

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRISK

LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

COMPOSICIÓN

Cada frasco-ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene:

Daptomicina 500 mg

Excipientes c.s.: hidróxido de sodio

INDICACIONES

Este medicamento se indica para el tratamiento de las infecciones listadas a continuación:

Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

Pacientes adultos (>18 años de edad) y pediátricos (entre 1 y 17 años de edad) con infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas (ICEPs) causadas por cepas de las siguientes bacterias gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis*, y *Enterococcus faecalis* (solo cepas sensibles a vancomicina).

En las infecciones mixtas en la que se sospecha la participación de bacterias gran-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, Daptomicina debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados.

Infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* (bacteriemia)

Pacientes adultos (>18 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus*, incluyendo aquellas con endocarditis infecciosa del lado derecho, causadas por cepas sensibles a meticilina y resistentes a meticilina.

Todavía no se ha comprobado la eficacia de Daptomicina en pacientes con endocarditis izquierda por *Staphylococcus aureus*.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con bacteremia por *S. aureus*. Para su uso en pacientes pediátricos, la bacteremia debe estar asociada a infecciones complicadas de piel y partes blandas.

DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

Modo de administración

La Daptomicina se administra por vía intravenosa (IV), por inyección con duración de 2 minutos o por infusión con duración de 30 minutos.

DAPTOMICINA es un producto estéril contenido en un frasco ampolla de dosis única.

Adultos

Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

DAPTOMICINA 4 mg/kg se administra en pacientes adultos por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas por 7 a 14 días, ya sea por inyección en un periodo de 2 minutos, o bien por perfusión en un periodo de 30 minutos. No administrar DAPTOMICINA más frecuentemente que una vez al día y medir las concentraciones de creatina-fosfoquinasa (CPK) al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente).

Infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por Staphylococcus aureus

DAPTOMICINA 6 mg/kg se administra en pacientes adultos por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas por 2 a 6 semanas, ya sea por inyección en un periodo de 2 minutos, o bien por perfusión en un periodo de 30 minutos. La duración del tratamiento se basa en el diagnóstico de trabajo del médico tratante. No administrar DAPTOMICINA más frecuentemente que una vez al día y medir las concentraciones de CPK al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente).

Pacientes pediátricos (entre 1 y 17 años de edad)

Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

Los regímenes posológicos recomendados basados en la edad para pacientes pediátricos con ICEPs se muestran en la Tabla 1. DAPTOMICINA debe administrarse por vía intravenosa en una inyección de cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas hasta por 14 días, como perfusión de 30 minutos o de 60 minutos de duración. No administrar DAPTOMICINA más frecuentemente que una vez al día y medir las concentraciones de CPK al inicio y a intervalos regulares (al menos semanalmente).

A diferencia de los adultos, DAPTOMICINA no debe administrarse por inyección durante un período de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.

Tabla 1: Dosis recomendada de DAPTOMICINA en pacientes pediátricos (entre 1 y 17 años de edad) con infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas.

Grupo etario	Posología*	Duración del tratamiento
Entre 12 y 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 30 minutos de duración	Hasta 14 días
Entre 7 y 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 30 minutos de duración	
Entre 2 y 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 60 minutos de duración	
Entre 1 y < 2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 60 minutos de duración	

* Dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. No se ha establecido el ajuste de dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por Staphylococcus aureus

Los regímenes de dosis recomendados basados en la edad de los pacientes pediátricos con infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus* (bacteriemia) se muestran en la Tabla 2. DAPTOMICINA debe administrarse por vía intravenosa en una inyección con cloruro de sodio al 0,9% una vez cada 24 horas durante un tiempo de hasta 42 días.

Tabla 2: Dosis Recomendada de DAPTOMICINA en Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus* (bacteriemia), basado en la edad.

Grupo etario	Posología*	Duración del tratamiento ⁽¹⁾
12 a 17 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 30 minutos de duración	La duración promedio es de 12 días, pudiendo llegar hasta 42 días Según el riesgo de Complicación de cada paciente.
7 y 11 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 30 minutos de duración	
1 a 6 años	12 mg/Kg una vez cada 24 horas en perfusión de 60 minutos de duración	

* La dosificación recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. No se ha establecido el ajuste de dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

⁽¹⁾ La duración mínima de la bacteriemia pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en el paciente individual.

