaine. Ces patients comprennent notamment, sans s'y limiter, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients qui reçoivent ou qui ont récemment reçu d'autres médicaments qui sont reconnus comme étant associés à la survenue de myopathie (p. ex., inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase).

Il faut interrompre le traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** chez les patients présentant des signes et des symptômes inexpliqués de myopathie en conjonction avec une élévation du taux de CPK > 1 000 U/l (environ 5 fois la LSN), ou chez les patients asymptomatiques qui présentent une élévation marquée du taux de CPK ( $\geq 10$  fois la LSN). En outre, chez les patients traités par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, 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 3 portant sur **CUBICIN<sup>MD</sup>** pour le traitement d'infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, l'administration d'une dose de 4 mg/kg a entraîné, à titre d'effet indésirable, l'élévation du taux sérique de CPK chez 15 des 534 patients (2,8 %) traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** par rapport à 10 des 558 patients (1,8 %) du groupe recevant l'agent de contrôle.

Dans le cadre de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, l'administration d'une dose de 6 mg/kg a entraîné, à titre d'effet indésirable, l'élévation du taux sérique de CPK chez 8 des 120 patients (6,7 %) traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>**, comparativement à 1 des 116 patients (< 1 %) du groupe recevant l'agent de contrôle. Au total, 11 patients ont présenté une élévation du taux de

CPK dépassant 500 U/l (2,5 fois la LSN). Parmi ces 11 patients, 5 étaient traités en concomitance ou avaient récemment été traités à l'aide d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Trois des patients (2,6 %) recevant **CUBICIN<sup>MD</sup>**, 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 avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont présenté une élévation du taux de CPK > 500 U/l associée à des symptômes musculosquelettiques. Aucun des patients du groupe de contrôle n'a présenté d'élévation du taux de CPK > 500 U/l associée à des symptômes musculosquelettiques.

On n'a pas observé d'effets sur les muscles squelettiques ni d'élévation du taux de CPK dans le cadre d'un essai de phase 1 portant sur l'administration, à des volontaires adultes sains, de doses de **CUBICIN<sup>MD</sup>** allant jusqu'à 12 mg/kg q24heures pendant 14 jours.

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

## **Neurologique**

### **Neuropathie**

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance suivant la mise en marché de **CUBICIN<sup>MD</sup>** (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On doit surveiller l'apparition de signes et de symptômes de neuropathie chez les patients traités avec **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

Aucune étude n'a été effectuée relativement aux effets directs de cet agent sur le système nerveux central.

Lors d'essais de phases 1 et 2 menés chez l'adulte, un petit nombre de patients recevant des doses de **CUBICIN<sup>MD</sup>** allant jusqu'à 6 mg/kg ont connu une diminution de la vitesse de la conduction nerveuse et des effets indésirables (p. ex., paresthésies, 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>** ont présenté des effets indésirables liés au traitement touchant le système nerveux périphérique. Tous ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, étaient généralement de courte durée et sont disparus en cours de traitement avec **CUBICIN<sup>MD</sup>**. La plupart de ces effets indésirables étaient vraisemblablement d'étiologie distincte.

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 1 portant sur des volontaires adultes sains au cours duquel on a administré, pendant 14 jours, des doses de **CUBICIN<sup>MD</sup>** atteignant 12 mg/kg q24heures.



On a observé des effets sur les nerfs périphériques suivant l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** chez 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 **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 les chiots nouveau-nés (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale et TOXICOLOGIE**).

### **Rénal**

L'innocuité et l'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez de tels patients, on doit envisager l'usage de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** uniquement lorsqu'on considère que les bienfaits cliniques du traitement prévalent sur les risques potentiels et lorsqu'il n'existe pas d'autre possibilité thérapeutique. Il faut procéder à l'ajustement de la posologie chez de tels patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale**). On doit surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale de même que le taux de créatine phosphokinase (CPK).

Aucun ajustement à la posologie n'est requis pour les patients adultes atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Cependant, en raison de l'expérience clinique limitée dont on dispose, on doit surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale de même que le taux de créatine phosphokinase (CPK) chez tous les patients présentant un certain degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

Il peut être opportun de surveiller la fonction rénale des patients adultes traités par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. Puisqu'on a rapporté des cas d'insuffisance rénale en cours de traitement avec cet agent, même si le lien causal vis-à-vis de la daptomycine n'a pas clairement été établi (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il est recommandé de prendre des précautions avant d'instaurer un traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** chez des patients adultes atteints d'un certain degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

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

Lors de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, une dose de 6 mg/kg/jour de **CUBICIN<sup>MD</sup>** a entraîné un taux de succès clinique inférieur 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 < 50 ml/min).

Le schéma posologique de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** chez les enfants atteints d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

### **Gastro-intestinal**

#### **Maladie associée au *Clostridium difficile***

La maladie associée au *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée lors de l'utilisation de plusieurs agents antibactériens, y compris **CUBICIN<sup>MD</sup>**. La gravité de la MACD est variable; elle peut aller de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du côlon suivant l'administration de tout agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. Cette bactérie produit des toxines A et B, lesquelles contribuent au développement de MACD. La MACD peut causer une morbidité et une mortalité considérables. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic d'une MACD est soupçonné ou confirmé, on devrait instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. En général, les cas légers de MACD répondent à l'arrêt des agents antibactériens ne ciblant pas la bactérie *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager l'apport de liquides, d'électrolytes, une supplémentation protéinique et l'administration d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour certains cas graves, une évaluation chirurgicale devrait être instituée selon l'état clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Respiratoire**

#### **Pneumonie communautaire**

Lors d'essais de phase 3 sur la pneumonie communautaire chez l'adulte, les taux de décès et d'effets indésirables cardiorespiratoires graves étaient plus élevés chez les patients traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** que chez les patients du groupe de contrôle. Ces différences étaient dues à l'absence d'efficacité clinique de **CUBICIN<sup>MD</sup>** pour le traitement de la pneumonie communautaire chez les patients qui ont connu ces 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**

Certains cas de pneumonie à éosinophiles ont été rapportés chez les patients sous **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Pour les cas rapportés associés à la prise de **CUBICIN<sup>MD</sup>**, 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 se manifeste de 2 à 4 semaines après le début de l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** et se résorbe lorsque le traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup>** est arrêté et que la corticothérapie est instaurée. Une récurrence de la pneumonie à éosinophiles a été rapportée à la reprise du traitement. Les patients sous **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** chez qui ces signes et symptômes sont observés doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation médicale et le traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** doit être arrêté immédiatement. Une corticothérapie générale est recommandée.

### **Susceptibilité/résistance**

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

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

La prescription de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 spéciales**

**Grossesse** : Aucune étude clinique n'a été effectuée auprès des femmes enceintes. On ne doit pas administrer **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** au cours de la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire et que les bienfaits du traitement pour la mère dépassent les risques potentiels pour le fœtus. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

**Allaitement** : Des données issues d'un seul cas ont indiqué la présence de daptomycine dans le lait maternel. La biodisponibilité de la daptomycine par voie orale est faible. Étant donné le peu de données disponibles, l'allaitement doit être interrompu lors du traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

**Pédiatrie (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections sanguines (bactériémies) à *S. aureus* ont été établies dans les groupes d'âge de 1 à 17 ans. L'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** dans ces groupes d'âge est étayée par des données probantes provenant d'études adéquates et bien contrôlées menées chez des adultes, ainsi que par des données supplémentaires provenant d'études de pharmacocinétique menées chez des enfants et d'études d'innocuité, d'efficacité et de pharmacocinétique menées chez des enfants présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou une infection sanguine à *S. aureus*.

On ne doit pas administrer **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 les chiots nouveau-nés (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états spéciaux, Pédiatrie, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale et TOXICOLOGIE**).

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** Lors d'essais cliniques de phase 3 menés chez l'adulte, on a observé un taux de succès clinique inférieur chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans. De plus, les effets indésirables liés au traitement étaient également plus fréquents chez cette population de patients. Parmi les 534 patients traités à l'aide de **CUBICIN<sup>MD</sup>** lors des essais cliniques contrôlés de phase 3 portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous, 27,0 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 12,4 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Des 120 patients traités avec **CUBICIN<sup>MD</sup>** dans le cadre de l'essai clinique contrôlé portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, 25,0 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 15,8 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

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

#### **Créatine phosphokinase (CPK)**

On doit surveiller régulièrement l'apparition de tout signe ou symptôme pouvant signaler une myopathie, notamment toute douleur ou faiblesse musculaire, particulièrement aux extrémités distales. Tout patient chez qui surviennent des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes inexpliquées doit subir un dosage de la CPK tous les 2 jours.

On doit déterminer le taux de CPK plasmatique au moment de la visite initiale et minimalement chaque semaine par la suite pendant le traitement, et ce, chez tous les patients. Tout patient qui développe une élévation inexpliquée du taux de CPK doit faire l'objet d'un dosage du taux de CPK à une fréquence supérieure à une fois par semaine. Avant l'instauration d'un traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, on doit bien examiner le cas des patients présentant un taux initial de CPK élevé, car ces derniers peuvent présenter un risque accru de subir des hausses additionnelles du taux de CPK au cours du traitement. Si on décide d'administrer **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, 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 survenue de myopathie, le dosage de la CPK doit être effectué plus d'une fois par semaine. Ces patients comprennent notamment, sans s'y limiter, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients qui reçoivent ou qui ont récemment reçu d'autres médicaments qui sont reconnus comme étant associés à la survenue de myopathie (p. ex., inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique, Myopathie et créatine phosphokinase (CPK)**].

## Rénal

Il peut être opportun de surveiller la fonction rénale des patients traités par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

On doit surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale de même que le taux de créatine phosphokinase (CPK) chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min).

L'innocuité et l'efficacité de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Le schéma posologique de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** chez les enfants atteints d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

## Neuropathie

On doit surveiller l'apparition de signes et de symptômes de neuropathie chez les patients traités par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

## Warfarine

Puisqu'on possède peu de données relativement à l'administration concomitante de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** et de warfarine, on doit surveiller l'activité anticoagulante pendant plusieurs jours suivant l'instauration d'un traitement d'association à l'aide de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** et de warfarine.

## EFFETS INDÉSIRABLES

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'a pas fait l'objet d'essais cliniques. Le profil d'effets indésirables survenus au cours du traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** devrait être semblable à celui de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Le principe actif de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine) est le même que celui de **CUBICIN<sup>MD</sup>**.

### Aperçu général des effets indésirables du médicament

#### Adultes

Lors des études cliniques, 1 667 patients ont reçu **CUBICIN<sup>MD</sup>** alors que 1 319 patients ont reçu l'agent de contrôle.

Dans l'ensemble, au moins un effet indésirable a été signalé chez 51,3 % des sujets recevant **CUBICIN<sup>MD</sup>** par rapport à 52,5 % des sujets du groupe de contrôle dans le cadre de deux essais de phase 3 en double insu et contrôlés portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Lors de l'essai clinique ouvert à répartition aléatoire et comparatif portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, la plupart des patients ont connu au moins un effet indésirable lié au traitement en cours d'étude, soit respectivement 95,8 % et 94,8 % des patients des groupes sous **CUBICIN<sup>MD</sup>** et de contrôle. La plupart des effets indésirables signalés lors des essais cliniques de phases 1, 2 et 3 menés chez l'adulte étaient décrits comme étant d'intensité légère à modérée.

Lors des essais relatifs aux infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, 15 des 534 patients (2,8 %) traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** ont dû être retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, tandis qu'il en a été de même pour 17 des 558 patients (3,0 %) du groupe de contrôle. Dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, on a dû cesser le traitement chez 20 des 120 patients (16,7 %) sous **CUBICIN<sup>MD</sup>** comparativement à 21 des 116 patients (18,1 %) du groupe de contrôle.

Dans le cadre des essais cliniques portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : constipation, nausées, réaction au point d'injection, céphalées et diarrhées. En ce qui a trait à l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient : diarrhées, vomissements, constipation et nausées.

Les données sur l'innocuité de la daptomycine par administration intraveineuse d'une durée 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 de 2 minutes et la perfusion intraveineuse de 30 minutes, avaient un profil d'innocuité et de tolérabilité similaire. En effet, il n'y avait pas de différence notable entre ces deux modes d'administration quant à la tolérabilité locale ni quant à la nature et à la fréquence des effets indésirables.

### **Effets indésirables du médicament dans les essais cliniques**

*Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés pendant ces essais peuvent ne pas correspondre à ceux observés en pratique et il ne faut pas comparer ces taux avec ceux des essais cliniques menés avec un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets liés au médicament et pour avoir une idée approximative de leur fréquence.*

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

#### **Effets indésirables les plus fréquents dans le cadre de deux essais cliniques de phase 3 portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte**

On trouve dans le tableau 1 les taux des effets indésirables les plus fréquents et liés au traitement, classés par système organique, sans égard à la cause, survenus dans le cadre des essais cliniques portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

**Tableau 1. Incidence (%) des effets indésirables liés au traitement, sans égard à la cause, survenus chez  $\geq 2$  % des patients du groupe traité par CUBICIN<sup>MD</sup> ou du groupe de contrôle lors des essais de phase 3 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	CUBICIN <sup>MD</sup> 4 mg/kg (n = 534)	Contrôle <sup>3</sup> (n = 558)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Constipation	6,2 %	6,8 %
Nausées	5,8 %	9,5 %
Diarrhées	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>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	5,4 %	5,4 %
Insomnie	4,5 %	5,4 %
Étourdissements	2,2 %	2,0 %
<b>Troubles cutanés/sous-cutanés</b>		
Rash	4,3 %	3,8 %
Prurit	2,8 %	3,8 %
<b>Examens diagnostiques</b>		
Anomalie des tests de 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 du tractus urinaire	2,4 %	0,5 %
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypotension	2,4 %	1,4 %
Hypertension	1,1 %	2,0 %
<b>Troubles rénaux/urinaires</b>		
Insuffisance rénale	2,2 %	2,7 %
<b>Troubles sanguins/lymphatiques</b>		
Anémie	2,1 %	2,3 %
<b>Troubles respiratoires</b>		
Dyspnée	2,1 %	1,6 %
<b>Troubles musculosquelettiques</b>		
Douleur dans un membre	1,5 %	2,0 %
Arthralgie	0,9 %	2,2 %

<sup>1</sup> Ce tableau comprend les effets indésirables survenus lors des deux essais de phase 3 sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous. Le premier essai a été effectué aux États-Unis et en Afrique du Sud, le deuxième en Europe, en Afrique du Sud, en Australie et en Israël.

<sup>2</sup> Les populations chez qui on a vérifié l'innocuité sont constituées de l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de CUBICIN<sup>MD</sup> ou de l'agent de contrôle, selon le traitement effectivement reçu au cours de l'étude.

<sup>3</sup> Parmi les agents de contrôle utilisés, on retrouvait la vancomycine (1 g i.v. q12heures), qui était administrée aux patients souffrant d'une allergie soupçonnée ou avérée à la pénicilline ou atteints d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistante à la méthicilline et à la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline 4 à 12 g/jour i.v.), sélectionnée en fonction du traitement standard en vigueur dans chaque pays.

Parmi les autres effets indésirables survenus chez  $< 1$  à  $2$  % des patients traités à la fois par CUBICIN<sup>MD</sup> (4 mg/kg) et par l'agent de contrôle lors des études portant sur les infections

compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, on retrouvait : œdème, cellulite, hypoglycémie, élévation du taux de phosphatase alcaline, toux, dorsalgie, douleur abdominale, hypokaliémie, hyperglycémie, diminution de l'appétit, anxiété, douleur thoracique, maux de gorge, insuffisance cardiaque, confusion et infections à *Candida*. Le taux de survenue de ces événements se situait entre 0,2 et 1,7 % pour CUBICIN<sup>MD</sup> et entre 0,4 et 1,8 % pour l'agent de contrôle.

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

**Tableau 2. Incidence (%) d'effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités soit par CUBICIN<sup>MD</sup>, soit par l'agent de contrôle lors des essais de phase 3 portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte (Population : innocuité)**

Effet indésirable	CUBICIN <sup>MD</sup> 4 mg/kg (n = 534)	Contrôle (n = 558)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	2,2 %	3,4 %
<b>Examens</b>		
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase	2,1 %	1,4 %

Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) survenus lors de deux essais cliniques de phase 3 sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte

Les effets indésirables additionnels (possiblement ou probablement liés au traitement) survenus chez < 1 % des patients recevant CUBICIN<sup>MD</sup> dans le cadre des essais portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous étaient les suivants :

*Ensemble de l'organisme* : fatigue, faiblesse, raideurs, inconfort, tremblement, bouffées congestives, hypersensibilité

*Sang/système lymphatique* : leukocytose, thrombocytopénie, thrombocytose, éosinophilie, accroissement du rapport international normalisé (RIN)

*Système cardiovasculaire* : arythmie supraventriculaire

*Peau* : eczéma

*Système digestif* : distension abdominale, flatulences, stomatite, ictère, augmentation du taux sérique de lactate déshydrogénase

*Métabolisme/nutrition* : hypomagnésémie, accroissement du taux de bicarbonate sérique, perturbation de l'équilibre électrolytique

*Système musculosquelettique* : myalgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, ostéomyélite

*Système nerveux* : vertigo, modification de l'état mental, paresthésie

*Organes des sens* : désordres gustatifs, irritation oculaire

*Troubles de l'appareil reproducteur et des seins* : vaginite



Anomalies hématologiques et de chimie clinique lors de deux essais cliniques de phase 3 sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte

Lors des deux essais de phase 3 contrôlés par un agent comparateur sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte, on n'a pas enregistré d'écart cliniquement ou statistiquement significatif ( $p < 0,05$ ) quant à l'incidence d'augmentation du taux de créatine phosphokinase (CPK) entre les patients recevant **CUBICIN<sup>MD</sup>** et les patients traités à l'aide de l'agent de contrôle. Au sein des deux groupes, l'élévation du taux de CPK était généralement liée à un état médical, soit, par exemple, à une infection de la peau et des tissus mous, une intervention chirurgicale ou des injections intramusculaires, et n'était pas associée à des symptômes musculaires.

