

Brochure d'information sur les risques de toxicité musculaire et d'interférence avec les tests de coagulation associés à la Daptomycine

Ce document concerne les médicaments à base de daptomycine : CUBICIN et les génériques correspondants. Pour plus d'information, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Indications :

La daptomycine est indiquée dans le traitement des infections suivantes :

- Chez l'adulte et l'enfant (âgé de 1* à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Chez l'adulte présentant une endocardite infectieuse du cœur droit (EID) due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité du micro-organisme et de l'avis d'un expert.
- Chez l'adulte et l'enfant** (âgé de 1 à 17 ans) présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA). Chez l'adulte, la daptomycine devra être utilisée chez les patients présentant une bactériémie associée à une EID ou à une IcPTM, tandis que chez l'enfant, la daptomycine devra être utilisée chez les patients présentant une bactériémie associée à une IcPTM.

*A partir de 2 ans pour les spécialités génériques

** Chez l'adulte uniquement pour les spécialités génériques

La daptomycine est efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif.

En cas d'infections polymicrobiennes pouvant comporter des bactéries à Gram négatif et/ou certains types de bactéries anaérobies, la daptomycine doit être co-administré avec un ou plusieurs antibiotiques adaptés.

Administration une fois par jour.

Recommandations

Risque de toxicité musculaire squelettique grave

Des augmentations du taux plasmatique de la créatine phosphokinase (CPK) associées à des douleurs et/ou une faiblesse musculaire ainsi qu'à des cas de myosite, de myoglobulinémie et de rhabdomyolyse ont été rapportées pendant un traitement par la daptomycine.

Ainsi il est recommandé :

- De réaliser un dosage de la CPK à l'initiation, et à intervalles réguliers (au moins une fois par semaine) pendant le traitement, chez tous les patients.
- Une surveillance plus fréquente des taux de CPK (par ex. tous les 2-3 jours au moins pendant les deux premières semaines de traitement) chez les patients ayant un risque plus élevé de développer des myopathies, notamment :
 - les patients présentant une insuffisance rénale, quel que soit son degré (clairance de la créatinine < 80 ml/min), y compris ceux sous hémodialyse ou DPCA,
 - les patients prenant d'autres médicaments connus pour être associés à la myopathie (par ex. : statines, fibrates et ciclosporine),
 - les patients ayant un taux de CPK > à 5 fois la limite de la normale avant la mise sous traitement

L'administration concomitante de daptomycine avec d'autres médicaments associés à la myopathie doit être évitée, sauf si le bénéfice l'emporte sur le risque.

Les patients doivent être examinés régulièrement pendant le traitement afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

Tout patient chez qui survient des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou des crampes musculaires inexplicables doit avoir un dosage des taux de CPK tous les 2 jours. Le traitement par la daptomycine doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes musculaires inexplicables si le taux de CPK est supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Risque d'interférence avec les tests de coagulation

Des cas d'interférence entre la daptomycine et certains réactifs (thromboplastine recombinante) utilisés pour certains tests de la coagulation (Temps de Prothrombine [TP] ; Rapport International Normalisé [INR]) ont été rapportés. Cette interférence donne lieu à des résultats erronés tels qu'une prolongation apparente du TP, et une élévation de l'INR.

En cas d'anomalie inexplicée du TP / INR chez des patients recevant daptomycine, une interaction in vitro avec le test de laboratoire devra être envisagée.

Des prélèvements d'échantillons effectués au plus près des concentrations plasmatiques résiduelles de daptomycine peuvent diminuer le risque de résultats erronés

Population pédiatrique

Les résultats des études les plus récentes dans la population pédiatrique indiquent qu'en comparaison avec les adultes, plus l'enfant est jeune, plus la clairance de la daptomycine et le volume de distribution augmentent progressivement.

Par conséquent, des doses plus élevées, variant par groupe d'âge, sont nécessaires chez l'enfant pour entraîner des expositions équivalentes à celles observées comme efficaces chez l'adulte (cf les tableaux posologiques présentés).