Insuficiencia (o disfunción) renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda un ajuste del intervalo de administración de DAPTOMICINA en pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) < 30 mL/min, incluyendo los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El régimen posológico recomendado en esos pacientes adultos es 4 mg/kg (ICEPs) o 6 mg/kg (infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus*) una vez cada 48 horas. En los pacientes adultos con insuficiencia renal, monitorear la función renal y CPK más frecuentemente que una vez a la semana.

No se requiere ajuste del intervalo de administración en los pacientes adultos con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min.

No se ha establecido el régimen de dosificación de DAPTOMICINA en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Sexo biológico

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis de Daptomicina según el sexo del paciente.

Obesidad

No es necesario proceder a un reajuste de la dosis de Daptomicina en los pacientes obesos.

Modo de administración

En el adulto, Daptomicina se administra por vía intravenosa (i.v.), ya sea como inyección durante 2 minutos o como perfusión durante 30 minutos.

En los pacientes pediátricos, Daptomicina se administra como perfusión intravenosa (i.v.) durante 30 o 60 minutos, según la edad del paciente (véase el apartado PACIENTES PEDIÁTRICOS).

Preparación de Daptomicina para administración

La Daptomicina se ofrece en frascos-ampollas de dosis únicas, que contienen 500 mg de Daptomicina, como un polvo liofilizado estéril. Conservantes o agentes bacteriostáticos no están presentes en el producto. Técnicas asépticas deben utilizarse para la preparación de la solución IV final.

El contenido de un frasco-ampolla de Daptomicina se reconstituye, utilizando técnicas asépticas, para obtener una concentración de 50 mg/mL, según lo siguiente:

a) La Daptomicina administrada como infusión intravenosa por 30 minutos

Observación: con la finalidad de minimizar la formación de espuma, EVITE agitar vigorosamente el frasco-ampolla durante o después de la reconstitución.

- 1) Remueva la tapa de polipropileno del tipo flip-off del frasco de Daptomicina para exponer la parte central del sello de goma.
- 2) Limpie la parte superior del tapón de goma con algodón embebido en alcohol 70% u otra solución antiséptica y espere que se seque. Después de la limpieza, no toque la tapa de goma ni permita que ella toque cualquier otra superficie.
- 3) Transfiera lentamente 10 mL de cloruro de sodio 0,9 % a través del centro del sello de goma en el frasco de Daptomicina, usando una aguja de transferencia estéril que sea de calibre 21 o menor diámetro o un dispositivo sin aguja, apuntándolo en dirección a la pared del frasco.
- 4) Asegúrese de que todo el polvo de Daptomicina sea humedecido por la rotación suave del frasco.
- 5) Deje el producto humedecido en reposo por 10 minutos.
- 6) Haga movimientos circulares suaves con el frasco por algunos minutos, según sea necesario, hasta que se obtenga una solución completamente reconstituida.
- 7) Remueva lentamente el líquido reconstituido (50 mg de Daptomicina/mL) a partir del frasco, utilizando una aguja estéril de calibre 21 o menor diámetro.
- 8) La solución de Daptomicina reconstituida debe entonces diluirse, usando técnicas asépticas, con cloruro de sodio 0,9 % (volumen típico de 50 mL).

Antes de la administración, inspeccione visualmente el producto con respecto a la presencia de material particulado.

b) La Daptomicina administrada como inyección intravenosa por 2 minutos

Observación: con la finalidad de minimizar la formación de espuma, EVITE agitar vigorosamente el frasco-ampolla durante o después de la reconstitución.

- 1) Remueva la tapa de polipropileno del tipo flip-off del frasco de Daptomicina para
- 2) exponer la parte central del sello de goma.