Le tableau 3 résume les variations entre les valeurs initiales et les valeurs de fin d'étude de CPK dans le cadre des essais portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

**Tableau 3. Incidence (%) d'élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) entre le début et la fin du traitement par CUBICIN<sup>MD</sup> ou par l'agent de contrôle dans le cadre des essais de phase 3 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			
	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 430)		Contrôle (n = 459)		CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 374)		Contrôle (n = 392)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Aucune augmentation	90,7 %	390	91,1 %	418	91,2 %	341	91,1 %	357
Valeur maximale > 1 x LSN*	9,3 %	40	8,9 %	41	8,8 %	33	8,9 %	35
> 2 x LSN	4,9 %	21	4,8 %	22	3,7 %	14	3,1 %	12
> 4 x LSN	1,4 %	6	1,5 %	7	1,1 %	4	1,0 %	4
> 5 x LSN	1,4 %	6	0,4 %	2	1,1 %	4	0,0 %	0
> 10 x LSN	0,5 %	2	0,2 %	1	0,2 %	1	0,0 %	0

\* LSN (limite supérieure de la normale) fixée 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>** ont présenté des symptômes de douleur ou de faiblesse musculaire associés à une élévation du taux de CPK supérieure à 4 fois la limite supérieure de la normale. Ces symptômes sont disparus au bout de 3 jours et le taux de CPK est revenu à la normale entre 7 et 10 jours suivant la cessation du traitement [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique, Myopathie et créatine phosphokinase (CPK)**].

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

On trouve dans le tableau 4 les taux des effets indésirables les plus fréquents et liés au traitement, classés par système organique, sans égard à la cause, observés dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

**Tableau 4. Incidence (%) des effets indésirables liés au traitement, sans égard à la cause, survenus chez  $\geq 5$  % des patients du groupe traité par CUBICIN<sup>MD</sup> ou du groupe de contrôle lors de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte (Population : innocuité<sup>a</sup>)**

Effets indésirables	CUBICIN <sup>MD</sup> 6 mg/kg (n = 120)	Contrôle <sup>b</sup> (n = 116)
<b>Infections et infestations</b>	<b>54,2 %</b>	<b>48,3 %</b>
Infection des voies urinaires NOS <sup>c</sup>	6,7 %	9,5 %
Ostéomyélite NOS	5,8 %	6,0 %
Septicémie NOS	5,0 %	2,6 %
Bactériémie	5,0 %	0 %
Pneumonie NOS	3,3 %	7,8 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>50,0 %</b>	<b>58,6 %</b>
Diarrhées NOS	11,7 %	18,1 %
Vomissements NOS	11,7 %	12,9 %
Constipation	10,8 %	12,1 %
Nausées	10,0 %	19,8 %
Douleurs abdominales NOS	5,8 %	3,4 %
Dyspepsie	4,2 %	6,9 %
Selles molles	4,2 %	5,2 %
Hémorragie digestive NOS	1,7 %	5,2 %
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'injection</b>	<b>44,2 %</b>	<b>59,5 %</b>
Oedème périphérique	6,7 %	13,8 %
Pyrexie	6,7 %	8,6 %
Douleurs thoraciques	6,7 %	6,0 %
Oedème NOS	6,7 %	4,3 %
Asthénie	5,0 %	5,2 %
Érythème au point d'injection	2,5 %	6,0 %
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>31,7 %</b>	<b>37,1 %</b>
Douleurs pharyngolaryngées	8,3 %	1,7 %
Effusion pleurale	5,8 %	6,9 %
Toux	3,3 %	6,0 %
Dyspnée	3,3 %	5,2 %
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	<b>30,0 %</b>	<b>34,5 %</b>
Rash NOS	6,7 %	8,6 %
Prurit	5,8 %	5,2 %
Érythème	5,0 %	5,2 %

Effets indésirables	CUBICIN <sup>MD</sup> 6 mg/kg (n = 120)	Contrôle <sup>b</sup> (n = 116)
Accroissement de la sudation	5,0 %	0 %
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>	<b>29,2 %</b>	<b>36,2 %</b>
Douleurs 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>Troubles du système nerveux</b>	<b>26,7 %</b>	<b>27,6 %</b>
Céphalées	6,7 %	10,3 %
Étourdissements	5,8 %	6,0 %
<b>Examens</b>	<b>25,0 %</b>	<b>28,4 %</b>
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase	6,7 %	< 1 %
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>24,2 %</b>	<b>20,7 %</b>
Anémie NOS	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>Troubles vasculaires</b>	<b>17,5 %</b>	<b>17,2 %</b>
Hypertension NOS	5,8 %	2,6 %
Hypotension NOS	5,0 %	7,8 %
<b>Traumatisme, empoisonnement et complications procédurales</b>	<b>15,8 %</b>	<b>15,5 %</b>
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<b>15,0 %</b>	<b>22,4 %</b>
Insuffisance rénale NOS	3,3 %	9,5 %
Insuffisance rénale aiguë	3,3 %	6,0 %
<b>Troubles cardiaques</b>	<b>11,7 %</b>	<b>15,5 %</b>
<b>Troubles du système reproductif et des seins</b>	<b>5,0 %</b>	<b>6,9 %</b>
<b>Troubles oculaires</b>	<b>4,2 %</b>	<b>8,6 %</b>

<sup>a</sup> Les populations chez qui on a vérifié l'innocuité sont constituées de l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de CUBICIN<sup>MD</sup> ou de l'agent de contrôle, selon le traitement effectivement reçu au cours de l'étude.

<sup>b</sup> Agent de contrôle : vancomycine (1 g i.v. q12heures), qui était administrée aux patients souffrant d'une allergie soupçonnée ou avérée à la pénicilline ou atteints d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistante à la méthicilline et à la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline, 2 g q4heures i.v.), sélectionnée en fonction du traitement standard en vigueur dans chaque pays, et administrée initialement avec de la gentamicine en synergie.

<sup>c</sup> NOS : non autrement spécifié (*not otherwise specified*)

Note : les valeurs-p par système organique étaient les suivantes : infections  $p = 0,435$ ; gastro-intestinal  $p = 0,194$ ; général et point d'administration  $p = 0,020$ ; respiratoire, thoracique, médiastinal  $p = 0,412$ ; peau et tissus sous-cutanés  $p = 0,488$ ; musculosquelettique et tissus conjonctifs  $p = 0,269$ ; psychiatrique  $p = 0,462$ ; système nerveux  $p = 0,885$ ; examens  $p = 0,560$ ; hématologie et système lymphatique  $p = 0,537$ ; métabolisme et nutrition  $p = 0,059$ ; vasculaire  $p > 0,999$ ; traumatisme, empoisonnement  $p > 0,999$ ; rénal et urinaire  $p = 0,181$ ; troubles cardiaques  $p = 0,449$ ; système reproductif  $p = 0,591$ ; troubles oculaires  $p = 0,189$ .

Au tableau 5, classés par système organique, on trouve 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*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

**Tableau 5. Incidence (%) d'effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités soit par CUBICIN<sup>MD</sup>, soit par l'agent de contrôle lors de l'essai de phase 3 portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte (Population : innocuité)**

Effets indésirables	CUBICIN <sup>MD</sup> 6 mg/kg (n = 120)	Contrôle (n = 116)
<b>Examens</b>		
Élévation du taux sérique de créatine phosphokinase (CPK)	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 du test de fonction hépatique	1,7 %	< 1 %
Élévation du taux de créatinine sérique	0 %	2,6 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Selles molles	3,3 %	1,7 %
Dyspepsie	2,5 %	< 1 %
Diarrhées NOS	1,7 %	9,5 %
Nausées	1,7 %	5,2 %
Vomissements	< 1 %	1,7 %
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Rash NOS	2,5 %	2,6 %
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Insuffisance rénale NOS	1,7 %	6,0 %
Dysfonction rénale NOS	< 1 %	1,7 %
Insuffisance rénale aiguë	0 %	2,6 %
<b>Infections et infestations</b>		
Candidose NOS	1,7 %	0 %
Candidose vaginale	1,7 %	0 %
<b>Troubles généraux et au point d'administration</b>		
Douleurs thoraciques	1,7 %	0 %
Pyrexie	0 %	2,6 %
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>		
Éosinophilie	1,7 %	0 %
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Dysgueusie	0 %	2,6 %
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypotension NOS	0 %	2,6 %
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	0 %	1,7 %
Faiblesse des extrémités	1,7 %	0 %

Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) lors de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'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 pour le groupe sous **CUBICIN<sup>MD</sup>** lors de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte :

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

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

*Troubles de l'ouïe et du labyrinthe* : acouphène

*Troubles oculaires* : vision brouillée

*Troubles gastro-intestinaux* : bouche sèche, inconfort épigastrique, douleur aux gencives, hypoesthésie orale

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

*Examens* : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (SGPT), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (SGOT), augmentation du temps de prothrombine

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

*Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs* : myalgie

*Troubles du système nerveux* : dyskinésie, paresthésie

*Troubles psychiatriques* : hallucinations NOS

*Troubles rénaux et urinaires* : protéinurie, dysfonction rénale NOS

*Troubles cutanés et sous-cutanés* : miliaire, prurit généralisé, érythème vésiculeux

Anomalies hématologiques et de chimie clinique lors de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte

Dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte, un total de 11 patients (9,2 %) ayant reçu **CUBICIN<sup>MD</sup>** ont présenté une élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) liée au traitement atteignant > 500 U/l, y compris 4 patients qui ont connu une élévation de ce taux allant jusqu'à > 10 x LSN. Trois de ces 11 patients ont vu leur taux de CPK revenir à la normale en cours de traitement avec **CUBICIN<sup>MD</sup>**, 6 ont connu un retour à la normale dans le cadre du suivi et un de ces patients a présenté un retour à la normale de cette valeur au moment de la dernière évaluation. Enfin, on ne disposait pas des données du suivi pour un des patients. Parmi les 11 patients dont le taux de CPK a atteint > 500 U/l, 6 avaient des raisons médicales ou chirurgicales expliquant cette élévation du taux. L'élévation du taux de CPK a nécessité l'arrêt du traitement par **CUBICIN<sup>MD</sup>** chez 3 patients. On trouve dans le tableau 6 l'incidence d'élévation du taux de CPK à partir des valeurs initiales pour tous les patients de même que pour les patients ayant présenté un taux de CPK normal tout au long du traitement avec **CUBICIN<sup>MD</sup>** et avec l'agent de contrôle dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

**Tableau 6. Incidence (%) d'élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) entre le début et la fin du traitement par CUBICIN<sup>MD</sup> ou par l'agent de contrôle dans le cadre de l'essai portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte**

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

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

Note : 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 traité à l'aide de l'agent de contrôle qu'au sein du groupe traité par CUBICIN<sup>MD</sup>. L'incidence de diminution de la fonction rénale, définie comme la proportion de patients ayant un taux de clairance de la créatinine < 50 ml/min si le taux de clairance initial était ≥ 50 ml/min, ou encore la proportion de patients ayant une diminution de la clairance ≥ 10 ml/min si la clairance initiale était < 50 ml/min, est illustrée au tableau 7.

**Tableau 7. Incidence de diminution de la fonction rénale selon le taux de clairance de la créatinine**

Intervalle d'étude	CUBICIN <sup>MD</sup> 6 mg/kg (n = 120) n/N (%)	Contrôle <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 %)
2 jours avant la fin de l'étude	13/118 (11,0 %)	30/114 (26,3 %)

<sup>a</sup> Contrôle : vancomycine (1 g q12heures i.v.) ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline; 2 g q4heures i.v.), toujours administrée en concomitance avec une faible dose initiale de gentamicine.

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

L'innocuité de CUBICIN<sup>MD</sup> a été évaluée dans un essai clinique sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous au cours duquel 256 enfants (de 1 à 17 ans) ont été traités par CUBICIN<sup>MD</sup> administré par voie intraveineuse et 133 patients ont été traités par des agents de contrôle. Le traitement a été administré à une dose adaptée à l'âge une fois par jour pendant une période de traitement allant jusqu'à 14 jours (période de traitement médiane : 3 jours). Les doses administrées par groupe d'âge étaient les suivantes : 10 mg/kg pour les enfants de 1 à < 2 ans, 9 mg/kg pour les enfants de 2 à 6 ans, 7 mg/kg pour les enfants de 7 à 11 ans et 5 mg/kg pour les

enfants de 12 à 17 ans. Chez les patients traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>**, 51 % étaient des garçons et 49 %, des filles; 46 % étaient de race blanche et 32 % étaient Asiatiques.

Lors de l'étude portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant, 7 des 256 patients (2,7 %) traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** ont dû être retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, contre 7 des 133 patients (5,3 %) du groupe de contrôle.

Effets indésirables les plus fréquents dans le cadre de l'essai clinique portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant

Le tableau 8 présente les effets indésirables les plus fréquents, classés par système organique, observés chez les enfants présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous.

**Tableau 8. Incidence (%) des effets indésirables survenus chez  $\geq 2$  % des enfants dans le groupe traité par **CUBICIN<sup>MD</sup>** et à une fréquence supérieure ou égale à celle du groupe de contrôle lors de l'essai clinique portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant**

Effets indésirables	<b>CUBICIN<sup>MD</sup></b> (N = 256)	Contrôle* (N = 133)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhées	7,0 %	5,3 %
Vomissements	2,7 %	0,8 %
Douleurs abdominales	2,0 %	0 %
<b>Troubles généraux et problèmes au point d'administration</b>		
Pyrexie	3,9 %	3,0 %
<b>Examens</b>		
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (CPK)	5,5 %	5,3 %
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	2,7 %	2,3 %
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Prurit	3,1 %	1,5 %

\* Les agents de contrôle administrés par voie intraveineuse comprenaient la vancomycine, la clindamycine ou une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (nafcilline, oxacilline ou cloxacilline).

Dans l'essai clinique portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant, le profil d'innocuité était comparable à celui observé dans les essais portant sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte.

**Étude portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus* chez l'enfant**

L'innocuité de **CUBICIN<sup>MD</sup>** a été évaluée dans un essai clinique sur la bactériémie à *S. aureus*, au cours duquel lequel 55 enfants ont été traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** administré par voie intraveineuse et 26 patients ont été traités par des agents de contrôle. Le traitement a été administré à une dose adaptée à l'âge une fois par jour pendant une période de traitement allant jusqu'à 42 jours (durée moyenne du traitement par intraveineuse : 12 jours). Les doses par

groupe d'âge étaient les suivantes : 12 mg/kg pour les enfants de 1 à < 6 ans, 9 mg/kg pour les enfants de 7 à 11 ans et 7 mg/kg pour les enfants de 12 à 17 ans. Chez les patients traités par CUBICIN<sup>MD</sup>, 69 % étaient des garçons et 31 %, des filles. Aucun patient âgé de 1 à < 2 ans n'a été inscrit à l'étude.

Lors de l'étude portant sur la bactériémie, 3 des 55 patients (5,5 %) traités par CUBICIN<sup>MD</sup> ont dû être retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, contre 2 des 26 patients (7,7 %) du groupe de contrôle.

### Effets indésirables les plus fréquents dans le cadre de l'essai clinique portant sur la bactériémie chez l'enfant

Le tableau 9 présente les effets indésirables les plus fréquents, classés par système organique, observés chez les enfants présentant une bactériémie.

**Tableau 9. Incidence (%) des effets indésirables survenus chez  $\geq 5$  % des enfants dans le groupe traité par CUBICIN<sup>MD</sup> et à une fréquence supérieure ou égale à celle du groupe de contrôle lors de l'essai clinique portant sur la bactériémie chez l'enfant**

Effets indésirables	CUBICIN <sup>MD</sup> (N = 55)	Contrôle* (N = 26)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	10,9 %	7,7 %
<b>Examens</b>		
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (CPK)	7,3 %	0 %

\* Les agents de contrôle administrés par voie intraveineuse comprenaient la vancomycine, la céfazoline ou une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (nafcilline, oxacilline ou cloxacilline).

### Effets indésirables du médicament après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pour CUBICIN<sup>MD</sup> dans le cadre de la pharmacovigilance appliquée à l'échelle mondiale suivant la mise en marché. Puisque le signalement des effets indésirables s'effectue de manière volontaire pour une population de taille inconnue, il est impossible de procéder à une estimation de la fréquence de ces effets indésirables de même qu'il est impossible d'établir clairement un lien causal.

*Troubles du système immunitaire* : anaphylaxie; réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), prurit, urticaire, souffle court, difficulté à déglutir, érythème tronculaire et éosinophilie pulmonaire.

*Infections et infestations* : diarrhée associée au *Clostridium difficile*.

*Investigations* : baisse du nombre de plaquettes.

*Troubles musculosquelettiques* : augmentation de la myoglobine, rhabdomyolyse (certains des rapports concernaient des patients traités en concomitance à l'aide de CUBICIN<sup>MD</sup> et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase).



*Troubles neurologiques* : un cas de coma suivant une anesthésie/chirurgie; neuropathie périphérique.

*Troubles rénaux et urinaires* : atteinte rénale aiguë; néphropathie; insuffisance rénale.

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : toux, pneumonie à éosinophiles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Pneumonie à éosinophiles**); pneumonie en voie d'organisation.

*Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés* : pustulose exanthématique aiguë généralisée; réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et des éruptions vésiculobulleuses (avec ou sans atteinte de la muqueuse).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu général

On possède peu de données relativement à l'administration concomitante de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine pour injection) et d'autres agents médicaux pouvant entraîner une myopathie (p. ex., les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). Cependant, on a rapporté dans certains cas une augmentation marquée du taux de créatine phosphokinase (CPK) de même que des cas de rhabdomyolyse chez des patients adultes qui prenaient un de ces agents en concomitance avec **CUBICIN<sup>MD</sup>**. On recommande de suspendre temporairement, dans la mesure du possible, la prise de ce type de médicament associé à une myopathie lors de l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, à moins que les bienfaits inhérents à ce traitement d'association l'emportent sur les risques. S'il est impossible d'éviter le traitement d'association, le dosage du taux de CPK doit être effectué à une fréquence supérieure à une fois par semaine et on doit surveiller attentivement l'apparition de tout signe ou symptôme pouvant signaler une myopathie.

La daptomycine étant éliminée principalement par le rein, les taux plasmatiques peuvent donc augmenter en cas d'administration concomitante avec des produits médicaux réduisant la filtration rénale (p. ex., AINS et inhibiteurs de la COX-2). Par ailleurs, à cause d'effets rénaux additifs, il existe un potentiel interactif d'ordre pharmacodynamique en cas de co-administration. C'est pourquoi on recommande de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** et de tout autre produit médical reconnu pour réduire la filtration rénale.

### Interactions médicamenteuses

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'a pas fait l'objet d'études sur les interactions médicamenteuses. Le principe actif de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine) est le même que celui de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir de différences sur le plan des interactions médicamenteuses entre **CUBICIN<sup>MD</sup>** et **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

On trouve au tableau 10 le résumé des études d'interactions médicamenteuses effectuées chez l'adulte pour **CUBICIN<sup>MD</sup>** et les autres agents susceptibles d'être administrés en concomitance ou associés à un chevauchement de la toxicité.

**Tableau 10. Interactions médicamenteuses avérées ou potentielles avec CUBICIN<sup>MD</sup>**

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Aztréonam	EC	Lors d'une étude portant sur 15 sujets adultes sains ayant reçu une dose unique de 6 mg/kg i.v. de CUBICIN <sup>MD</sup> , et une association de 6 mg/kg i.v. de CUBICIN <sup>MD</sup> et de 1 g i.v. d'aztréonam, la C <sub>max</sub> et l'ASC <sub>0-∞</sub> de la daptomycine n'ont pas été altérées de manière significative par l'aztréonam.	Aucun ajustement à la posologie de CUBICIN <sup>MD</sup> / CUBICIN <sup>MD</sup> RF n'est nécessaire lorsque CUBICIN <sup>MD</sup> / CUBICIN <sup>MD</sup> RF est administré en association à l'aztréonam.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	EC	Chez 20 sujets adultes sains à qui on administrait une dose orale stable quotidienne de 40 mg de simvastatine, l'administration de 4 mg/kg q24heures i.v. pendant 14 jours (n = 10) de CUBICIN <sup>MD</sup> n'a pas donné lieu à une plus forte incidence d'effets indésirables comparativement aux 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. Les données relatives à la co-administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de CUBICIN <sup>MD</sup> étant limitées, on recommande de cesser temporairement l'administration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'un traitement avec CUBICIN <sup>MD</sup> / CUBICIN <sup>MD</sup> RF (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique</b> ).
Probénécide	EC	L'administration concomitante de probénécide par voie orale (500 mg quatre fois par jour) et d'une dose unique de 4 mg/kg i.v. de CUBICIN <sup>MD</sup> n'a pas altéré significativement la C <sub>max</sub> et l'ASC <sub>0-∞</sub> de la daptomycine.	Aucun ajustement à la posologie de CUBICIN <sup>MD</sup> / CUBICIN <sup>MD</sup> RF n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le probénécide.



### **Interactions entre le médicament et les aliments**

On n'a pas établi d'interactions entre cet agent et les aliments.

### **Interactions entre le médicament et les herbes médicinales**

On n'a pas établi d'interactions entre cet agent et les herbes médicinales.

### **Interactions entre le médicament et les produits de laboratoire**

On a observé qu'un taux plasmatique cliniquement significatif de daptomycine pouvait donner lieu à une prolongation apparente du temps de prothrombine (TP) de même qu'entraîner une augmentation du rapport international normalisé (RIN) liées à la dose et significatives lors de l'utilisation de certains réactifs de thromboplastine recombinante. Afin de limiter le nombre de résultats erronés dus à une interaction médicamenteuse avec de tels agents, les prélèvements sanguins visant à évaluer le TP/RIN seront effectués aux environs du nadir de la concentration plasmatique de la daptomycine. Le nadir peut toutefois représenter une quantité suffisante de daptomycine et causer une interaction.

Lorsqu'un patient traité par **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** présente des valeurs anormalement élevées de TP/RIN, il est recommandé que les cliniciens :

1. Répètent l'évaluation du TP/RIN en demandant que l'échantillon soit prélevé immédiatement avant la prochaine dose de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (c.-à-d. au nadir de la concentration la plus faible). Si la valeur de TP/RIN prise au nadir demeure significativement plus élevée que prévu, le recours à une autre méthode d'évaluation du TP/RIN doit être envisagé.
2. Évaluent d'autres causes pouvant entraîner des valeurs de TP/RIN anormalement élevées.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

<b>Pour CUBICIN<sup>MD</sup>/CUBICIN<sup>MD</sup> RF :</b>
--

### **Adultes**

**Infections compliquées de la peau et des tissus mous** : **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** à 4 mg/kg doit être administré par injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes ou par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes une fois par 24 heures pendant 7 à 14 jours.

**Infections sanguines (bactériémies) à *Staphylococcus aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *Staphylococcus aureus*** : **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** à 6 mg/kg doit être administré par injection intraveineuse d'une durée de 2 minutes ou par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes une fois par 24 heures. La durée du traitement doit s'appuyer sur le diagnostic de travail du médecin traitant. Lors de l'essai clinique, le traitement durait entre 10 et 42 jours, avec une possibilité de prolongation de 14 jours.

On possède peu de données d'innocuité relativement à l'usage de **CUBICIN<sup>MD</sup>** au-delà de 28 jours.

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès des patients adultes, on a administré la daptomycine par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas d'expérience clinique sur l'administration de la daptomycine par injection d'une durée de 2 minutes. Ce mode d'administration n'a été étudié que chez des sujets en bonne 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 du profil pharmacocinétique et du profil d'innocuité de la daptomycine (voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu général des effets indésirables du médicament** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Aucune étude clinique n'a été menée sur **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

### **Considérations posologiques et considérations relatives à l'administration**

#### **Généralités**

- **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** ne doit pas être administré plus d'une fois par jour. Lors d'essais cliniques de phases 1 et 2 sur **CUBICIN<sup>MD</sup>**, il a semblé qu'une élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) survenait plus fréquemment lorsque **CUBICIN<sup>MD</sup>** était administré plus d'une fois par jour.
- Selon les résultats des études cliniques sur **CUBICIN<sup>MD</sup>**, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de **CUBICIN<sup>MD</sup>** uniquement en fonction de l'âge, du sexe, de la race ou de la présence d'obésité (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états spéciaux**).
- **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** doit être reconstitué avec une aiguille de calibre 21 ou de plus petit diamètre pour éviter de contaminer la solution reconstituée avec des particules de caoutchouc du bouchon.

On trouve la posologie recommandée pour les patients adultes, y compris ceux dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min, au tableau 11.

**Tableau 11. Posologie recommandée de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF pour les patients adultes, y compris ceux dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min**

Clairance de la créatinine	Indication	Posologie	Durée
$\geq 30$ ml/min	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	4 mg/kg une fois par 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 une fois par 24 heures	10 à 42 jours avec une possibilité de prolongation de 14 jours

### Patients atteints d'insuffisance rénale

La daptomycine est principalement éliminée par le rein.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour les patients dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min (voir le tableau 11).

### Patients dont la clairance de la créatinine est $< 30$ ml/min

**Chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 30$  ml/min, on doit envisager l'usage de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF uniquement lorsqu'on considère que les bienfaits cliniques du traitement prévalent sur les risques potentiels et lorsqu'il n'existe pas d'autre possibilité thérapeutique.**

L'innocuité et l'efficacité cliniques de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min).

Le guide d'ajustement de l'intervalle posologique, fourni au tableau 12 ci-dessous, repose sur un modèle pharmacocinétique de données.

On doit surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale de même que le taux de créatine phosphokinase (CPK) chez ces patients.

Si possible, CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF doit être administré les jours de dialyse, suivant la dialyse. L'utilisation de membranes de dialyse à débit élevé lors d'une hémodialyse d'une durée de 4 heures peut accroître le pourcentage d'élimination de la dose par rapport aux membranes à faible débit.

**Tableau 12. Ajustement posologique de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF chez les patients adultes\* atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 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 une fois par 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 une fois par 48 heures	10 à 42 jours avec une possibilité de prolongation de 14 jours

\* Le schéma posologique de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF chez les enfants atteints d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh B). On ne dispose d'aucune donnée relativement aux patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

### Pédiatrie

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

**Tableau 13. Posologie recommandée de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF chez les enfants (de 1 à 17 ans) présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous, en fonction de l'âge**

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

\* La posologie recommandée s'applique aux enfants (de 1 à 17 ans) dont la fonction rénale est normale. L'ajustement posologique chez les enfants atteints d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

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

**Tableau 14. Posologie recommandée de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF chez les enfants (de 1 à 17 ans) présentant une bactériémie à *S. aureus*, en fonction de l'âge**

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

\* La posologie recommandée s'applique aux enfants (de 1 à 17 ans) dont la fonction rénale est normale. L'ajustement posologique chez les enfants atteints d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

### Considérations posologiques et considérations relatives à l'administration

- **Contrairement aux directives chez l'adulte, CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF NE DOIT PAS être administré aux enfants sous forme d'injection sur une période de deux (2) minutes.**
- Chez les enfants, administrer CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF par perfusion intraveineuse sur une période de 30 ou 60 minutes, en fonction de l'âge :
  - Enfants de 7 à 17 ans : Administrer CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. Le volume approprié de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF reconstitué (concentration de 50 mg/ml) doit être dilué davantage dans un sac pour perfusion intraveineuse de 50 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Le débit de perfusion doit être maintenu à 1,67 ml/minute pendant toute la période de 30 minutes.
  - Enfants de 1 à 6 ans : Administrer CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Le volume approprié de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF reconstitué (concentration de 50 mg/ml) doit être dilué davantage dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant 25 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Le débit de perfusion doit être maintenu à 0,42 ml/minute pendant toute la période de 60 minutes.

### Reconstitution

CUBICIN<sup>MD</sup> et CUBICIN<sup>MD</sup> RF sont deux préparations différentes de daptomycine qui ne doivent pas être entreposées ni reconstituées de la même manière. Suivre attentivement les procédures de reconstitution et d'entreposage pour chaque préparation.

CUBICIN<sup>MD</sup> doit être reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP (voir Reconstitution).

CUBICIN<sup>MD</sup> RF doit être reconstitué **UNIQUEMENT** avec de l'eau stérile ou bactériostatique pour préparations injectables (voir Reconstitution).



### Pour CUBICIN<sup>MD</sup> :

CUBICIN<sup>MD</sup> est offert dans des flacons à dose unique contenant 500 mg de daptomycine, sous forme de poudre lyophilisée stérile. Le contenu du flacon de 500 mg de CUBICIN<sup>MD</sup> doit être reconstitué à l'aide de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à 50 mg/ml. Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique pour reconstituer ce produit puisqu'il ne contient pas d'agent de conservation ni d'agent bactériostatique.

#### Modalités

1. Avant de procéder à la reconstitution, retirer les flacons de CUBICIN<sup>MD</sup> du réfrigérateur et les laisser reposer à la température ambiante pendant quelques minutes. Il n'est pas nécessaire d'amener les flacons de CUBICIN<sup>MD</sup> à la température ambiante avant de procéder à la reconstitution.
2. Retirer le capuchon de polypropylène amovible du flacon de CUBICIN<sup>MD</sup> pour accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Frapper doucement le flacon deux fois sur le rebord du comptoir afin de replacer/décompacter le pain de poudre lyophilisée.
3. À l'aide d'une seringue, injecter doucement la solution à travers le centre du bouchon de caoutchouc dans le flacon de CUBICIN<sup>MD</sup>, en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon afin d'éviter la formation excessive de mousse. Faire ensuite tourner doucement le flacon afin de s'assurer que la totalité du produit est mouillée.
4. Laisser reposer le produit pendant environ 10 minutes à la température ambiante.
5. Faire tourner doucement le flacon de CUBICIN<sup>MD</sup> jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée limpide. Ce processus nécessite habituellement entre 5 et 15 minutes.
6. ÉVITER D'AGITER VIGOUREUSEMENT LE FLACON AFIN DE PRÉVENIR LA FORMATION EXCESSIVE DE MOUSSE AU COURS DU 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 CUBICIN<sup>MD</sup> fraîchement reconstituée est de couleur jaune pâle à brun clair.

#### Pour injection i.v. d'une durée de 2 minutes :

Reconstituer CUBICIN<sup>MD</sup> avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à une concentration de 50 mg/ml, en suivant les recommandations précédentes.

#### Pour perfusion i.v. d'une durée de 30 minutes :

Reconstituer CUBICIN<sup>MD</sup> avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à une concentration de 50 mg/ml, en suivant les recommandations précédentes. Diluer davantage la solution à l'aide de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, en utilisant une technique aseptique, jusqu'à une concentration finale entre 2,5 et 20 mg/ml (généralement 10 mg/ml).

Format du flacon	Concentration nominale de la solution reconstituée	Volume approximatif de solution reconstituée disponible	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

Puisque **CUBICIN<sup>MD</sup>** 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 il doit être utilisé dans les plus brefs délais. Si le flacon ou le sac de perfusion de **CUBICIN<sup>MD</sup>** 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 suivantes étant donné la possibilité de contamination microbienne lors de la reconstitution (voir aussi **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**).

**CUBICIN<sup>MD</sup>** 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>** 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>**.

Les flacons de **CUBICIN<sup>MD</sup>** sont seulement pour usage unique.

<b>Pour CUBICIN<sup>MD</sup> RF :</b>
---------------------------------------

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** doit être reconstitué dans le flacon uniquement avec de l'eau stérile ou de l'eau bactériostatique pour préparations injectables.

**NE PAS** utiliser de diluants salins pour reconstituer le produit dans le flacon, sous peine d'obtenir une solution hyperosmotique susceptible d'entraîner des réactions au point de perfusion si le produit reconstitué est administré par voie intraveineuse sur une période de 2 minutes.

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** est offert dans des flacons à dose unique contenant 500 mg de daptomycine sous forme de poudre lyophilisée stérile. Le contenu d'un flacon de 500 mg de **CUBICIN<sup>®</sup> RF** doit être reconstitué avec 10 ml d'eau stérile ou bactériostatique pour préparations injectables afin d'obtenir une solution à 50 mg/ml. Il est nécessaire d'utiliser une technique aseptique pour reconstituer ce produit puisqu'il ne contient pas d'agent de conservation ni d'agent bactériostatique.

### Modalités

1. Retirer le capuchon de polypropylène amovible du flacon de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** pour accéder à la partie centrale du bouchon en caoutchouc.

2. Nettoyer le dessus du bouchon de caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool ou une autre solution antiseptique et le laisser sécher. Après avoir nettoyé le bouchon de caoutchouc, ne pas le toucher ni le mettre en contact avec une autre surface.
3. Injecter 10 ml d'eau stérile ou bactériostatique pour préparations injectables à travers le centre du bouchon de caoutchouc dans le flacon de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. Utiliser une aiguille biseautée de calibre 21 ou de plus petit diamètre, en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon.
4. Faire tourner le flacon pendant quelques minutes pour en dissoudre le contenu, jusqu'à ce que la solution soit complètement reconstituée.
5. Prélever lentement la solution reconstituée contenant la daptomycine (50 mg/ml) du flacon à l'aide d'une aiguille biseautée stérile de calibre 21 ou de plus petit diamètre.

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 **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** fraîchement reconstituée est de couleur jaune pâle à brun clair.

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 **CUBICIN** 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 **CUBICIN**.

Les flacons de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** sont à usage unique seulement.

**Pour injection i.v. d'une durée de 2 minutes :**

Reconstituer **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** avec 10 ml d'eau stérile ou bactériostatique pour préparations injectables jusqu'à une concentration de 50 mg/ml, en suivant les recommandations précédentes.

**Pour perfusion i.v. d'une durée de 30 minutes :**

Reconstituer **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** avec 10 ml d'eau stérile ou bactériostatique pour préparations injectables jusqu'à une concentration de 50 mg/ml, en suivant les recommandations précédentes. Diluer davantage la solution dans un sac de perfusion intraveineuse de 50 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à une concentration finale entre 1 et 14 mg/ml (généralement 10 mg/ml). Reportez-vous au tableau 15 pour connaître les conditions d'entreposage après la reconstitution.