Le schéma thérapeutique est dépendant de l'âge et du poids.

Les résultats d'efficacité et de sécurité sont cohérents avec ceux observés dans les études chez l'adulte et avec les données issues de la littérature.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION CHEZ L'ADULTE

Indication

IcPTM chez l'adulte sans bactériémie à *Staphylococcus aureus*

Posologie

Daptomycine 4 mg/kg administré une fois par jour en injection intraveineuse (IV) de 2 minutes, ou en perfusion IV de 30 minutes.

La poudre doit être reconstituée pour obtenir une solution à 50 mg/ml, avec :

- Flacon de 350 mg : 7 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) (injection ou perfusion)
- Flacon de 500 mg : 10 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) (injection ou perfusion)

Volume de solution de daptomycine à 50 mg/ml requis :

- Volume en ml = poids (kg) x 4 / 50

Ce volume peut être injecté par voie intraveineuse pendant 2 minutes ou dilué dans du chlorure de sodium à 0,9% (volume habituel : 50 ml) pour une perfusion de 30 minutes.

poids (kg)	volume (ml)	poids (kg)	volume (ml)	poids (kg)	volume (ml)	poids (kg)	volume (ml)
46	3,68*	66	5,28*	86*	6,88*	106	8,48**
48	3,84*	68	5,44*	88	7,04**	108	8,64**
50	4,00*	70	5,60*	90	7,20**	110	8,80**
52	4,16*	72	5,76*	92	7,36**	112	8,96**
54	4,32*	74	5,92*	94	7,52**	114	9,12**
56	4,48*	76	6,08*	96	7,68**	116	9,28**
58	4,64*	78	6,24*	98	7,84**	118	9,44**
60	4,80*	80	6,40*	100	8,00**	120	9,60**
62	4,96*	82	6,56*	102	8,16**	122	9,76**
64	5,12*	84	6,72*	104	8,32**	124	9,92**

*Pour ce volume, privilégiez le flacon de 350 mg

****Pour ce volume, privilégiez le flacon de 500 mg**

Ajustement de la posologie chez l'adulte présentant une insuffisance rénale

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
IcPTM sans bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥30 ml/min	4 mg/kg une fois par jour	
	<30 ml/min	4 mg/kg toutes les 48 heures	(1,2)

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation.

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients adultes sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire. Lorsque cela est possible, la daptomycine doit être administrée après la fin de la dialyse les jours de dialyse.

La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux plasmatiques de CPK doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une insuffisance rénale.

Indications

EID due à *Staphylococcus aureus* chez l'adulte Bactériémie à *Staphylococcus aureus* associée à une EID ou à une IcPTM chez l'adulte

Posologie

Daptomycine 6 mg/kg administré une fois par jour en injection IV de 2 minutes, ou en perfusion IV de 30 minutes.

La poudre doit être reconstituée pour obtenir une solution à 50 mg/ml, avec :

- Flacon de 350 mg : 7 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) (injection ou perfusion)
- Flacon de 500 mg : 10 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) (injection ou perfusion)

Volume de solution de daptomycine à 50 mg/ml requis :

- Volume en ml = poids (kg) x 6 / 50

Ce volume peut être injecté par voie intraveineuse pendant 2 minutes ou dilué dans du chlorure de sodium à 0,9% (volume habituel : 50 ml) pour une perfusion de 30 minutes.

poids (kg)	volume (ml)	poids (kg)	volume (ml)	poids (kg)	volume (ml)	poids (kg)	volume (ml)
46	5,52*	66	7,92**	86	10,32**	106	12,72**
48	5,76*	68	8,16**	88	10,56**	108	12,96**
50	6,00*	70	8,40**	90	10,80**	110	13,20**
52	6,24*	72	8,64**	92	11,04**	112	13,44**
54	6,48*	74	8,88**	94	11,28**	114	13,68**
56	6,72*	76	9,12**	96	11,52**	116	13,92**
58	6,96**	78	9,36**	98	11,76**	118	14,16**
60	7,20**	80	9,60**	100	12,00**	120	14,40**
62	7,44**	82	9,84**	102	12,24**	122	14,64**
64	7,68**	84	10,08**	104	12,48**	124	14,88**