- 3) Limpie la parte superior del tapón de goma con algodón embebido en alcohol 70% u otra solución antiséptica y espere que se seque. Después de la limpieza, no toque la tapa de goma ni permita que ella toque cualquier otra superficie.
- 4) Transfiera lentamente 10 mL de cloruro de sodio 0,9% a través del centro del sello de goma en el frasco de Daptomicina, apuntando la aguja en dirección a la pared del frasco.
- 5) Asegúrese de que todo el polvo de Daptomicina sea humedecido por la rotación suave del frasco.
- 6) Deje el producto humedecido en reposo por 10 minutos.
- 7) Haga movimientos circulares suaves con el frasco por algunos minutos, según sea necesario, hasta que se obtenga una solución completamente reconstituida.
- 8) Remueva lentamente el líquido reconstituido (50 mg de Daptomicina/mL) a partir del frasco, utilizando una aguja estéril de calibre 21 o menor diámetro.

Antes de la administración, inspecciones visualmente el producto con respecto a la presencia de material particulado.

Incompatibilidades

La Daptomicina no es compatible con diluyentes que contengan glucosa. Además de los nueve medicamentos listados en el subítem abajo “Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles”, aditivos y otros medicamentos no deben adicionarse al frasco de uso único o a la bolsa de infusión de Daptomicina o infundido simultáneamente con Daptomicina a través de la misma línea IV, porque solo están disponibles datos limitados sobre la compatibilidad. Si la misma línea IV se utilizara para infusión secuencial de medicamentos diferentes, lavar la línea con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión con Daptomicina.

Soluciones intravenosas y otros medicamentos compatibles

La Daptomicina es compatible con cloruro de sodio 0,9 % e inyección de Ringer lactato. Los siguientes fármacos mostraron ser compatibles en la coadministración con Daptomicina a través de la misma vía IV en paquetes de administración separadas: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a la Daptomicina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Si tras el inicio del tratamiento se identifica un foco de infección que no sea IPPBc o EID, se debe considerar la instauración de un tratamiento antibacteriano alternativo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento del tipo específico de infección(es) presente(s).

Anafilaxia/reacciones de hipersensibilidad

Anafilaxia/reacciones de hipersensibilidad se informaron con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la Daptomicina. Si llegara a suceder una reacción alérgica a la Daptomicina, descontinúe el medicamento e inicie una terapia adecuada.

Neumonía

Este medicamento no se indica para el tratamiento de la neumonía. Se ha demostrado en estudios clínicos que Daptomicina no es eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (neumonía por inhalación o adquirido por el aire), debido a la ligación al surfactante pulmonar y consecuente inactivación.

Efectos musculo esquelético

Aumento en los niveles de CPK en el plasma, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis se relataron durante el tratamiento con Daptomicina.

Se recomienda que:

- Los pacientes que estén recibiendo Daptomicina sean monitoreadas para el desarrollo de dolores musculares o debilidad, particularmente de las extremidades distales.
- En los pacientes que reciben Daptomicina, evaluar los niveles de CPK en el comienzo y en intervalos regulares (por lo menos semanalmente) y, más frecuentemente en los pacientes que recibieron tratamiento concomitante o reciente antes de la terapia con inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- Monitorear a los pacientes que desarrollen aumentos de la CPK mientras reciben Daptomicina de forma más frecuente a una vez por semana.
- La Daptomicina debe discontinuarse en pacientes con señales y síntomas inexplicables de miopatía en asociación al aumento de los niveles de CPK mayores a 1.000 U/L (aproximadamente 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y en pacientes sin síntomas relatados que tienen aumentos marcantes en la CPK, con niveles mayores a 2.000 U/L ($\geq 10 \times$ LSN).
- La suspensión temporaria de los agentes asociados a la rabdomiólisis, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en pacientes que reciben Daptomicina debe considerarse.

Neuropatía periférica

Los médicos deben estar atentos a las señales y síntomas de neuropatía periférica en pacientes que reciben Daptomicina.

Neumonía eosinofílica

La neumonía eosinofílica ha sido relatada en pacientes que reciben Daptomicina. En los relatos asociados a Daptomicina, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos. En general, los pacientes desarrollaron neumonía eosinofílica 2-4 semanas después del inicio de Daptomicina y hubo mejora cuando el uso de Daptomicina se interrumpió y se inició la terapia con esteroide. La recurrencia de neumonía eosinofílica después de la reexposición ha sido relatada. Los pacientes que desarrollaron estas señales y síntomas al recibir Daptomicina, deben someterse a evaluación médica inmediata, lo que incluye, si fuera apropiado, lavado bronco alveolar, para excluir otras causas (por ejemplo, infección bacteriana, infección por hongos, parásitos, otros medicamentos) y Daptomicina debe interrumpirse inmediatamente. Se recomienda el tratamiento con corticoides sistémicos.