**Exemples de concentrations de CUBICIN<sup>MD</sup> RF pour la dose à administrer**

Format du flacon	Concentration nominale de la solution reconstituée	Volume de solution reconstituée à transférer pour la perfusion	Volume du sac de perfusion i.v.*	Volume du sac pour perfusion i.v. après l'ajout de la solution reconstituée	Concentration nominale de la solution pour perfusion	Dose à administrer
500 mg	50 mg/ml	20 ml (2 flacons)	50 ml	70 ml	14 mg/ml	1 000 mg
500 mg	50 mg/ml	10 ml	50 ml	60 ml	8 mg/ml	500 mg
500 mg	50 mg/ml	3 ml	50 ml	53 ml	3 mg/ml	150 mg

\* Volume habituel d'un sac pour perfusion intraveineuse

† La dose de daptomycine est calculée en mg/kg

Puisque **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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. Le tableau 15 ci-dessous décrit les conditions d'entreposage en cours d'utilisation de la solution de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** reconstituée dans un diluant acceptable pour administration par voie intraveineuse. Il ne faut pas dépasser la durée de conservation indiquée pour les solutions reconstituées et diluées de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. On doit jeter toute portion inutilisée de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

**Tableau 15. Conditions d'entreposage en cours d'utilisation de la solution de CUBICIN<sup>MD</sup> RF reconstituée dans un diluant acceptable pour administration par voie intraveineuse**

Contenant	Diluant	Durée de conservation en cours d'utilisation	
		Température ambiante (entre 20 et 25 °C)	Réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)
Flacon en verre	Eau stérile pour préparations injectables	1 jour	3 jours
	Eau bactériostatique pour préparations injectables	2 jours <sup>1</sup>	3 jours
Seringue en polypropylène stérile	Eau stérile pour préparations injectables	1 jour	3 jours
	Eau bactériostatique pour préparations injectables	2 jours <sup>1</sup>	5 jours <sup>2</sup>
Sac de perfusion intraveineuse en polychlorure de vinyle	Reconstitution : Eau stérile pour préparations injectables pour dilution immédiate dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %	19 heures	3 jours
	Reconstitution : Eau bactériostatique pour préparations injectables pour dilution immédiate dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %	2 jours <sup>1</sup>	5 jours <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Il est recommandé d'utiliser la solution en l'espace d'un jour en raison du risque de contamination microbienne pendant la reconstitution.

<sup>2</sup> Il est recommandé d'utiliser la solution en l'espace de trois jours en raison du risque de contamination microbienne pendant la reconstitution.

<sup>3</sup> Les périodes ne sont pas cumulatives : la solution reconstituée peut être entreposée pendant la période indiquée dans le flacon **ou** pendant la période indiquée dans la seringue **ou** pendant la période indiquée dans le sac pour perfusion intraveineuse.

### **Solutions intraveineuses compatibles**

**Pour CUBICIN<sup>MD</sup> :**

**CUBICIN<sup>MD</sup>** est compatible avec la solution de chlorure de sodium à 0,9 % ainsi qu'avec le soluté lactate de Ringer. Lorsqu'ils sont administrés à température ambiante dans une solution de

chlorure de sodium à 0,9 % par la même ligne IV et en provenance de sacs de perfusion différents, les éléments suivants peuvent être administrés en association à **CUBICIN<sup>MD</sup>** : aztréonam, ceftazidime, ceftriaxone, dopamine, fluconazole, gentamicine, héparine, levofloxacine et lidocaïne.

**CUBICIN<sup>MD</sup>** n'est **PAS** compatible avec les solutés à base de glucose (dextrose). Excepté les neuf médicaments énumérés ci-dessus, on ne doit pas ajouter d'additifs ou d'autres médicaments avec **CUBICIN<sup>MD</sup>** par la même ligne de perfusion intraveineuse puisqu'on ne possède que très peu de données concernant la compatibilité. Si on utilise la même tubulure intraveineuse pour l'administration séquentielle de plusieurs agents, on doit rincer la tubulure à l'aide d'un soluté compatible avant et après l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Aucun produit autre que le diluant approuvé ne doit être ajouté au flacon ou au sac de perfusion de **CUBICIN<sup>MD</sup>**.

#### Pour **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** :

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** est chimiquement et physiquement compatible avec l'eau stérile pour préparations injectables, l'eau bactériostatique pour préparations injectables et la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution** ci-dessus pour obtenir des renseignements sur les solutions dont l'utilisation est recommandée pour la reconstitution ou la dilution de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'est **PAS** compatible avec les solutés à base de glucose (dextrose).

Puisqu'on ne possède que très peu de données concernant la compatibilité de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** avec les autres substances administrées par voie intraveineuse, on ne doit pas ajouter d'additifs ou d'autres médicaments aux flacons à dose unique ou aux sacs de perfusion de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, ni les administrer simultanément par la même ligne de perfusion intraveineuse. Si on utilise la même tubulure intraveineuse pour l'administration séquentielle de différents agents, on doit rincer la tubulure à l'aide d'un soluté compatible avant et après l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. Aucun produit autre que le diluant approuvé ne doit être ajouté au flacon ou au sac de perfusion de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

Comme c'est le cas pour tous les agents administrés par voie parentérale, les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant d'être administrés pour s'assurer de leur limpidité ainsi que de l'absence de particules, de précipité, de décoloration de même que de fuite avant d'être utilisés, à condition toutefois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions troubles, contenant des particules/précipités, décolorées ou présentant une fuite ne doivent pas être utilisées. On doit jeter toute portion inutilisée de la solution.

## SURDOSAGE

Si un surdosage est soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des mesures de soutien sont à prendre en cas de surdosage, notamment en ce qui a trait au maintien de la filtration glomérulaire. La daptomycine est lentement éliminée de l'organisme par

l'intermédiaire de l'hémodialyse (environ 15 % après 4 heures) ou de la dialyse péritonéale (environ 11 % après 48 heures). L'utilisation d'une membrane de dialyse à débit élevé pendant une hémodialyse de 4 heures peut permettre de récupérer un plus fort pourcentage de la dose, comme l'indiquent les diminutions supérieures des concentrations pré et post-dose enregistrées (41 %) par rapport à une membrane 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 **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Vingt-quatre heures plus tard, on observait chez lui des mouvements orofaciaux, le claquement des lèvres et des haussements d'épaule qui ont donné lieu à un diagnostic de dyskinésie. On a cessé l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** et on a traité le patient à l'aide de benztropine et de lorazépam. Les symptômes sont disparus et on a pu reprendre le traitement sans d'autres incidents.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanismes 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 du 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 µg/ml) (voir **MICROBIOLOGIE**).

### **Résistance**

On a rapporté des cas de résistance de staphylocoques à la daptomycine au cours des essais cliniques et suivant la mise en marché.

### **Pharmacocinétique**

Le tableau 16 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens de la daptomycine à l'état d'équilibre suivant l'administration i.v. de **CUBICIN<sup>MD</sup>** sur une période de 30 minutes à raison de 4 à 12 mg/kg q24heures chez de jeunes adultes en bonne santé.

**Tableau 16. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la daptomycine à l'état d'équilibre chez les 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> (µg* <i>h</i> /ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>ee</sub> (l/kg)	CL <sub>T</sub> (ml/h/kg)	<sup>c</sup> C <sub>max</sub> (µg/ml)	<sup>c</sup> C <sub>min</sub> (µg/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)

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

<sup>b</sup> Les doses de CUBICIN<sup>MD</sup> au-delà de 6 mg/kg n'ont pas été approuvées.

<sup>c</sup> Ces valeurs ont trait à l'ensemble du médicament présent dans le plasma (libre + lié aux protéines).

**Absorption :** La pharmacocinétique de la daptomycine est habituellement globalement linéaire et indépendante du temps à des doses variant de 4 à 12 mg/kg q24heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes à la troisième dose quotidienne. Les concentrations d'équilibre moyennes (écart-type) atteintes suivant l'administration de 4, 6, 8, 10 et 12 mg/kg q24heures étaient respectivement de 5,9 (1,6), 6,7 (1,6), 10,3 (5,5), 12,9 (2,9) et 13,7 (5,2) µg/ml. L'ASC et la C<sub>min</sub> (concentration plasmatique minimale) lors de l'administration unique quotidienne de 6, 8, 10 et 12 mg/kg de daptomycine étaient proportionnelles à la dose; toutefois, la C<sub>max</sub> moyenne (concentration plasmatique maximale) était légèrement moindre que proportionnelle à la dose. La clairance totale demeurait la même pour toutes les doses, soit de 4 à 12 mg/kg q24heures.

Les paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine administrée au moyen d'une injection intraveineuse de 2 minutes se sont également révélés proportionnels à la dose dans l'intervalle posologique approuvé allant de 4 à 6 mg/kg. Une exposition comparable (ASC et C<sub>max</sub>) a été observée chez des sujets adultes en bonne santé après l'administration de daptomycine au moyen d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes ou d'une injection intraveineuse de 2 minutes.

Après l'administration intraveineuse de CUBICIN<sup>MD</sup> à des doses de 4 et 6 mg/kg pendant une durée de 2 minutes à des volontaires adultes en bonne santé, les valeurs moyennes (É.-T.) de l'ASC<sub>0-t</sub> à l'état d'équilibre de la daptomycine étaient respectivement de 475 (71) et de 701 (82) µg\**h*/ml. Les valeurs moyennes (É.-T.) de la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre étaient respectivement de 63 (11) et de 92 (18) µg/mL.

**Distribution :** La daptomycine se lie aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique, de 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<sub>d</sub>) de la daptomycine à l'état d'équilibre chez des adultes

sains était faible, soit environ 0,1 l/kg pour des doses variant entre 4 et 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 µg/ml ( $t_{1/2}$  moyenne = 17,3 heures).

Lors des essais cliniques, le taux de liaison moyen aux protéines sériques des sujets adultes dont la clairance de la créatinine ( $CL_{CR}$ ) était  $\geq 30$  ml/min était comparable à celui observé chez les sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale. On a toutefois observé une tendance à la baisse de ce mécanisme chez les sujets dont la  $CL_{CR}$  était  $< 30$  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 aux protéines de la daptomycine chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) était semblable à celui observé chez les sujets adultes sains.

**Métabolisme :** Dans le cadre d'études *in vitro* à l'aide d'hépatocytes humains, on a constaté que la daptomycine n'inhibait ni n'induisait l'activité chez les isoformes du cytochrome P450 (CYP) suivants : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Toujours au cours d'essais *in vitro*, la daptomycine n'était pas métabolisée de manière décelable par les microsomes hépatiques humains. Il est donc peu probable que la daptomycine inhibera ou induira le métabolisme des médicaments pris en charge par le système CYP.

Au jour 1 d'une étude distincte, aucun métabolite n'a été décelé dans le plasma suivant l'administration de 6 mg/kg de daptomycine à des sujets adultes sains. On a trouvé des métabolites inactifs dans l'urine, ce qui a été confirmé par l'écart entre le radiomarquage total et les concentrations microbiologiquement actives. On a aussi trouvé des quantités minimales de trois métabolites oxydatifs de même qu'un composé inconnu dans l'urine. L'emplacement exact du métabolisme demeure inconnu.

**Excrétion :** La daptomycine est principalement excrétée par le rein. Lors d'une étude de bilan de masse portant sur cinq sujets adultes sains à l'aide de daptomycine radiomarquée, on estime qu'environ 78 % de la dose administrée a pu être recouvrée dans l'urine, selon la radioactivité totale (environ 52 % de la dose selon des concentrations microbiologiquement actives), tandis qu'on estime que 5,7 % de la dose a été excrétée dans les fèces (recueillis jusqu'à neuf jours) selon la radioactivité totale.

Puisqu'on ne dispose actuellement que d'une expérience limitée, il faut surveiller étroitement la réponse au traitement, la fonction rénale de même que le taux de créatine phosphokinase (CPK) chez tous les patients présentant un certain degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 80$  ml/min) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. Le principe actif de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine) est le même que celui de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Les paramètres pharmacocinétiques de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** devraient être semblables à ceux de **CUBICIN<sup>MD</sup>**.



## Populations et états spéciaux

**Pédiatrie** : La pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants a été évaluée dans trois études de pharmacocinétique à dose unique. En général, la clairance corporelle totale normalisée en fonction du poids corporel chez les enfants était plus élevée que chez les adultes et augmentait lorsque l'âge diminuait, tandis que la demi-vie d'élimination avait tendance à diminuer avec l'âge. La clairance corporelle totale normalisée en fonction du poids corporel et la demi-vie d'élimination de la daptomycine chez les enfants de 2 à 6 ans étaient similaires à différentes doses.

Une étude a été effectuée pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants (de 1 an à 17 ans inclusivement) présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous causée par un agent pathogène Gram positif. Les patients ont été répartis en quatre groupes d'âge et des doses de **CUBICIN<sup>MD</sup>** de 5 à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse une fois par jour. Suivant l'administration de doses multiples, l'exposition à la daptomycine ( $ASC_{ee}$  et  $C_{max,ee}$ ) était comparable dans les différents groupes d'âge après un ajustement de la dose en fonction du poids corporel et de l'âge (tableau 17).

**Tableau 17. Paramètres pharmacocinétiques de population moyens (É.-T.) de la daptomycine chez les enfants présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous**

Âge	Paramètres pharmacocinétiques						
	Dose (mg/kg)	Durée de la perfusion (min)	$ASC_{ee}$ ( $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$V_{ee}$ (ml)	$CL_T$ (ml/h/kg)	$C_{max,ee}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
De 12 à 17 ans (N = 6)	5	30	434 (67,9)	7,1 (0,9)	8 200 (3 250)	11,8 (2,15)	76,4 (6,75)
De 7 à 11 ans (N = 2)	7	30	543*	6,8*	4 470*	13,2*	92,4*
De 2 à 6 ans (N = 7)	9	60	452 (93,1)	4,6 (0,8)	2 750 (832)	20,8 (4,29)	90,3 (14,0)
De 1 à < 2 ans (N = 27)	10	60	462 (138)	4,8 (0,6)	1 670 (446)	23,1 (5,43)	81,6 (20,7)

$ASC_{ee}$  : aire sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination terminale;  $V_{ee}$  : volume de distribution à l'état d'équilibre;  $CL_T$  : clairance plasmatique;  $C_{max,ee}$  : concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre (ensemble du médicament).

\* Moyenne calculée à partir de N = 2.

Une étude a été menée pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la daptomycine chez les enfants atteints de bactériémie à *S. aureus*. Les patients ont été répartis en trois groupes d'âge et des doses de 7 à 12 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse une fois par jour. Suivant l'administration de doses multiples, l'exposition à la daptomycine ( $ASC_{ee}$  et  $C_{max,ee}$ ) était comparable entre les différents groupes d'âge après un ajustement de la dose en fonction du poids corporel et de l'âge (tableau 18).

**Tableau 18. Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.) de la daptomycine chez les enfants atteints de bactériémie**

Âge	Paramètres pharmacocinétiques						
	Dose (mg/kg)	Durée de la perfusion (min)	ASC <sub>ee</sub> (µg*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>ee</sub> (ml)	CL <sub>T</sub> (ml/h/kg)	C <sub>max,ee</sub> (µg/ml)
De 12 à 17 ans (N = 13)	7	30	656 (334)	7,5 (2,3)	6 420 (1 980)	12,4 (3,9)	104 (35,5)
De 7 à 11 ans (N = 19)	9	30	579 (116)	6,0 (0,8)	4 510 (1 470)	15,9 (2,8)	104 (14,5)
De 2 à 6 ans (N = 19)	12	60	620 (109)	5,1 (0,6)	2 200 (570)	19,9 (3,4)	106 (12,8)

ASC<sub>ee</sub> : aire sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre; t<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination terminale; V<sub>ee</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre; CL<sub>T</sub> : clairance plasmatique; C<sub>max,ee</sub> : concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre (ensemble du médicament).

Aucun patient âgé de 1 à < 2 ans n'a été inscrit à l'étude. Une simulation au moyen d'un modèle pharmacocinétique de population a démontré que l'ASC<sub>ee</sub> de la daptomycine chez les enfants de 1 à < 2 ans recevant la daptomycine à 12 mg/kg une fois par jour serait comparable à celle observée chez les patients adultes recevant une dose de 6 mg/kg une fois par jour.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. Le principe actif de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine) est le même que celui de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Les paramètres pharmacocinétiques de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** devraient être semblables à ceux de **CUBICIN<sup>MD</sup>**.

**Gériatrie** : On a évalué la pharmacocinétique de la daptomycine chez 12 personnes âgées en bonne santé (≥ 75 ans) et 11 adultes jeunes (âgés de 18 à 30 ans) et en bonne santé qui servaient de groupe de contrôle. Suivant l'administration d'une dose unique de 4 mg/kg i.v. de **CUBICIN<sup>MD</sup>**, la clairance totale moyenne de la daptomycine était réduite d'environ 35 %, tandis que l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne était accrue d'environ 58 % chez les patients âgés par rapport aux patients jeunes en santé. La C<sub>max</sub> était la même pour les deux groupes. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en fonction de l'âge seulement chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale.

**Sexe** : Aucune différence cliniquement significative entre les sexes n'a été observée quant à la pharmacocinétique de la daptomycine. Aucun ajustement posologique à la dose de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'est nécessaire en fonction du sexe.