*Pour ce volume, privilégiez le flacon de 350 mg

**Pour ce volume, privilégiez le flacon de 500

Ajustement de la posologie chez l'adulte présentant une insuffisance rénale

Indication	Clairance de la créatinine	Dose recommandée	Commentaires
EID ou IcPTM associée à une bactériémie à <i>S. aureus</i>	≥30 ml/min	6 mg/kg une fois par jour	
	<30 ml/min	6 mg/kg toutes les 48 heures	(1,2)

(1) La sécurité et l'efficacité de l'ajustement de l'intervalle de doses n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques contrôlés et la recommandation est basée sur des études de pharmacocinétique et sur des résultats de modélisation.

(2) Les mêmes ajustements de dose, basés sur des données de pharmacocinétique chez des volontaires incluant des résultats de modélisation pharmacocinétique, sont recommandés pour les patients adultes sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire. Lorsque cela est possible, la daptomycine doit être administré après la fin de la dialyse les jours de dialyse.

La réponse au traitement, la fonction rénale et les taux plasmatiques de CPK doivent être étroitement surveillés chez tous les patients présentant une insuffisance rénale.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION CHEZ L'ENFANT

- **Indication : IcPTM sans bactériémie à *Staphylococcus aureus* chez l'enfant**

Posologie

Pour le traitement de l'enfant (âgé de 1* à 17 ans) présentant des infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) sans bactériémie à *S. aureus*, la daptomycine est administrée en perfusion intraveineuse (IV) pendant une durée de 30 ou 60 minutes en fonction de l'âge du patient.

Groupe d'âge	Dose de daptomycine	Durée de perfusion	Durée de traitement
12 à 17 ans	5 mg/kg une fois par jour	30 minutes	Jusqu'à 14 jours
7 à 11 ans	7 mg/kg une fois par jour	30 minutes	
2 à 6 ans	9 mg/kg une fois par jour	60 minutes	
1 à <2 ans*	10 mg/kg une fois par jour	60 minutes	

- **Indication : Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) associée à une IcPTM chez l'enfant**

Posologie :

Pour le traitement de l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) présentant une bactériémie à *S. aureus* associée à des infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM), la daptomycine est administrée en perfusion intraveineuse (IV) pendant une durée de 30 ou 60 minutes en fonction de l'âge du patient (voir également la rubrique sur la posologie et l'administration chez l'enfant dans le RCP fourni avec ce document).

Groupe d'âge	Dose de daptomycine	Durée de perfusion	Durée de traitement*
12 à 17 ans	7 mg/kg une fois par jour	30 minutes	
7 à 11 ans	9 mg/kg une fois par jour	30 minutes	
1 à 6 ans	12 mg/kg une fois par jour	60 minutes	

* La durée minimale du traitement par daptomycine dans les BSA pédiatriques sera fonction du risque de complications estimé pour chaque patient. Un traitement par daptomycine peut être d'une durée supérieure à 14 jours selon le risque de complications estimé pour chaque patient. Dans l'étude pédiatrique BSA, la durée moyenne d'administration de la daptomycine par voie intraveineuse a été de 12 jours, avec un intervalle allant de 1 à 44 jours. La durée du traitement devra être déterminée en tenant compte des recommandations officielles disponibles.

La daptomycine-ne doit pas être administré chez l'enfant âgé de moins d'un an en raison du risque d'effets potentiels sur les systèmes musculaire, neuromusculaire et/ou nerveux (soit périphérique et/ou central) qui ont été observés chez des chiots nouveau-nés.

Le schéma posologique chez les enfants présentant une insuffisance rénale n'a pas été établi.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Avant de prescrire, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit fourni avec ce document ou la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Pour toute autre information sur la daptomycine veuillez contacter le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