Diarrea asociada al *Clostridium difficile*

La diarrea asociada al *Clostridium difficile* (DACD) fue relatada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, lo que incluye Daptomicina. Si hubiera sospecha o confirmación de DACD, la

Daptomicina podrá discontinuarse y el tratamiento adecuado instituirse, como se indique clínicamente.

Persistencia o recurrencia de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Los pacientes con persistencia o recurrencia de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* o respuesta clínica insatisfactoria deben repetir los cultivos de sangre. Si el hemocultivo fuera positivo para *S. aureus*, deben realizarse pruebas de susceptibilidad de concentración inhibidora mínima (CIM) del caso aislado, utilizando un procedimiento estandarizado y debe realizarse la evaluación diagnóstica del paciente para descartar focos de infección aislados. Pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas apropiadas (por ej.: desbridamiento, remoción de dispositivos prostéticos, cirugía de sustitución de válvula) y/o consideración de mudanza en el régimen de antibacterianos.

Microorganismos no susceptibles

El uso de antibacterianos puede favorecer la proliferación de microorganismos no susceptibles. Si ocurriera una suprainfección durante la terapia, tomar las medidas adecuadas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, tanto la función renal como la CPK deben monitorearse de forma más frecuente que una vez a la semana.

Pacientes pediátricos

En el caso de pacientes pediátricos con edad inferior a 1 año, no se les debe administrar Daptomicina debido al riesgo de efectos potenciales en los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos.

Interferencia en los exámenes serológicos

Interacciones medicamento-exámenes de laboratorio.

Se observó falso alargamiento de tiempo de protrombina (TP) y elevación de la Razón Normal Internacional (INR) cuando determinados agentes de tromboplastina recombinante se utilizaron para el ensayo (ver "Interacciones medicamentosas").

Embarazo y lactancia

Daptomicina solo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo al feto. No está recomendado su uso durante la lactancia, ya que se han detectado concentraciones ínfimas de fármaco en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Daptomicina no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas.

INTERACCIONES

La Daptomicina sufre pequeño o nulo metabolismo mediado por el citocromo P450. Es improbable que la Daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450.

Interacciones observadas por las que no recomienda el uso simultáneo

Pruebas analíticas o farmacológicas

Cuando en los análisis se utilizan ciertas tromboplastinas recombinadas como reactivos, se ha observado que la presencia de concentraciones plasmáticas clínicamente importantes de daptomicina causa una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP), que es considerable y dependiente de la dosis, así como una elevación del índice internacional normalizado (IIN). Se puede reducir el mínimo el riesgo de obtener un resultado de TP/IIN engañosamente elevado (debido a la interacción con la tromboplastina recombinada) si se obtienen muestras para la evaluación del TP o IIN cerca del momento en que se alcanza concentraciones plasmáticas mínimas de daptomicina. No obstante, puede que las concentraciones mínimas de daptomicina sean suficientes para causar una interacción.

Si el facultativo se encuentra con un resultado anormalmente alto de TP/IIN en un paciente tratado con daptomicina, se recomienda:

- a) Repetir la determinación de TP/IIN tras especificar que la muestra se obtenga justo antes de administrar la dosis siguiente de daptomicina (es decir, al momento que la concentración del fármaco es mínima). Si el valor de TP/IIN obtenido justo antes de administrar la dosis siguiente sigue siendo considerablemente más elevado de lo que cabría esperar, cabe la posibilidad de utilizar otro método de determinación de PT/IIN.
- b) Evaluar otras causas que pudieran explicar los resultados anormalmente elevados de TP/IIN

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Se tienen escasos antecedentes de coadministración de inhibidores de HMG-CoA reductasa y daptomicina, por lo tanto, habrá que considerar la interrupción temporal del uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en pacientes que reciban daptomicina.