**Insuffisance hépatique** : On a évalué la pharmacocinétique de la daptomycine chez 10 sujets adultes atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child-Pugh B) qui ont été comparés à des volontaires adultes sains (n = 9) présentant les mêmes caractéristiques de sexe, d'âge et de poids. La pharmacocinétique de la daptomycine n'était pas altérée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire lors de l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'a pas été établie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

**Insuffisance rénale et infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte** : On a établi les paramètres pharmacocinétiques propres à une population de patients adultes

atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que de sujets adultes sains présentant une fonction rénale variable (n = 282). Suivant l'administration de 4 mg/kg i.v. de CUBICIN<sup>MD</sup>, la clairance plasmatique (CL<sub>T</sub>) était réduite et l'exposition systémique (ASC<sub>0-∞</sub>) était accrue à mesure que la fonction rénale diminuait (voir le tableau 19). L'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne ne différait pas de manière marquée chez les sujets et les patients présentant une clairance de la créatinine (CL<sub>CR</sub>) se situant entre 30 et 80 ml/min par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale (CL<sub>CR</sub> > 80 ml/min). Chez les patients et les sujets avec une CL<sub>CR</sub> < 30 ml/min, l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne était environ deux fois supérieure à celle observée chez les personnes ayant une fonction rénale normale. Quant aux sujets hémodialysés (administration suivant la dialyse)/sous dialyse péritonéale continue ambulatoire, l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne était environ trois fois supérieure à celle observée chez les personnes ayant une fonction rénale normale. La C<sub>max</sub> moyenne variait entre 59,6 et 69,6 µg/ml chez les sujets ayant une CL<sub>CR</sub> ≥ 30 ml/min, tandis qu'elle oscillait entre 41,1 et 57,7 µg/ml chez ceux présentant une CL<sub>CR</sub> < 30 ml/min. Chez les sujets sains hémodialysés, on a recouvré respectivement 15 % et 11 % de la dose administrée suivant une hémodialyse de 4 heures et une dialyse péritonéale continue ambulatoire de 48 heures. On doit vérifier plus fréquemment la fonction rénale et le taux de créatine phosphokinase (CPK) chez les patients atteints d'insuffisance rénale. CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF doit être administré les jours d'hémodialyse, immédiatement suivant l'hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Tableau 19. Paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine pour la population suivant une perfusion intraveineuse unique d'une durée de 30 minutes de 4 mg/kg de CUBICIN<sup>MD</sup> à des patients adultes souffrant d'infections compliquées de la peau et des tissus mous et à des volontaires sains présentant des degrés variables de fonction rénale**

Fonction rénale	N	Paramètres pharmacocinétiques Moyenne (écart-type)			
		ASC <sub>0-∞</sub> (µg*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>ee</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> 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> 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 selon le poids corporel réel; V<sub>ee</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*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte :** On a procédé à une deuxième étude de population afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez les patients adultes atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (tableau 20). Les patients (n = 108), classés en fonction de leur degré de fonction rénale, ont reçu une dose de 6 mg/kg q24heures de CUBICIN<sup>MD</sup>. La

clairance plasmatique ( $CL_T$ ) réduisait à mesure de la diminution de la fonction rénale, tandis que l'ASC et la  $C_{min}$  augmentaient à mesure de la diminution de la fonction rénale. L'ASC moyenne était 1,6 fois plus importante, tandis que la  $C_{min}$  était 2,8 fois plus importante chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée que chez ceux ayant une  $CL_{CR} > 80$  ml/min. Chez deux patients ayant une  $CL_{CR} < 30$  ml/min, les paramètres pharmacocinétiques étaient semblables à ceux observés chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée. Les valeurs de  $C_{max}$  moyennes oscillaient entre 80 et 114  $\mu\text{g/ml}$  chez les patients présentant une dysfonction rénale légère à modérée, ce qui était semblable aux valeurs observées chez les patients normaux. Chez les patients atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ee}$ ) moyen, dans son ensemble, était de 0,16 l/kg, ce qui signifie qu'il était plus important que chez les sujets non infectés (0,1 l/kg), mais à peu près semblable à celui des patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous. Chez les sujets adultes sains hémodialysés, on a recouvré respectivement 15 % et 11 % de la dose administrée suivant une hémodialyse de 4 heures ( $n = 6$ ) et une dialyse péritonéale continue ambulatoire de 48 heures [DPCA ( $n = 5$ )]. On doit vérifier plus fréquemment la fonction rénale et le taux de créatine phosphokinase (CPK) chez les patients atteints d'insuffisance rénale. **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** doit être administré les jours d'hémodialyse, immédiatement suivant l'hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Tableau 20. Paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine à l'état d'équilibre chez des adultes atteints de bactériémie à *Staphylococcus aureus*/d'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* et présentant des degrés divers d'insuffisance rénale à qui on avait administré 6 mg/kg de CUBICIN<sup>MD</sup>**

Fonction rénale	n	Paramètres pharmacocinétiques Moyenne (écart-type) <sup>1</sup>					
		ASC <sub>0-24</sub> [ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ]	$t_{1/2}$ [h]	$V_{ee}$ [l/kg]	$CL_T$ [ml/h/kg]	$C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$C_{min}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]
Normale $CL_{CR} > 80$ 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 $CL_{CR}$ 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 $CL_{CR}$ 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 $CL_{CR} < 30$ ml/min	2	1050, 892	25,8, 16,0	0,20, 0,15	5,7, 6,7	97, 83	25,4, 21,4

<sup>1</sup> Il s'agit des valeurs moyennes (É.-T.), à l'exception de l'insuffisance rénale sévère où  $n = 2$ .

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

On a obtenu une réduction de 41 % de la concentration plasmatique de daptomycine avec les membranes de dialyse à débit élevé par rapport à une réduction de 5 à 7 % avec les membranes de dialyse à faible débit.

**Obésité :** La pharmacocinétique de la daptomycine a été établie chez 6 sujets adultes modérément obèses [indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 39,9  $\text{kg/m}^2$ ] et 6 sujets adultes très obèses ( $\text{IMC} \geq 40$   $\text{kg/m}^2$ ) qui ont été comparés à des sujets de contrôle présentant les mêmes

caractéristiques d'âge, de sexe et de fonction rénale. Suivant l'administration d'une dose unique de 4 mg/kg i.v. de **CUBICIN<sup>MD</sup>** en fonction du poids corporel total, la clairance plasmatique de la daptomycine, normalisée selon le poids corporel total, était environ 15 % inférieure chez les sujets adultes modérément obèses et 23 % inférieure chez les sujets adultes très obèses par rapport aux sujets de contrôle non obèses. Toujours par rapport aux sujets de contrôle non obèses, on a relevé une augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> de la daptomycine de l'ordre d'environ 30 % chez les sujets adultes modérément obèses et de 31 % chez les sujets 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 connu l'exposition totale la plus élevée à **CUBICIN<sup>MD</sup>** (exposition totale à 20 900 mg de daptomycine sur 21 jours). Aucun ajustement à la posologie de **CUBICIN<sup>MD</sup>** / **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** n'est nécessaire chez les patients obèses uniquement en fonction du poids.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

### Pour **CUBICIN<sup>MD</sup>** :

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

La solution reconstituée dans le flacon et la solution pour perfusion demeurent chimiquement et physiquement stables pendant 12 heures à une température de 25 °C et jusqu'à 10 jours lorsqu'elles sont réfrigérées (entre 2 et 8 °C) dans des conditions normales d'éclairage. Toutefois, puisque **CUBICIN<sup>MD</sup>** (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 il 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 suivantes étant donné la possibilité de contamination microbienne lors de la reconstitution. Éviter toute chaleur excessive.

Le temps total d'entreposage de la solution (dans le flacon 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.

### Pour **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** :

Entreposer les flacons contenant la poudre lyophilisée à une température de 15 à 30 °C.

Pour connaître la durée de conservation en cours d'utilisation des solutions reconstituées et diluées de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF**, voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution** ci-dessus.

## DIRECTIVES DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

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

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Pour CUBICIN<sup>MD</sup> :

**CUBICIN<sup>MD</sup>** (daptomycine pour injection) est offert sous forme de pain lyophilisé dont la couleur varie du jaune pâle au brun clair contenu dans un flacon à usage unique (500 mg/flacon de 10 ml). Offert en paquets de 10 flacons. **CUBICIN<sup>MD</sup>** peut également contenir une teneur négligeable en hydroxyde de sodium, qui est utilisé pour ajuster le pH.

### Pour CUBICIN<sup>MD</sup> RF :

**CUBICIN<sup>MD</sup> RF** (daptomycine pour injection) est offert sous forme de poudre lyophilisée dont la couleur varie du jaune pâle au brun clair contenue dans un flacon à dose unique (500 mg/flacon de 10 ml). Offert en paquets de 10 flacons. **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** peut également contenir de l'hydroxyde de sodium, ainsi qu'environ 713 mg de saccharose. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 6,8.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

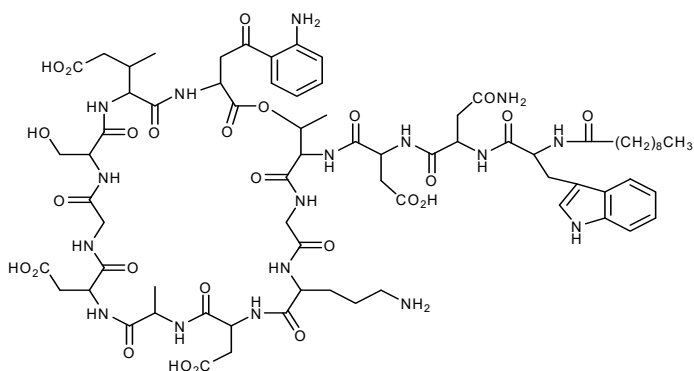
Dénomination commune : daptomycine

Dénomination 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

Formule structurelle :



**Tableau 21. 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	> 1 000 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 °

## ESSAIS CLINIQUES

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

#### **Données démographiques et méthodologie de l'essai**

On trouve au tableau 22 les données démographiques ainsi que la méthodologie de base utilisée lors des deux études d'importance sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Les patients 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 importante intervention chirurgicale, de comorbidités, d'une hospitalisation et/ou d'autres facteurs. Parmi les principaux diagnostics posés dans ces cas, on retrouvait des plaies infectées, des abcès majeurs et des ulcères infectés. Ces problèmes étaient considérés graves dans 57 % des cas, selon les critères d'évaluation du SIRS. On a exclu de ces essais les enfants, les femmes enceintes ou qui allaitaient leur enfant ainsi que, notamment, les patients atteints de bactériémie, de pneumonie, d'ostéomyélite, de troubles musculaires primaires ou présentant un taux de CPK > 50 % la limite supérieure de la normale, de brûlures au troisième degré, de choc/d'hypotension et d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 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, c'est-à-dire qu'elles étaient dues à des bactéries Gram positif, Gram négatif et anaérobies. En outre, 30 % de ces patients avaient subi une chirurgie complémentaire. Les analyses microbiologiques ont été limitées aux organismes Gram positif.

Il y a eu répartition aléatoire préalable des patients à la vancomycine ou aux pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques aux fins de constitution du groupe de contrôle, de l'ensemble des analyses et du regroupement des patients dont l'état clinique était semblable. On choisissait la vancomycine dans les cas de SARM connu ou soupçonné ou en cas d'intolérance du patient aux pénicillines. Le choix de la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique se faisait selon la disponibilité du produit et les soins standards en vigueur dans le pays de l'étude. Tous les patients étaient par la suite répartis aléatoirement, selon un rapport 1:1, à la daptomycine ou au groupe de contrôle. Les patients pouvaient passer à un traitement oral après un minimum de quatre jours de traitement intraveineux si leur état clinique s'était amélioré ou si cela était rendu nécessaire pour d'autres raisons pertinentes. Les patients initialement traités par pénicilline pouvaient être permutés à la vancomycine si la culture effectuée après la répartition aléatoire révélait la présence d'un SARM. On pouvait aussi administrer en concomitance de l'aztréonam et du métronidazole afin de contrer respectivement les bactéries Gram négatif et les bactéries anaérobies.

Dans l'ensemble, les branches de la daptomycine et de contrôle étaient comparables. Lors de l'essai 9801, la plupart des patients provenaient des États-Unis alors que dans le cadre de l'essai 9901, la majorité des patients provenaient de l'Afrique du Sud. Par rapport à la deuxième étude, les patients enrôlés dans la première étude étaient en moyenne un peu plus âgés et on y retrouvait aussi plus de blancs, de diabétiques, d'interventions chirurgicales de même qu'une administration plus fréquente de vancomycine.



**Tableau 22. Résumé de la méthodologie et des données démographiques des essais**

Numéro de l'essai (lieu)	Méthodologie	Critère d'efficacité primaire	Comparaison des antibiothérapies (dose et durée)	Nombre de patients traités (ITT)*	Âge moyen en années (intervalle)	Sexe (% M/F)	Race (% blancs/noirs/autres)
DAP-SST-9801  (É.-U. et Afrique du Sud)	Multicentrique, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, en insu de l'investigateur	Résultats cliniques chez les populations de patients MITT* et CE* atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous 7 à 12 jours suivant la fin du traitement	Daptomycine (4 mg/kg/q24heures i.v. x 7 à 14 jours)  <u>comparativement</u>	264	55,2 (18-91)	54,2/45,8	67,0/18,9/14,4
			Contrôle : vancomycine (1 g q12heures i.v. x 7 à 14 jours) ou pénicillines semi-synthétiques** (4 à 12 g/jour i.v. en doses divisées x 7 à 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, en groupes parallèles, en insu de l'investigateur	Résultats cliniques chez les populations de patients MITT* et CE* atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous 7 à 12 jours suivant la fin du traitement	Daptomycine (4 mg/kg/q24heures i.v. x 7 à 14 jours)  <u>comparativement</u>	270	47,9 (18-87)	55,6/44,4	50,4/35,2/14,4
			Contrôle : vancomycine (1 g q12heures i.v. x 7 à 14 jours) ou pénicillines semi-synthétiques** (4 à 12 g/jour i.v. en doses divisées x 7 à 14 jours)	292	48,6 (17-85)	54,8/45,2	50,0/31,2/18,8

\* Parmi les sous-populations analysées, on retrouvait : ITT : population avec intention de traiter (patients atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous ayant reçu au moins une dose); MITT : population avec intention de traiter modifiée (patients ITT atteints d'infections compliquées de la peau et des tissus mous à bactéries Gram positif avérées en début d'étude); CE : population cliniquement évaluable (ensemble des patients ITT chez qui les résultats cliniques pouvaient servir à évaluer l'effet de l'agent à l'étude; qui satisfaisaient aux critères cliniques d'infection à l'étude; qui recevaient le médicament à l'étude approprié, à une dose et pour une durée appropriées en fonction de la répartition aléatoire; qui se soumettaient aux évaluations cliniques requises; et qui n'avaient pas reçu de médicament non à l'étude susceptible de fausser les résultats du traitement); ME : population microbiologiquement évaluable (patients CE présentant une infection à bactérie Gram positif en début d'étude); environ 82 % des patients ITT satisfaisaient aux critères MITT et 81 % des patients ITT satisfaisaient aux critères CE; 84 % des patients CE satisfaisaient aux critères ME d'évaluation microbiologique au moment de la visite de contrôle de guérison.

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

\*\*\* pénicilline anti-staphylococcique : flucloxacilline, cloxacilline ou oxacilline.

## Résultats d'étude

On trouve, aux tableaux 23 et 24, l'ensemble des résultats d'efficacité clinique pour les populations MITT et CE conformément aux paramètres primaires d'efficacité clinique définis par le commanditaire de l'essai au moment de la visite de contrôle de guérison (7 à 12 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie).

**Tableau 23. Résultats d'efficacité clinique (population MITT)**

Réponse clinique	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901		Résultats regroupés	
	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 215) n (%)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 216) n (%)	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 213) n (%)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 255) n (%)	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 428) n (%)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 471) n (%)
Succès 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)

<sup>a</sup> Vancomycine ou pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques.

**Tableau 24. Résultats d'efficacité clinique (population CE)**

Réponse clinique	DAP-SST-9801		DAP-SST-9901		Résultats regroupés	
	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 208) n (%)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 206) n (%)	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 238) n (%)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 250) n (%)	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 446) n (%)	Contrôle <sup>a</sup> (n = 456) n (%)
Succès 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)

<sup>a</sup> Vancomycine ou pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques.

Les résultats d'efficacité clinique, regroupés conformément aux paramètres d'efficacité clinique définis par le commanditaire de l'essai pour la population MITT des essais DAP-SST-9801 et DAP-SST 9901, sont fournis au tableau 25 et sont classés selon le pathogène responsable de l'infection et la répartition aléatoire préalable des patients à une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique ou à la vancomycine. Ces deux regroupements ont été effectués en fonction de la probabilité que les patients souffrent d'un SARM ou d'une intolérance à la pénicilline. Les patients des deux groupes ont ensuite reçu CUBICIN<sup>MD</sup> ou l'agent de contrôle approprié (vancomycine ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique).

**Tableau 25. Taux de succès clinique regroupés selon le pathogène responsable de l'infection et la répartition aléatoire préalable des patients (population MITT)**

Pathogène	Répartition aléatoire préalable aux pénicillines semi-synthétiques		Répartition aléatoire préalable à la vancomycine	
	Médicament reçu		Médicament reçu	
	CUBICIN <sup>MD</sup> n/N(%)	Pénicillines semi-synthétiques n/N (%)	CUBICIN <sup>MD</sup> 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 26 les taux d'efficacité microbiologique regroupés (éradication ou éradication supposée au sein de la population ME) pour les essais DAP-SST-9801 et DAP-SST 9901.

**Tableau 26. Taux de succès microbiologique regroupés (éradication ou éradication supposée) selon le pathogène responsable de l'infection et la répartition aléatoire préalable des patients (population ME)**

Pathogène	Répartition aléatoire préalable aux pénicillines semi-synthétiques		Répartition aléatoire préalable à la vancomycine	
	Médicament reçu		Médicament reçu	
	CUBICIN <sup>MD</sup> n/N (%)	Pénicillines semi-synthétiques n/N (%)	CUBICIN <sup>MD</sup> 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)**

L'essai sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'enfant était une étude unique prospective, multicentrique, à répartition aléatoire et comparative. Au total, 396 enfants âgés de 1 à 17 ans atteints d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous causée par un agent pathogène Gram positif ont été inscrits à l'étude. Les patients que l'on savait atteints de bactériémie, d'ostéomyélite, d'endocardite ou de pneumonie au début de l'étude ont été exclus. Les patients ont été inscrits selon une approche graduelle et répartis en quatre groupes d'âge; le traitement par CUBICIN<sup>MD</sup> a été administré à une dose adaptée à l'âge une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Les différents groupes d'âge et les doses évaluées étaient les suivants : adolescents (de 12 à 17 ans) traités par 5 mg/kg de CUBICIN<sup>MD</sup> (n = 113), enfants (de 7 à 11 ans) traités par 7 mg/kg de CUBICIN<sup>MD</sup> (n = 113), enfants (de 2 à 6 ans) traités par

9 mg/kg de **CUBICIN<sup>MD</sup>** (n = 125) et nourrissons (de 1 à < 2 ans) traités par 10 mg/kg de **CUBICIN<sup>MD</sup>** (n = 45).