Interacciones que hay que tomar en consideración

La Daptomicina se evaluó en estudios de interacción fármaco-fármaco en humanos con aztreonam, tobramicina, warfarina, simvastatina y probenecid. La Daptomicina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la warfarina o probenecid, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de la Daptomicina. La farmacocinética de la Daptomicina no fue alterada significativamente por el aztreonam.

A pesar de que se observaron pequeñas alteraciones en la farmacocinética de la Daptomicina y tobramicina durante la coadministración de Daptomicina por infusión intravenosa con duración de 30 minutos, en la dosis de 2 mg/kg, las alteraciones no fueron estadísticamente significativas. La interacción entre Daptomicina y tobramicina con una dosis clínica de Daptomicina es desconocida. Es necesario tener cautela cuando se coadministra Daptomicina con tobramicina.

La experiencia de la administración concomitante de Daptomicina con warfarina es limitada. No se realizaron estudios de Daptomicina con anticoagulantes (diferentes de la warfarina). Monitorear la actividad anticoagulante en pacientes que están recibiendo Daptomicina y warfarina en los primeros días después del inicio de la terapia con Daptomicina.

EFFECTOS ADVERSOS

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos.

Durante los estudios clínicos de Daptomicina, las siguientes reacciones adversas al medicamento se relataron durante la terapia y durante el seguimiento.

Las reacciones adversas de los estudios clínicos están listadas de acuerdo con el sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema-órgano, las reacciones adversas se clasifican según frecuencia, quedando las más frecuentes primero. Además de ello, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: (CIOMS III): Muy comunes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Inusuales $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); Muy Raras: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

Frecuencias de reacciones adversas en los estudios clínicos

Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infecciones fúngicas, infecciones del tracto urinario, infección por Cándida	Común
Fungemia, candidiasis vaginal, candidiasis oral	Inusual
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Anemia	Común
Eosinofilia, linfadenopatía, trombocitosis, leucocitosis, trombocitopenia	Inusual
Trastorno del metabolismo y nutrición	
Disminución del apetito, hiperglicemia, desequilibrio electrolítico, hipomagnesemia, aumento de bicarbonato sérico	Inusual
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad, insomnio	Común
Cambio del estado mental, alucinación (no especificado)	Inusual
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos, cefalea	Común
Parestesia, trastorno del paladar, temblores, irritación ocular, discinesia	Inusual
Trastornos visuales	

Visión borrosa	Inusual
Trastornos del oído y laberinto	
Vértigo, zumbido	Inusual
Trastornos cardiacos	
Arritmia supraventricular, fibrilación atrial, palpitación atrial, paro cardiaco	Inusual
Trastornos vasculares	
Hipertensión, hipotensión	Común
Rubor	Inusual
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal, constipación, diarrea, náusea, vómito, flatulencia, hinchazón, distensión abdominal	Común
Dispepsia, estomatitis, boca seca, incomodidad epigástrica, dolor gingival, hipoestesia oral.	Inusual
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia	Rara
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	
Erupción cutánea, prurito	Común
Urticaria, eczema, erupción cutánea vesicular	Inusual
Trastornos musculo esqueléticos y tejido conjuntivo	
Dolor de los miembros	Común
Artralgia, dolor muscular, debilidad muscular, mialgia, calambres musculares	Inusual
Trastornos renales y urinarios	
Insuficiencia renal, lo que incluye alteraciones y falencia renales, proteinuria, lesión renal (no especificado)	Inusual
Trastornos del sistema reproductivo y mama	
Vaginitis	Inusual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Reacciones en el lugar de la infusión, pirexia, astenia	Común
Fatiga, escalofríos, hipersensibilidad	Inusual
De laboratorio	
Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, exámenes de función hepática anormales (TGO, TGP o fosfatasa alcalina aumentadas)	Común
Aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL) sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la Razón Normal Internacional (RNI), aumento de fósforo en la sangre, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Inusual
Tiempo de protrombina (TP) prolongado	Rara

Reacciones adversas de experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se relataron en el periodo de postcomercialización con Daptomicina. Dado que estas reacciones adversas fueron relatadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con seguridad las frecuencias, las que son, por lo tanto, categorizadas como desconocida. Las reacciones adversas están enlistadas de acuerdo con la clase sistema-órgano MedDRA.

Reacciones de experiencias postcomercialización

Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada al *Clostridium difficile**

Trastornos del sistema inmunológico y sanguíneo

Anemia, reacciones de hipersensibilidad* que incluye, pero no se limita a, anafilaxia, angioedema, erupción cutánea relacionada al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eosinofilia pulmonar, picor, urticaria, falta de aire, dificultad para tragar, eritema troncal

Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinal

Neumonía eosinofílica, tos, neumonía en organización

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Reacciones cutáneas graves, que incluye Síndrome de Stevens-Johnson y erupción cutánea vesicular, con o sin involucramiento de las mucosas, pustulosis exantemática generalizada aguda

Trastornos musculo esqueléticos y tejido conjuntivo

Rabdomiólisis*

De laboratorio

Aumento de la mioglobina

Condiciones generales y de administración

Pirexia

*Ver ítem “Advertencias y precauciones”

CLASIFICACIÓN ATC: J01XX09

GRUPO TERAPÉUTICO: Otros antibióticos.

FARMACOLÓGICA

a. Farmacodinamia

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico de aminoácidos de 13 miembros activo solo contra bacterias gram positivas. Ha demostrado su actividad in vitro contra enterococos (incluidos *enterococos* resistentes a glucopéptidos (GRE)), *estafilococos* (incluido *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), *estreptococos* y *corinebacterias*. La daptomicina se deriva del producto de fermentación de *Streptomyces roseosporus*.

b. Mecanismo de acción

La daptomicina parece unirse o insertarse en la membrana externa de las bacterias grampositivas. La unión e integración de la daptomicina en la membrana celular depende del calcio. Los iones de calcio causan un cambio conformacional en la daptomicina, lo que aumenta su anfipaticidad (grupo de la cabeza hidrofílica y grupo de la cola hidrofóbica), lo que lleva a la incorporación a la membrana celular. Esta unión provoca una rápida despolarización, lo que resulta en una pérdida del potencial de membrana que conduce a la inhibición de la síntesis de proteínas, ADN y ARN, lo que resulta en la muerte de las células bacterianas. La actividad bactericida de la daptomicina depende de la concentración. Existe evidencia in vitro de sinergia con antibióticos β -lactámicos.

c. Farmacocinética

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

i. Absorción

En general, presenta una farmacocinética lineal e independiente del tiempo a una dosis de 4–12 mg/kg IV en un período de 30 minutos como una dosis única diaria hasta por 14 días en adultos. una vez cada 24 horas. Las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario se alcanzan en el tercer dosificado diario.

ii. Distribución

El volumen de distribución en el estado estacionario de daptomicina en sujetos adultos sanos fue aproximadamente de 0,1 L/kg e independiente de la dosis. Los estudios de la distribución tisular realizados en ratas mostraron que daptomicina parece penetrar mínimamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria tras la administración única y múltiple.

La unión a la proteína plasmática de la daptomicina es reversible e independiente de la concentración, principalmente a la albúmina sérica, con un rango de unión global del 90% al 93% de una manera independiente de la concentración y la unión a las proteínas séricas tendió a ser menor (rango de unión media de 84 a 88%) en sujetos adultos con insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina <30 mL/min o en diálisis). La unión a proteínas de daptomicina en sujetos

adultos con insuficiencia hepática leve a moderada (clase B Child-Pugh) fue similar a aquella de los sujetos adultos sanos.

iii. Metabolismo

Se han detectado cantidades menores de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en la orina. El sitio del metabolismo no ha sido identificado.

Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que daptomicina no inhibe ni induce las actividades de las siguientes isoformas del citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es poco probable que daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por el sistema P450.

iv. Eliminación

La daptomicina se excreta principalmente por el riñón. En un estudio de balance de masa de 5 sujetos sanos que usaban daptomicina radiomarcada, aproximadamente el 78% de la dosis administrada se recuperó de la orina en función de la radiactividad total (aproximadamente el 52% de la dosis basada en concentraciones microbiológicamente activas) y el 5,7% de la dosis se recuperó de las heces (recolectadas por hasta 9 días) en base a la radiactividad total.

La vida media de eliminación es 8 a 9 horas (hasta 28 horas en insuficiencia renal).

d. Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

La farmacocinética de la Daptomicina se evaluó en 12 voluntarios ancianos sanos (≥ 75 años) y en 11 controles jóvenes sanos (18 a 30 años).