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir **CUBICIN<sup>MD</sup>** ou un traitement standard servant d'agent de contrôle, consistant en un traitement par voie intraveineuse par la vancomycine, la clindamycine ou une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (nafcilline, oxacilline ou cloxacilline). Les patients pouvaient passer à un traitement par voie orale en cas d'amélioration clinique démontrée (aucune dose minimale administrée par voie intraveineuse n'était requise).

Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Le résultat clinique était déterminé par la résolution ou l'amélioration des symptômes lors de la visite de fin de traitement, 3 jours après la dernière dose, et lors de la visite de contrôle de la guérison, de 7 à 14 jours après la dernière dose. Les résultats observés par l'investigateur ont été vérifiés à l'insu. Sur les 396 sujets répartis aléatoirement dans l'étude, 389 sujets ont été traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** ou un agent de contrôle et inclus dans la population en intention de traiter. Parmi ceux-ci, 257 sujets ont été répartis dans le groupe **CUBICIN<sup>MD</sup>** et 132 sujets ont été répartis dans le groupe de contrôle. Environ 95 % des sujets sont passés à un traitement oral. Le changement de traitement a eu lieu du jour 1 au jour 14 (moyenne : jour 4). Les taux de succès clinique déterminés lors de la visite de contrôle de la guérison, de 7 à 14 jours après la dernière dose du traitement (par voie intraveineuse ou orale), étaient de 88 % (227 sur 257) dans le groupe **CUBICIN<sup>MD</sup>** et de 86 % (114 sur 132) dans le groupe de contrôle.

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

#### **Données démographiques et méthodologie de l'essai**

On trouve aux tableaux 27 et 28 les données démographiques des patients ainsi que la méthodologie utilisée lors de l'étude sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte.

Cet essai portait sur des patients adultes de 18 ans et plus atteints d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* diagnostiquée à l'aide d'au moins une culture sanguine positive à *Staphylococcus aureus* obtenue au cours des deux journées civiles précédant l'administration de la première dose du médicament à l'étude, sans égard à la source. Parmi les principaux critères d'exclusion de l'étude, on retrouvait la présence d'une valvule cardiaque prothétique, la décompensation cardiaque et/ou les dommages valvulaires, l'état de choc ou l'hypotension, l'insuffisance rénale sévère, un accroissement des taux de SGOT (aspartate aminotransférase) ou de SGPT (alanine aminotransférase), la neutropénie sévère et l'ostéomyélite avérée. Les patients chez qui une ostéomyélite s'était déclarée en cours de traitement ont pu poursuivre leur participation à l'étude. Ont également été exclus de cette étude les patients atteints de méningite, de pneumonie ou d'infections sanguines polymicrobiennes, ou encore les patients munis d'un dispositif intravasculaire qui ne pouvait pas être retiré dans un délai de quatre jours précédant l'administration de l'agent (à l'exception des endoprothèses vasculaires en place depuis > 6 mois ou des stimulateurs cardiaques permanents).

Les caractéristiques démographiques de base de la population avec intention de traiter (ITT) étaient assez semblables dans les deux branches de l'étude. En général, les patients étaient gravement malades. Il s'agissait de patients âgés, de patients atteints du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), de diabète sucré, d'utilisateurs de drogues par injection, de patients présentant des dispositifs extravasculaires, des patients munis de dispositifs intravasculaires, de patients munis de dispositifs percutanés intravasculaires, de patients munis d'un cathéter au moment de la première culture positive, de patients ayant préalablement souffert d'une endocardite, de patients présentant une valvulopathie préexistante, de patients dont les radiographies thoraciques étaient anormales, de patients infectés par le VIH, de patients ayant préalablement souffert d'une endocardite suivie d'une chirurgie et de patients ayant subi une infection et/ou un traumatisme dans les 30 jours précédant la bactériémie à *Staphylococcus aureus*. Quarante-neuf patients (38 %) présentaient une bactériémie due à un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

On faisait appel à la vancomycine lorsque le patient souffrait d'une infection due à un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. On avait également recours à la vancomycine à moins que ou jusqu'à ce que les épreuves de sensibilité prouvent que l'infection était due à un *Staphylococcus aureus* susceptible à la méthicilline; on passait alors à une pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique, à moins que cela n'ait été contre-indiqué pour le patient. Le choix de la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique était effectué en fonction du traitement standard en vigueur dans le pays.



**Tableau 28. Résumé des données démographiques lors de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population ITT)**

Caractéristique	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 120)	Contrôle (n = 115)	Total (n = 235)
Âge moyen (années) (intervalle)	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> moyen (intervalle)	26,90 (17,6, 49,7)	25,67 (17,0, 44,0)	26,47 (17,0, 49,7)
ClCr, ml/min <sup>b</sup> , moyenne (intervalle)	86,44 (28,0, 246,9)	83,61 (17,9, 277,0)	84,56 (17,9, 277,0)
ClCr, n (%) < 50 ml/min <sup>b</sup>	19 (15,8 %)	22 (19,1 %)	41 (17,4 %)

<sup>a</sup> La catégorie ≥ 75 ans constituaient une sous-catégorie de la catégorie ≥ 65 ans.

<sup>b</sup> Calculé par le commanditaire de l'étude selon la formule Cockcroft-Gault.

Au moment de l'enrôlement dans l'essai, les patients étaient classés en fonction de leur susceptibilité d'être atteints d'une endocardite à l'aide des critères modifiés de Duke (possible, avérée ou absence d'endocardite). On procédait ensuite à une échocardiographie, y compris une échocardiographie transoesophagienne (ETO) dans les cinq jours suivant l'enrôlement dans l'étude. L'établissement du diagnostic final et des résultats du traitement au moment de la visite de contrôle de guérison était effectué par un comité décisionnel indépendant externe (CDIE) à l'aide de définitions cliniques spécifiées dans le protocole en vigueur.

Un diagnostic final d'endocardite infectieuse avait été posé pour les 37 patients (100 %) chez qui on avait initialement diagnostiqué une endocardite avérée; parmi les 144 patients chez qui on avait initialement diagnostiqué une endocardite possible, 15 (10 %) ont reçu un diagnostic final d'endocardite infectieuse; et parmi les 54 patients chez lesquels on avait initialement diagnostiqué une absence d'endocardite, 1 patient (2 %) a reçu un diagnostic final d'endocardite infectieuse. Il y avait au total 182 patients atteints de bactériémie, soit 121 patients atteints d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* compliquée et 61 patients atteints 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 patients atteints d'endocardite infectieuse gauche. On trouve, au tableau 29, le résumé des sous-groupes en début d'étude et suivant le diagnostic final (détail ci-dessous) pour la population ITT.

**Bactériémie compliquée** : *Staphylococcus aureus* isolé dans des cultures sanguines obtenues lors d'au moins deux journées civiles distinctes et/ou foyer métastatique d'infection (atteinte des tissus profonds) et classification du patient comme exempt d'endocardite selon les critères modifiés de Duke.

**Bactériémie non compliquée** : *Staphylococcus aureus* isolé dans une (des) culture(s) sanguine(s) obtenue(s) au cours d'une même journée civile, absence de foyer métastatique d'infection, absence d'infection d'une prothèse et classification du patient comme 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 de preuve échocardiographique d'une pathologie prédisposante ou d'atteinte active de la valvule mitrale ou aortique. Les patients qui recevaient un diagnostic final d'EID selon ces critères étaient ensuite classés dans une des deux catégories ci-dessous (compliquée ou non compliquée) :

EID compliquée : patients satisfaisant à **un** des critères suivants : non-utilisateurs de drogues par injection; SARM positif au moment de la culture sanguine; créatinine sérique  $\geq 2,5$  mg/dl; **ou** signe de foyer d'infection extrapulmonaire.

EID non compliquée : patients satisfaisant à **tous** les critères suivants : utilisateurs de drogues par injection; SASM positif au moment de la culture sanguine; créatinine sérique  $< 2,5$  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 de preuves échocardiographiques d'une pathologie prédisposante ou d'atteinte active de la valvule mitrale ou aortique.

**Tableau 29. Résumé des sous-groupes, en début d'étude et suivant le diagnostic final, pour l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population ITT)**

Sous-groupe suivant le diagnostic	CUBICIN <sup>MD</sup> (n = 120)	Contrôle (n = 115)	Total (n = 235)
Sous-groupe suivant le diagnostic initial du comité décisionnel indépendant externe (CDIE) [n (%)]	120	115	235
n	17 (14,2 %)	20 (17,4 %)	37 (15,7 %)
EI avérée	73 (60,8 %)	71 (61,7 %)	144 (61,3 %)
EI possible	30 (25,0 %)	24 (20,9 %)	54 (23,0 %)
Absence d'EI			
Sous-groupe suivant le diagnostic final du CDIE [n (%)]	120	115	235
n	13 (10,8 %)	12 (10,4 %)	25 (10,6 %)
EID compliquée	6 (5,0 %)	4 (3,5 %)	10 (4,3 %)
EID non compliquée	60 (50,0 %)	61 (53,0 %)	121 (51,5 %)
Bactériémie compliquée	32 (26,7 %)	29 (25,2 %)	61 (26,0 %)
Bactériémie non compliquée	9 (7,5 %)	9 (7,8 %)	18 (7,7 %)
EIG			

### Résultats de l'étude

Le taux de succès global au moment du contrôle de guérison pour la population ITT était respectivement de 44,2 % (53/120) pour les patients recevant CUBICIN<sup>MD</sup> et de 41,7 % (48/115) pour les patients traités par l'agent de contrôle [2,4 %, IC de 95 % (-10,2, 15,1)]. Le taux de succès au moment du contrôle de guérison pour la population ayant respecté le protocole s'élevait à 54,4 % (43/79) chez les patients ayant reçu CUBICIN<sup>MD</sup> et à 53,3 % (32/60) chez les patients ayant reçu l'agent de contrôle [1,1 %, IC de 95 % (-15,6, 17,8)].



Les taux de succès pour la population ITT sont illustrés au tableau 30.

**Tableau 30. Taux de succès\* au moment de la visite de contrôle de guérison lors de l'étude d'importance sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population ITT)**

Population	CUBICIN <sup>MD</sup> 6 mg/kg n/N (%)	Contrôle <sup>a</sup> n/N (%)	Écart : CUBICIN <sup>MD</sup> – Contrôle (intervalle de confiance)
Global	53/120 (44,2 %)	48/115 (41,7 %)	2,4 % (-10,2, 15,1) <sup>c</sup>
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>
Endocardite infectieuse droite (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>
Endocardite infectieuse gauche	1/9 (11,1 %)	2/9 (22,2 %)	-11,1 % (-55,9, 33,6) <sup>e</sup>

\* Succès : guérison ou amélioration de l'état évaluée par le comité décisionnel indépendant externe; culture sanguine négative; absence d'administration d'un antibiotique potentiellement efficace autre que ceux à l'étude pouvant avoir modifié les résultats; et administration d'au moins la dose minimale du médicament à l'étude.

<sup>a</sup> Contrôle : vancomycine (1 g i.v. q12heures) ou pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (p. ex., nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline; 2 g i.v. q4heures), chaque fois accompagnée d'une faible dose initiale de gentamicine.

<sup>b</sup> Selon les critères modifiés de Duke.

<sup>c</sup> Intervalle de confiance de 95 %.

<sup>d</sup> Intervalle de confiance de 97,5 % (ajustement relatif à la multiplicité).

<sup>e</sup> Intervalle de confiance de 99 % (ajustement relatif à la multiplicité).

<sup>f</sup> Voir les définitions ci-dessus.

On trouve au tableau 31 le résumé des taux de succès au moment du contrôle de guérison selon la durée du traitement de la population ITT. Chez toutes les populations de patients de la population ITT, le taux de succès du traitement s'est accru à mesure de l'augmentation de la durée du traitement, et ce, tant au sein du groupe recevant CUBICIN<sup>MD</sup> que chez les groupes traités avec un agent de contrôle.

**Tableau 31. Résumé des taux de succès au moment du contrôle de guérison, en fonction de la durée du traitement et du diagnostic final, lors de l'essai sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* (population ITT)**

Groupe	CUBICIN <sup>MD</sup> 6 mg/kg q24heures n/N (%)				Contrôle n/N (%)			
	1 à 14 jours	15 à 28 jours	29 à 42 jours	> 42 jours	1 à 14 jours	15 à 28 jours	29 à 42 jours	> 42 jours
Ensemble de la population ITT	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 %)

Note : parmi les pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques, on retrouvait : nafcilline, oxacilline, cloxacilline et flucloxacilline.

On n'a pas observé, pour l'ensemble de la population ITT, d'écart statistiquement significatif quant au temps d'éradication de la bactériémie à *Staphylococcus aureus* entre CUBICIN<sup>MD</sup> et l'agent de contrôle. Le temps moyen d'éradication était de 4 jours pour les patients atteints d'un SASM et de 8 jours pour les patients atteints d'un SARM.

On a noté l'échec du traitement dû à une infection persistante/récurrente à *Staphylococcus aureus* chez 19 des 120 patients adultes (15,8 %) traités avec CUBICIN<sup>MD</sup> [12 patients atteints d'un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et 7 patients atteints d'un *Staphylococcus aureus* susceptible à la méthicilline (SASM)] et chez 11 des 115 patients (9,6 %) du groupe de contrôle (9 patients atteints d'un SARM traités par vancomycine et 2 patients atteints d'un SASM traités par pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique). De ces échecs de traitement, 6 patients traités avec CUBICIN<sup>MD</sup> et 1 patient traité avec de la vancomycine ont présenté un accroissement du seuil de CIM (réduction de la susceptibilité) 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 n'ayant pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale appropriée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

L'essai sur la bactériémie à *S. aureus* chez l'enfant (de 1 à 17 ans) était une étude prospective multicentrique, à répartition aléatoire et comparative. Les patients que l'on savait atteints d'endocardite ou de pneumonie au début de l'étude ont été exclus. Les patients ont été inscrits selon une approche graduelle et répartis en trois groupes d'âge; le traitement par CUBICIN<sup>MD</sup> a été administré à une dose adaptée à l'âge une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 42 jours. Les différents groupes d'âge et les doses évaluées étaient les suivants : adolescents (de 12 à 17 ans) traités par CUBICIN<sup>MD</sup> à une dose de 7 mg/kg une fois par jour (n = 14), enfants

(de 7 à 11 ans) traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** à une dose de 9 mg/kg une fois par jour (n = 19) et enfants (de 2 à 6 ans) traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** à une dose de 12 mg/kg une fois par jour (n = 22). Aucun patient de 1 an à < 2 ans n'a été inscrit à l'étude.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir **CUBICIN<sup>MD</sup>** ou un traitement standard servant d'agent de contrôle, consistant en un traitement par voie intraveineuse par la vancomycine, une pénicilline semi-synthétique, une céphalosporine de première génération ou la clindamycine. Les patients pouvaient passer à un traitement par voie orale en cas d'amélioration clinique démontrée (aucune dose minimale administrée par voie intraveineuse n'était requise).

Le principal objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité de **CUBICIN<sup>MD</sup>**. Le résultat clinique était déterminé par la résolution ou l'amélioration des symptômes lors de la visite de contrôle de la guérison, de 7 à 14 jours après la dernière dose, selon un examen à l'insu par l'évaluateur du centre.

Sur les 82 sujets répartis aléatoirement dans l'étude, 81 sujets ont été traités par **CUBICIN<sup>MD</sup>** ou un agent de contrôle et inclus dans la population évaluable pour l'innocuité, et 73 présentaient une bactériémie à *S. aureus* avérée au début de l'étude. Parmi ceux-ci, 51 sujets ont été répartis dans le groupe **CUBICIN<sup>MD</sup>** et 22 sujets ont été répartis dans le groupe de contrôle. La durée moyenne du traitement par voie intraveineuse était de 12 jours, avec une fourchette de 1 à 44 jours. Au total, 48 sujets sont passés à un traitement oral; la durée moyenne du traitement oral était de 21 jours. Les taux de succès clinique déterminés lors de la visite de contrôle de la guérison, de 7 à 14 jours après la dernière dose de traitement (par voie intraveineuse ou orale), étaient de 88 % (45 sur 51) dans le groupe **CUBICIN<sup>MD</sup>** et de 77 % (17 sur 22) dans le groupe de contrôle.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### **Animaux adultes**

Chez les animaux, l'administration de daptomycine a été associée à des effets sur les muscles squelettiques, mais a été sans effet sur le muscle cardiaque et sur la musculature lisse. Les effets relatifs aux muscles squelettiques étaient caractérisés par des modifications dégénératives/régénératives ainsi que par une élévation variable du taux de créatine phosphokinase (CPK). Ni fibrose ni de cas de rhabdomyolyse n'ont été observés lors d'études comportant l'administration de doses répétées allant jusqu'aux doses maximales administrées chez le rat (150 mg/kg/jour i.v.) et chez le chien (100 mg/kg/jour i.v.). On n'a pas non plus relevé d'augmentation du degré de myopathie squelettique lorsqu'on prolongeait le traitement d'un mois à une période allant jusqu'à six mois. La sévérité des lésions était liée à la dose. Tous les effets sur les muscles, y compris les modifications microscopiques, étaient entièrement réversibles en l'espace de 30 jours suivant la fin du traitement.

Chez les animaux adultes, les effets sur les nerfs périphériques (caractérisés par une

dégénérescence axonale et fréquemment associés à une importante diminution du réflexe rotulien, du réflexe nauséux ainsi que de la perception de la douleur) ont été observés à des doses supérieures à celles associées à la myopathie squelettique. Chez le chien, on a observé l'installation d'un déficit du réflexe rotulien deux semaines après le début d'un traitement à raison de 40 mg/kg i.v. (9 fois la  $C_{max}$  humaine à une dose de 6 mg/kg i.v. q24heures) et on a constaté un certain degré d'amélioration clinique dans un délai de deux semaines suivant l'arrêt du traitement. Toutefois, après un traitement à raison de 75 mg/kg/jour i.v. pendant un mois, 7 des 8 chiens n'ont pas recouvré une réponse du réflexe rotulien complète 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 i.v. pendant deux semaines, on a observé des modifications histologiques résiduelles minimales six mois après la fin du traitement, mais le rétablissement de la fonction nerveuse périphérique était quant à lui évident.

L'administration i.v. aiguë de daptomycine à des rats mâles a été associée à des effets sur le système nerveux central liés à la dose qui étaient minimales à des doses inférieures à 100 mg/kg, mais qui devenaient significatifs à une dose de 200 mg/kg. Parmi ces effets, on notait 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 induits par l'acide acétique de même qu'un accroissement du temps de sommeil induit par l'hexobarbital. Les études animales ont également permis de démontrer qu'il y a accroissement du taux de pénétration de la daptomycine dans le liquide céphalorachidien lorsqu'il y a inflammation des méninges.

Chez le lapin, il a été établi que la daptomycine pénétrait les méninges à raison de 2 % lorsqu'il n'y avait pas d'inflammation des méninges et à raison de 6 % lorsqu'il y avait inflammation des méninges.

Dans le cadre d'une autre étude portant sur les propriétés pharmacologiques générales de la daptomycine avec des doses allant jusqu'à 150 mg/kg i.v., cette dernière n'a pas altéré le comportement général des rats à une 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 légère posture anormale. À une dose de 150 mg/kg, la daptomycine a entraîné une hypoactivité, une posture et une démarche anormales, des ptôses, une diminution du tonus des membres, un accroissement de la défécation de même qu'une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel. La plupart des effets ont été transitoires et sont disparus au bout de 24 heures suivant l'administration de la dose. L'administration préalable d'une telle dose de daptomycine a également potentialisé, de l'ordre de 4 à 8 fois, les effets de l'anesthésie au thiopental sodique et a inhibé la coordination motrice.

Les études de distribution tissulaire chez le rat ont démontré que la daptomycine était retenue par les reins.

On a également procédé à une étude d'administration répétée de daptomycine et de simvastatine chez le rat CD afin d'évaluer les effets combinés de ces agents sur les muscles squelettiques. On a traité au total quatre groupes de rats mâles (15 rats par groupe) comme suit :  
groupe 1 : véhicule les jours 0 à 27; groupe 2 : 20 mg/kg/jour de daptomycine par voie i.v. les

jours 14 à 27; groupe 3 : 10 mg/kg/jour de simvastatine par voie orale les jours 0 à 27; 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 i.v. les jours 14 à 27. On a prélevé des échantillons sanguins pour une chimie sérique les jours 13 (avant l'instauration du traitement à la daptomycine) et 27. Suivant le traitement d'association de 14 jours à l'aide de 10 mg/kg/jour de simvastatine et de 20 mg/kg/jour de daptomycine, on a noté une légère augmentation, statistiquement significative toutefois, du taux d'aspartate aminotransférase (SGOT). On n'a pas enregistré de modification du taux de créatine phosphokinase (tableau 32). Il faut toutefois mentionner que suivant les 13 premiers jours du traitement à base de simvastatine seule (avant l'administration de la daptomycine), on avait constaté une légère augmentation statistiquement significative des taux moyens sériques d'aspartate aminotransférase et de créatine phosphokinase chez les animaux du groupe 4 par rapport aux animaux du groupe 3 (voir le tableau 32). Puisque l'importance de l'écart entre les taux de CPK et de SGOT constatée entre le groupe 4 et le groupe 3 (respectivement 10/20 et 10/0 mg/kg/jour de simvastatine/daptomycine) au jour 27 (respectivement 1,4 et 1,4 fois) était comparable à celle enregistrée au jour 13 de l'étude, l'écart était donc vraisemblablement attribuable à une augmentation préexistante (jour 13) des taux et n'était pas lié à l'ajout de la daptomycine au traitement à base de simvastatine.

De légères modifications dégénératives/régénératives étaient présentes chez des animaux de tous les groupes au moment de l'examen microscopique des muscles squelettiques effectué à la fin de l'étude. L'incidence de ces modifications était légèrement plus élevée chez les animaux traités par daptomycine (avec ou sans simvastatine) par rapport aux animaux ayant reçu le véhicule ou la simvastatine seule, mais on n'a pas relevé d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces effets musculaires chez les animaux qui avaient reçu uniquement de la daptomycine par rapport à ceux à qui on avait administré une combinaison de daptomycine et de simvastatine.

Prises ensemble, ces données incitent à conclure qu'il n'y avait pas d'interaction médicamenteuse sur les muscles squelettiques des rats lors de l'administration concomitante de doses cliniques de daptomycine et de simvastatine.

**Tableau 32. Résumé des taux de créatine phosphokinase (CPK) et d'aspartate aminotransférase (SGOT) 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 contrôle + 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 (U/l)				
Jour 13 <sup>b</sup>	331,4	435,7	352,5	590,2 <sup>c</sup>
Jour 27	509,1 (54 %) <sup>c</sup>	568,5 (30 %) <sup>c</sup>	777,0 (121 %) <sup>c</sup>	1 083 (84 %) <sup>c</sup>
SGOT (U/l)				
Jour 13 <sup>b</sup>	99,2	99,3	97,7	121,7 <sup>d</sup>
Jour 27	104,5 (5 %) <sup>c</sup>	107,1 (8 %) <sup>c</sup>	121,3 (24 %) <sup>c</sup>	169,5 <sup>d</sup> (39 %) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> L'administration de simvastatine a débuté 14 jours avant l'ajout du traitement à base de daptomycine. La simvastatine a été administrée du jour 0 au jour 27; la daptomycine a été administrée du jour 14 au jour 27.

<sup>b</sup> Les valeurs obtenues au jour 13 précèdent l'instauration du traitement à base de daptomycine.

<sup>c</sup> Écart significatif par rapport aux groupes 1 et 3, mais pas par rapport au groupe 2, selon le test de Duncan ( $p < 0,05$ ).

<sup>d</sup> Écart significatif par rapport aux groupes 1, 2 et 3 selon le test de Duncan ( $p < 0,05$ ).

<sup>e</sup> Les chiffres entre parenthèses représentent le pourcentage d'élévation des taux de CPK ou de SGOT entre le jour 13 et le jour 27.

On examiné, chez le rat, la néphrotoxicité et la toxicité neuromusculaire induites par l'administration concomitante de daptomycine et de tobramycine. On a administré aux rongeurs des doses de daptomycine de 1, de 5 et de 20 mg/kg i.v. q24heures ainsi qu'une dose de tobramycine de 10 mg/kg s.c. b.i.d. Le traitement à la tobramycine seule était associé à une légère néphropathie. Par rapport au groupe de contrôle, tous les groupes ayant reçu de la tobramycine présentaient une augmentation relative et absolue du poids des reins. On a aussi observé un accroissement de l'incidence et de la sévérité de la régénération tubulaire corticale chez tous les groupes ayant reçu de la tobramycine. La co-administration de daptomycine n'a eu aucun effet sur la néphropathie induite par la tobramycine. On a pu observer un léger degré de dégénérescence et/ou de régénération de la musculature squelettique au sein du groupe ayant reçu la daptomycine seule à sa dose la plus élevée. Une dégénérescence et/ou une régénération de la musculature squelettique était présente lors de l'administration concomitante d'une dose  $\geq 5$  mg/kg de daptomycine et de tobramycine. L'accroissement de l'incidence des dommages musculaires avec la dose de tobramycine suggère que cet agent, lorsqu'administré en concomitance, pourrait avoir un effet potentialisateur sur la myopathie induite par la daptomycine. Cette augmentation serait vraisemblablement liée à l'effet néphrotoxique de la tobramycine, qui réduirait le taux de clairance rénale de la daptomycine et donnerait lieu à une plus forte exposition systémique. Aucun dommage microscopique au nerf sciatique n'a été observé.

La néphrotoxicité due à la co-administration de daptomycine et de gentamicine a fait l'objet d'une étude chez le chien. On a administré des doses de gentamicine de 9 ou de 30 mg/kg/jour i.m. (3 ou 10 mg/kg q8heures). La dose de daptomycine était fixée à 30 mg/kg/jour i.v. (10 mg/kg q8heures). Dans le groupe auquel on a administré la daptomycine avec la dose la plus élevée de gentamicine, le taux sanguin d'azote uréique et le taux de créatinine étaient deux fois supérieurs, tandis que le taux de potassium était légèrement diminué, de l'ordre d'environ 17 %, par rapport au groupe qui recevait uniquement la gentamicine. La plus forte dose de gentamicine seule a pour sa part induit une nécrose tubulaire rénale qui variait de légère à minime de même qu'une régénération de l'épithélium tubulaire. Chez les animaux qui ont reçu une dose élevée de gentamicine en concomitance avec la daptomycine, la sévérité de ces lésions variait de minime à modérée. Bref, lors de l'administration d'une forte dose de gentamicine combinée à de la daptomycine, on observait un accroissement de la sévérité des lésions néphrotoxiques de même que le changement des paramètres chimiques signalant des effets rénaux. À titre de comparaison, l'administration de daptomycine avec une faible dose de gentamicine n'entraînait pas d'écart fonctionnel significatif quant à la sévérité de la néphrotoxicité. La daptomycine seule, à raison de 30 mg/kg/jour, n'induisait pas de néphrotoxicité.

### **Jeunes animaux**

Les systèmes organiques touchés par les effets liés à la prise de daptomycine chez des chiots de 7 semaines étaient les muscles squelettiques et les nerfs, soit les mêmes 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 de plus faibles concentrations sanguines de daptomycine que chez les chiens adultes. À la différence des chiens adultes, les jeunes chiens ont présenté après 28 jours des signes d'effets non seulement sur les nerfs périphériques, mais également sur ceux de la

moelle épinière. 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 entraîné 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, accompagnée chez la plupart des chiens de signes d'une faiblesse musculaire variant de légère à grave. Après une phase de rétablissement de 28 jours, l'examen microscopique a révélé l'apparente disparition des effets sur les muscles squelettiques et le nerf cubital, mais les 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 µg/ml, une valeur environ 3 fois plus faible que celle de la  $C_{max}$  associée aux effets sur les nerfs de chiens adultes ayant reçu une dose unique quotidienne de daptomycine pendant 28 jours (1308 µg/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  $ASC_{inf} \geq 321$  µg/mL et  $\geq 1470$  µg•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 le 4<sup>e</sup> et le 31<sup>e</sup> jours suivant la naissance ( $C_{max}$  et  $ASC_{inf}$  de 147 µg/mL et de 717 µg•h/mL, respectivement) a entraîné des signes cliniques légers et réversibles prenant la forme de secousses musculaires, ainsi qu'une rigidité musculaire chez un chiot nouveau-né, sans effet sur le poids corporel. Aucun effet histopathologique lié à la daptomycine n'a été observé (notamment sur les systèmes nerveux central et périphérique et sur le muscle squelettique), 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, la dose sans effets indésirables observés, après 28 jours de traitement ( $C_{max}$  et  $ASC_{inf}$  de 62 µg/mL et de 247 µg•h/mL, respectivement).

### **Pharmacologie humaine**

#### **Pharmacodynamique**

Lors d'un essai contrôlé par placebo portant sur des volontaires adultes sains, on n'a trouvé aucune preuve à l'effet que l'administration de 6 mg/kg i.v. q24heures x 14 jours de **CUBICIN<sup>MD</sup>** entraînait des modifications significatives relativement à la repolarisation cardiaque, selon la correction de Bazett (QTcB). Dans le cadre des études sur la fonction des nerfs moteurs chez l'adulte, l'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** n'a pas entraîné de modification significative des mesures objectives servant à signaler une neuropathie ou une myopathie. L'administration de **CUBICIN<sup>MD</sup>** a donné lieu à un accroissement significatif du nombre de réponses affirmatives aux questionnaires neurologiques conçus afin d'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 (8) du groupe sous **CUBICIN<sup>MD</sup>** ont rapporté des symptômes de picotement, d'engourdissement et de faiblesse par rapport aux sujets (5) du groupe recevant une solution saline normale.

Lors d'une étude à doses ascendantes allant jusqu'à 12 mg/kg administrées à des adultes au cours d'une période allant jusqu'à 14 jours, **CUBICIN<sup>MD</sup>** a été bien toléré par les patients. Aucun effet indésirable significatif, y compris des effets sur les muscles squelettiques et les nerfs périphériques, n'a été signalé au sein de l'ensemble des groupes pendant cette étude.

### **Pharmacocinétique**

Chez l'humain, le profil pharmacocinétique de **CUBICIN<sup>MD</sup>** est très prévisible suivant l'administration intraveineuse. On a étudié l'effet produit par l'administration, à des sujets adultes sains, de doses de **CUBICIN<sup>MD</sup>** allant jusqu'à 12 mg/kg/jour pendant une période pouvant aller jusqu'à 14 jours consécutifs (voir le tableau 16, **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

On a aussi établi la pharmacocinétique et les concentrations de daptomycine dans des cloques cutanées causées par des cantharides et dans le plasma sur une période de 24 heures suivant une perfusion i.v. unique de 4 mg/kg de **CUBICIN<sup>MD</sup>** chez des volontaires adultes sains. La daptomycine a pénétré l'exsudat inflammatoire modérément rapidement, et sa concentration moyenne après 1 et 2 heures était respectivement de 9,4 µg/ml et de 14,5 µg/ml. La  $T_{max}$  dans le liquide inflammatoire est survenue environ 3 heures suivant celle du plasma (3,7 heures vs 0,5 heure) et la  $C_{max}$  s'élevait à 27,6 µg/ml. La  $C_{max}$  plasmatique moyenne était de 77,5 µg/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, avec une moyenne de 17,3 heures. Dans l'exsudat inflammatoire, l' $ASC_{0-24h}$  moyenne était de 318,2 µg x h/ml. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne s'élevait à 7,74 heures et l' $ASC_{0-24h}$  plasmatique moyenne atteignait à 468,0 µg x h/ml, ce qui représente environ 88 % de l' $ASC_{0-\infty}$  moyenne (529,7 µg x h/ml). La pénétration de la daptomycine dans l'exsudat inflammatoire, calculée à titre d' $ASC_{0-24h}$  exsudat/ $ASC_{0-24h}$  plasmatique, était de l'ordre de 68,4 %.

On a mené une étude visant à établir la pharmacocinétique de la daptomycine sur une période de 3 semaines chez des sujets adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés 3 fois par semaine à l'aide soit de membranes à débit élevé (Baxter CT190G), soit de membranes à faible débit (Fresenius F8). Les sujets ont reçu une dose d'attaque de 8 mg/kg suivie d'une dose de 6 mg/kg 3 fois par semaine de **CUBICIN<sup>MD</sup>**.

Les valeurs d'ASC au jour 17 semblaient supérieures chez les groupes dialysés à l'aide de membranes à faible débit, soit 2 586 µg x heure/ml comparativement à 1 716 µg x heure/ml pour le groupe dialysé avec des membranes à débit élevé (tableau 33). Cependant, l'examen des ASC de 4 des sujets adultes du groupe de patients dialysés à l'aide de membranes à faible débit et de 3 des sujets adultes dialysés avec des membranes à débit élevé a permis de déterminer que les valeurs d'ASC des sujets de la cohorte dialysée avec des membranes à faible débit étaient toujours 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 disposait donc pas de preuves 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, on n'a pas observé d'écart statistiquement significatif chez les sujets adultes dialysés avec des membranes à faible débit et des membranes à débit élevé. Toutefois, l'écart entre les taux de daptomycine pré et post-dialyse était plus élevé avec les membranes à débit élevé (41 %) qu'avec les membranes à faible débit (5 à 7 %).

**Tableau 33. Paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine suivant une administration unique (jour 1) et une administration répétée (3 fois/semaine) de CUBICIN<sup>MD</sup> chez des sujets adultes atteints d'IRT**

Type de membrane	Jour	n	Paramètres pharmacocinétiques moyenne (% de CV)					
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>min</sub> (µg/ml)	ASC <sup>a</sup> (µg x h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (ml/h/kg)	V <sub>ee</sub> l/kg
Faible débit	1	6	91 (31)	--	1 697 (33)	38,5 (21,3)	2,8 (40,7)	0,14 (17,8)
	8	5	86 (33)	17 (9)	1 916 (45)	42,3 (26,9)	3,5 (54,4)	0,18 (28,3)
	17	4	103 (26)	29 (11)	2 586 (35)	55,9 (36,1)	2,2 (35,4)	0,16 (21,0)
Débit élevé	1	7	107 (39)	--	1 945 (34)	35,7 (11,3)	2,8 (51,6)	0,14 (54,2)
	8	6	81 (38)	14 (6)	1 672 (36)	38,1 (16,6)	3,7 (50,0)	0,19 (54,6)
	17	3	94 (17)	22 (3)	1 716 (27)	45,3 (37,8)	3,6 (44,1)	0,27 (85,1)

Le jour 1, les sujets ont reçu une dose de 8 mg/kg, qui a ensuite été suivie de 6 mg/kg 3 fois par semaine.

<sup>a</sup> ASC (0-t) : aire sous la courbe de concentration par rapport au temps, de 0 à la fin de l'intervalle posologique.