Después de la administración de una dosis única de Daptomicina de 4 mg/kg por infusión intravenosa con duración de 30 minutos, el promedio total de clearance (depuración) de Daptomicina fue aproximadamente 35 % menor y el promedio de la AUC fue aproximadamente 58% mayor en voluntarios ancianos cuando se compararon con aquellos voluntarios jóvenes sanos. No hubo diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de la Daptomicina después de una dosis única de Daptomicina de 4 mg/kg se evaluó en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones por gram positivos. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12 a 17 años fue semejante al de los adultos sanos. En dos grupos más jóvenes (7 a 11 años y 2 a 6 años), el clearance (depuración) total fue mayor en comparación con el de adolescentes, lo que resulta en menor exposición (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) y menor vida media de eliminación. Después de una dosis única de 8 o 10 mg/kg en niños de 2 a 6 años, el clearance (depuración) y la vida media de eliminación fueron equivalente a estos parámetros en el grupo de mismo rango etario que recibió una dosis de 4 mg/kg. En un estudio de dosis única en bebés de 3 a 12 meses de edad (4 mg/kg) y 13 a 24 meses de edad (6 mg/kg), el clearance (depuración) y la vida media de eliminación de la Daptomicina fueron similares a estos parámetros en niños de 2 a 6 años que recibieron una dosis única de 4, 8 o 10 mg/kg. Los resultados de estos estudios demostraron que la exposición en pacientes pediátricos (<12 años) en todas las dosis es menor que la exposición en adultos en dosis comparables). La eficacia no se evaluó en estos estudios de dosis única.

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis única de 4 mg/kg o 6 mg/kg de Daptomicina por infusión intravenosa con duración de 30 minutos en individuos con diferentes grados de insuficiencia renal, el clearance (depuración) total de la Daptomicina disminuyó y la exposición sistémica (AUC) aumentó.

El promedio de la AUC en pacientes con CLcr < 30 mL/min y en pacientes en diálisis (diálisis peritoneal ambulatoria continua y hemodiálisis) medidos después de la diálisis fue de aproximadamente 2 y 3 veces mayor, respectivamente, que en pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la Daptomicina se evaluó en 10 voluntarios con alteraciones hepáticas moderadas (Child-Pugh Clase B) y se comparó en voluntarios sanos (N=9) clasificados según género, edad y peso. La farmacocinética de la Daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) no se evaluó.

Pacientes con obesidad

La farmacocinética de la Daptomicina se evaluó en 6 voluntarios moderadamente obesos (Índice de Masa Corporal - IMC 25 a 39,9 kg/m²) y 6 voluntarios extremadamente obesos (IMC ≥ 40 kg/m²). La AUC fue aproximadamente 30% mayor en los voluntarios moderadamente obesos y 31% mayor en los voluntarios extremadamente obesos, al ser comparada con los controles no obesos.

Lactancia

En un estudio con un único caso humano, se administró Daptomicina por vía intravenosa diariamente por 28 días a una madre lactante en una dosis de 6,7 mg/kg/día y las muestras de leche materna de la paciente se recolectaron a lo largo de un periodo de 24 horas en el 27° día. La mayor concentración medida de Daptomicina en la leche materna fue de 0,045 mcg/mL, que es una concentración baja.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se aconseja tomar cuidados apropiados. La Daptomicina es lentamente removida del cuerpo por hemodiálisis (aproximadamente 15% de la dosis administrada se remueve dentro de 4 horas) y por diálisis peritoneal (aproximadamente 11 % de la dosis administrada se remueve dentro de 48 horas).

ALMACENAMIENTO

Si se conserva refrigerado (temperatura entre 2 y 8°C), el plazo de validez es de 24 meses a partir de la fecha de elaboración, que se encuentra impresa en el envase del producto.

Después de la reconstitución, puede mantenerse por 12 horas a 25°C y hasta 48 24 horas si se almacena refrigerado (temperatura entre 2 y 8°C).

Se recomienda que el producto sea utilizado de forma inmediata. En caso contrario, los tiempos de almacenamiento “en uso” son de responsabilidad del usuario.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.