## MICROBIOLOGIE

La daptomycine est utile cliniquement exclusivement pour le traitement des infections à bactéries Gram positif aérobies. La daptomycine pénètre directement la membrane cytoplasmique des bactéries Gram positif en phase de croissance ou en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et un efflux d'ions potassium aboutissant à une inhibition de la synthèse protéique, 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 bactérienne *in vitro* à la daptomycine, on doit faire appel à une dilution en bouillon additionnée d'une concentration physiologique (50 µg/ml) de calcium libre (ionisé). La daptomycine est efficace contre les bactéries Gram positif, y compris le *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 CBM/CIM (concentration bactérienne minimale/concentration inhibitrice minimum) 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), l'efficacité de la daptomycine était compromise.

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 aminoglycosides, les antibiotiques  $\beta$ -lactam 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 34. CIM<sub>50</sub> et CIM<sub>90</sub> de la daptomycine pour les bactéries Gram positif aérobies et facultatives lors d'essais *in vitro* et d'infections cliniques**

Microorganisme	N <sup>bre</sup> d'isolats cliniques	CIM (µg/ml)		
		CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	Intervalle
<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 35), mais leur signification clinique est inconnue. Plus de 90 % des microorganismes suivants présentent une CIM *in vitro* inférieure ou égale à la percée de sensibilité à la daptomycine par rapport à l'espèce de bactérie. L'efficacité de la daptomycine pour le traitement des infections cliniques dues à ces bactéries n'a pas encore été établie dans le cadre d'études cliniques appropriées et adéquatement contrôlées.

**Tableau 35. CIM<sub>50</sub> et CIM<sub>90</sub> de la daptomycine pour les microorganismes Gram positif aérobies et facultatifs lors d'essais *in vitro***

Microorganisme	N <sup>bre</sup> d'isolats cliniques	CIM (µg/ml)		
		CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	Intervalle
<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 subsp. 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 diminuée ou intermédiaire à la vancomycine qui présentaient également une sensibilité diminuée 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 enrôlé dans un essai de phase 2, un autre recevait CUBICIN<sup>MD</sup> dans le cadre d'un essai à titre humanitaire et sept patients étaient issus de l'essai clinique portant sur la bactériémie à *Staphylococcus aureus*/endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*.

On a rapporté des cas de résistance de staphylocoques à la daptomycine suivant la mise en marché.

## **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'une concentration physiologique d'ions calcium libres (50 µg/ml de calcium, à l'aide de chlorure de calcium) à une microdilution en bouillon Mueller-Hinton.

## **Technique de dilution**

Les CIM (concentrations inhibitrices minimum) antimicrobiennes sont déterminées à l'aide de méthodes quantitatives. Ces CIM permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CIM 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 technique de dilution en gélose n'est pas recommandée avec la daptomycine. Les CIM doivent être interprétées en fonction des critères présentés au tableau 36.

**Tableau 36. Critères d'interprétation de la sensibilité à la daptomycine**

Pathogène	CIM de la dilution en bouillon (µg/ml) <sup>a</sup>		
	S	NS	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)

<sup>a</sup> Les critères d'interprétation de la CIM pour *S. aureus* ne s'appliquent qu'aux épreuves réalisées par microdilution en bouillon utilisant un bouillon Mueller-Hinton ajusté par 50 µg/ml de calcium. Les critères d'interprétation de la CIM pour les espèces de *Streptococcus* autres que *S. pneumoniae* ne s'appliquent qu'aux épreuves réalisées par microdilution en bouillon utilisant un bouillon Mueller-Hinton ajusté par 50 µg/ml de calcium avec 2 à 5 % de sang lysé de cheval, inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

<sup>b</sup> L'absence actuelle de données sur les souches résistantes à la daptomycine empêche de définir toute catégorie autre que « sensible ». Les souches dont les résultats d'épreuve suggèrent l'absence de sensibilité doivent être testées à nouveau et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être soumis à un laboratoire de référence aux fins de confirmation de ces résultats à l'aide de la méthode de microdilution en bouillon de référence mise au point par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Un cas dit « sensible » indique que le 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 des zones d'inhibition n'ont pas donné de résultats reproductibles en matière d'estimation de la sensibilité des bactéries à la daptomycine. La méthode de diffusion à disque n'est pas recommandée pour la daptomycine.

### **Contrôle de la qualité**

Les épreuves de sensibilité normalisées sont validées au moyen de microorganismes témoins afin de contrôler les aspects techniques des procédures. La poudre de daptomycine normalisée devrait en principe permettre d'obtenir l'intervalle des valeurs fournies au tableau 37. Les microorganismes utilisés pour le contrôle de qualité sont des souches spécifiques d'organismes ayant des propriétés biologiques intrinsèques relatives aux mécanismes de résistance et à leur expression génétique dans les bactéries; les souches spécifiques utilisées pour le contrôle de la qualité microbiologique ne sont pas significatives sur le plan clinique.

**Tableau 37. Intervalles acceptables de contrôle de la qualité pour la daptomycine en vue de la validation des résultats d'épreuves de sensibilité**

Souche de contrôle de la qualité	Intervalles acceptables de contrôle de la qualité
	CIM de la dilution en bouillon (µg/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

<sup>a</sup> L'intervalle des valeurs de contrôle de la qualité pour *S. aureus* ne s'applique qu'aux épreuves réalisées par microdilution en bouillon utilisant un bouillon Mueller-Hinton ajusté par 50 µg/ml de calcium; l'intervalle des valeurs de contrôle de la qualité pour *S. pneumoniae* ne s'applique qu'aux épreuves réalisées par microdilution en bouillon utilisant un bouillon Mueller-Hinton ajusté par 50 µg/ml de calcium avec 2 à 5 % de sang lysé de cheval, inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

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

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité à dose unique

Les essais de toxicité aiguë ont permis de déterminer que le principal système touché par la toxicité de la daptomycine était le système neuromusculaire (système nerveux et/ou musculature squelettique). On s'est également aperçu que la sensibilité semblait varier selon l'espèce étudiée (souris, rat, chien et singe). On trouve le résumé des résultats d'études au tableau 38 ci-dessous.

**Tableau 38. Résultats des essais de toxicité à 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 : 1M et 5F sont morts. ≥ 700 : faiblesse généralisée des pattes, hypoactivité, ataxie, tremblements, ptôses 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 : 4M et 1F 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 3x) du taux sérique de créatine phosphokinase (CPK) dans les 24 heures suivant l'administration de la dose avec retour à la normale s'effectuant généralement dans les 48 heures suivant l'administration. 200 : réduction du poids corporel de 10 % chez 1 des 4 chiens et légère perte d'appétit chez 2 des 4 chiens.

Espèce/race	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Dose non létale maximale (mg/kg)	Observations particulières
Singe/Rhésus	i.v.	25, 200	25	25 : légère léthargie transitoire et pâleur de la face chez 2 des 4 animaux; hausse du taux de CPK de l'ordre de > 10 fois 3 heures après l'administration de la dose et retour à la normale dans les 48 heures. 200 : 1M et 2F sont morts. Le décès a été précédé d'une léthargie extrême, d'ataxie et d'une importante faiblesse musculaire; on a relevé une légère dégénérescence axonale du nerf sciatique chez un des singes morts; hausse du taux de CPK de l'ordre de > 10 fois 3 heures après l'administration de la dose sans retour à la normale avant le septième jour suivant 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 de toxicité à doses répétées

Les résultats des essais de toxicité à doses répétées et des études approfondies ont tous permis de démontrer que le principal système organique touché par 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 39). Chez le chien adulte, la myopathie squelettique s'accompagnait habituellement d'une élévation du taux sérique de créatine phosphokinase (CPK) qui était précédée d'effets cliniques corrélés par la gravité des lésions microscopiques. La néphrotoxicité et les troubles gastro-intestinaux observés chez le rat semblent propres à cette espèce puisque ces effets n'ont pas été observés de manière évidente chez le chien et le singe à la dose la plus élevée administrée (respectivement 75 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour chez le chien et le singe). La récupération suivant la myopathie squelettique s'effectuait plus rapidement que celle suivant la neuropathie périphérique liée à la prise de daptomycine. Le rétablissement de la fonction nerveuse périphérique était évident entre 3 et 6 mois suivant l'administration de l'agent et on observait très peu de modifications histologiques 6 mois après la fin du traitement.

À la différence des chiens adultes, les jeunes chiens ont présenté après 28 jours des signes d'effets non seulement sur les nerfs périphériques, mais également sur ceux de la moelle épinière (tableau 39; voir aussi **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale, Jeunes animaux**). Des effets ont été observés à des doses et à des concentrations sanguines de daptomycine plus faibles que chez les chiens adultes. Les données semblent indiquer que, comparativement aux populations adultes, les jeunes populations pourraient être plus sensibles aux effets sur les nerfs liés à la prise de daptomycine.

**Tableau 39. Résumé des résultats des essais de toxicité à doses répétées et des études approfondies\***

Espèce/race	Durée de l'étude	Intervalle posologique (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>▪ Muscles squelettiques (<math>\geq 5</math> mg/kg) : légère dégénérescence/régénération des myofibres (p. ex., diaphragme, quadriceps, pectoraux, biceps crural); la microscopie électronique a révélé la présence d'œdème intracellulaire des cellules endothéliales ainsi que d'infiltrations de macrophages et de monocytes. Les fibres de type I et II étaient touchées. Les effets étaient réversibles dans un délai de 30 jours suivant la cessation du traitement.</li> <li>▪ Système nerveux (<math>\geq 100</math> mg/kg) : neuropathie périphérique sous forme de légère dégénérescence axonale du nerf sciatique.</li> <li>▪ Rein (<math>\geq 10</math> mg/kg) : accroissement du poids des reins; dégénérescence/régénération vacuolaire de l'épithélium tubulaire rénal cortical; corps cytoplasmiques observés à la microscopie électronique. Les effets étaient réversibles.</li> <li>▪ Tractus GI (<math>\geq 20</math> mg/kg) : modifications du caecum (dilatation et accroissement du poids) attribuables à l'altération de la flore endobactérienne typique suivant un traitement antibiotique prolongé. Les effets étaient réversibles après une phase de récupération de 8 semaines.</li> </ul>
Chien/Beagle	2 sem.; 1, 3 et 6 mois	1 à 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muscles squelettiques (<math>\geq 10</math> mg/kg) : dégénérescence/régénération réversible des myofibres (effets dégénératifs limités à <math>\leq 0,1</math> % des fibres). Élévation des taux de CPK/SGOT/SGPT (alanine aminotransférase). Les effets sur les muscles squelettiques survenaient de façon indépendante de la Cmax et semblaient surtout liés à la fréquence d'administration (temps écoulé entre les doses) et/ou à l'ASC.</li> <li>▪ Système nerveux (<math>\geq 40</math> mg/kg; basé sur le traitement de 6 mois) : anomalie du réflexe rotulien, réduction de la vitesse de conduction des nerfs moteurs et sensoriels, degré minime de dégénérescence axonale microscopique observée suivant le traitement de 6 mois (40 mg/kg/jour). Lors d'essais plus courts (14 jours à 3 mois), les effets sur les nerfs ont été observés avec les doses <math>\geq 75</math> mg/kg. Les signes cliniques d'intensité modérée à sévère (posture et démarche anormales, incoordination, incapacité à se tenir debout, décubitus sternal) de même que les 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 spinales gauches et droites) et les nerfs spinaux. La Cmax 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 dans un délai allant de 3 à 6 mois suivant la fin du traitement (ce qui concorde avec l'absence d'effet sur les corps cellulaires neuronaux), même si des modifications histologiques (racines spinales, 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 au sein de ces tissus était considérée très minime et se présentait sous forme de rares vacuoles disséminées.</li> </ul>

Espèce/race	Durée de l'étude	Intervalle posologique (mg/kg/jour)	Observations particulières (atteintes selon la dose)
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. Contrairement aux chiens adultes, on n'a pas relevé d'élévation du taux de CPK chez les jeunes chiens.</li> <li>▪ <u>Système nerveux (<math>\geq 50</math> mg/kg)</u> : dégénérescence axonale minime à légère des fibres nerveuses périphériques (sciatique, cubitale) et de la moelle épinière (cervicale, thoracique, lombaire, racines nerveuses spinales). Les effets sur les nerfs périphériques (sciatique) et sur la moelle épinière (cervicale, thoracique, lombaire) sont demeurés présents suivant une phase de récupération de 4 semaines.</li> </ul>
Singe/ Rhésus	1 mois	1 à 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucun effet n'a été observé jusqu'à 10 mg/kg, soit la dose la plus élevée administrée.</li> </ul>

\* Lors de toutes les études, la daptomycine était administrée par injection d'un bolus i.v.; un essai visait également à évaluer l'administration d'une perfusion i.v. d'une durée de 30 minutes. Dans la plupart des cas, la daptomycine était administrée une fois par jour (q24heures), mais elle était parfois administrée trois fois par jour (q8heures) lors de certaines études approfondies.

GI : gastro-intestinal; CPK : créatine phosphokinase; SGPT : alanine aminotransférase; SGOT : aspartate aminotransférase; ASC : aire sous la courbe;  $C_{max}$  : concentration sérique maximale suivant l'administration.

## Génotoxicité

La daptomycine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogénique dans une batterie de tests de génotoxicité, y compris un test d'Ames, un test de mutation génétique à l'aide de cellules de mammifères, un test sur les aberrations chromosomiques à l'aide de cellules d'ovaires 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 *in vivo* chez des hamsters chinois.

## Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée.

## Reproduction et tératologie

On a procédé à des essais de toxicité sur la reproduction et le développement chez le rat (jusqu'à 150 mg/kg) et le lapin (jusqu'à 75 mg/kg) à l'aide d'injections d'un bolus i.v. une fois par jour de daptomycine. Les doses de daptomycine administrées atteignaient et comportaient des niveaux entraînant une toxicité parentale (voir **Études de toxicités à doses répétées**).

L'administration de daptomycine à la génération  $F_0$  n'a pas suscité de toxicité reproductive, c'est-à-dire d'effets indésirables sur l'accouplement, la fertilité, la parturition et la lactation. Le traitement par la daptomycine de la génération  $F_0$  ne semble pas non plus avoir été associé à une toxicité développementale pour la génération  $F_1$ . On n'a pas relevé de mortalité liée à l'administration de l'agent, de potentiel tératogène, d'altération de la croissance ni de toxicité fonctionnelle au cours de l'ensemble de ces études. Chez le rat, les effets sur la progéniture se limitaient à une légère perte de poids corporel (~ 10 %) transitoire à une dose de 150 mg/kg. Cet effet était réversible dans un délai de 14 jours suivant la naissance. Aucun autre effet sur la croissance, le comportement ou la capacité reproductive 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.

## LISEZ CE FEUILLET POUR UN USAGE SÛR ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

### Pr**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** **Daptomycine pour injection**

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet étant un résumé, il ne donne pas toute l'information connue au sujet du médicament. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour savoir si de nouveaux renseignements ont été publiés concernant **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

#### **À quoi sert CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF?**

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** est utilisé pour traiter les infections bactériennes :

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

Les antibactériens comme **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** conformément aux directives. Un mauvais usage ou un usage excessif de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** pourrait entraîner la croissance de bactéries que **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** ne peut pas éliminer (résistance). Cela signifie que **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir.

#### **Comment CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF agit-il?**

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** est un antibiotique. Il agit en éliminant certaines bactéries qui causent des infections.

#### **Quels sont les ingrédients de CUBICIN<sup>MD</sup>?**

Ingrédient médicamenteux : daptomycine

Ingrédient non médicamenteux : hydroxyde de sodium

#### **Quels sont les ingrédients de CUBICIN<sup>MD</sup> RF?**

Ingrédient médicamenteux : daptomycine

Ingrédients non médicamenteux : hydroxyde de sodium et saccharose

#### **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF est offert à la concentration suivante :**

Poudre lyophilisée pour solution en flacon de 500 mg/10 ml

#### **Ne prenez pas CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF si :**

- vous êtes allergique à la daptomycine.

**Pour suivre votre traitement correctement et éviter d'avoir des effets secondaires, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF. Informez-le de toute maladie ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, par exemple :**

- si vous souffrez de problèmes aux reins ou de problèmes graves 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 **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**.

- 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 CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**).
- 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 **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous présentez une diarrhée grave 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 médicinaux 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 CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF :**

- 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 CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF :**

**CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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. Votre dose sera administrée soit sous forme d'injection sur une période de 2 minutes, soit sous forme de perfusion sur une période de 30 minutes, et ce, une fois toutes les 24 heures pendant 7 à 14 jours.

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. Votre dose sera administrée soit sous forme d'injection sur une période de 2 minutes, soit sous forme de perfusion sur une période de 30 minutes, et ce, une fois toutes les 24 heures pendant 10 à 56 jours.

##### **Enfants :**

Votre médecin déterminera la dose de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** à administrer à votre enfant en fonction de son âge, de son poids et du type d'infection qu'il présente.

### Infections graves de la peau :

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

### Infections bactériennes du sang :

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

### Surdose :

Si vous pensez avoir pris plus de **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF** 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 **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**?

La liste ci-dessous ne comprend pas tous les effets secondaires qu'il est possible de présenter lorsqu'on prend **CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF**. 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.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	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	

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 graves	Dans tous les cas	
<b>TRÈS RARE</b> Problèmes respiratoires se manifestant par des symptômes comme : <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	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**  
 Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Les flacons de **CUBICIN<sup>MD</sup>** contenant de la poudre lyophilisée doivent être entreposés à une température de 2 °C à 8 °C.

Les flacons de **CUBICIN<sup>MD</sup> RF** contenant de la poudre lyophilisée doivent être entreposés à une température de 15 °C à 30 °C.

Les solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement ou être réfrigérées (entre 2 °C 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 plus d'information au sujet de CUBICIN<sup>MD</sup> / CUBICIN<sup>MD</sup> RF :**

- Consultez votre professionnel de la santé.

- Procurez-vous ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en consultant le site Web <http://www.sunovion.ca> ou en communiquant avec le commanditaire, Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc., au 1-866-260-6291, ou encore en visitant le site Web de Santé Canada à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>.

Ce feuillet a été préparé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 19 février 2019