FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daptomicina Cipla 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Daptomicina Cipla 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Daptomicina Cipla 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cada vial contiene 350 mg de daptomicina.

1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 7 ml de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).

Daptomicina Cipla 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cada vial contiene 500 mg de daptomicina.

1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución con 10 ml de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio"

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión
Torta o polvo liofilizado de color amarillo pálido a marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Daptomicina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1).

- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc).
- Pacientes adultos con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*. Se recomienda tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los agentes antibacterianos al tomar la decisión de utilizar daptomicina, que debe estar basada en el asesoramiento de un experto. Ver secciones 4.4 y 5.1.
- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años de edad) con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). Para su uso en adultos la bacteriemia debe estar asociada a EID o IPPBc, mientras que para su uso en pacientes pediátricos, la bacteriemia debe estar asociada a IPPBc.

Daptomicina es activa frente a bacterias gram-positivas solamente (ver sección 5.1). En el caso de infecciones mixtas en que se sospecha la presencia de bacterias gram-negativas y/o

ciertos tipos de bacterias anaeróbicas, Daptomicina se debe administrar simultáneamente con agentes antibacterianos apropiados.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Los ensayos clínicos en pacientes utilizaron la perfusión de daptomicina al menos durante 30 minutos. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con la administración de daptomicina como una inyección durante 2 minutos. Esta forma de administración únicamente se estudió en voluntarios sanos. Sin embargo, cuando se compara con la misma dosis administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética y perfil de seguridad de daptomicina (ver también secciones 4.8 y 5.2).

Posología

Adultos
- IPPBc sin BSA concurrente: 4 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas durante 7-14 días, o hasta la desaparición de la infección (ver sección 5.1).
- IPPBc con BSA concurrente: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puede ser necesaria una duración del tratamiento superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente.
- EID conocida o sospechada debido a *Staphylococcus aureus*: 6 mg/kg de daptomicina administrados una vez cada 24 horas. Ver a continuación las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Daptomicina se administra por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% (ver sección 6.6). Daptomicina no se debe utilizar más frecuentemente que una vez al día.

Los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) se deben medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
Daptomicina se elimina principalmente a través del riñón.

Debido a la experiencia clínica limitada (ver a continuación tabla y pie de tabla), daptomicina se debe utilizar solamente en pacientes adultos con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina CLCr < 80 ml/min) únicamente cuando se considere que el beneficio clínico esperado supera el riesgo potencial. Se debe monitorizar estrechamente la respuesta al tratamiento, la función renal y los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) en todos los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver también secciones 4.4 y 5.2). No se ha establecido la pauta posológica para daptomicina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal según indicación y aclaramiento de creatinina

Indicación de uso	**Aclaramiento de creatinina**	**Recomendación de dosis**	**Comentarios**
IPPBc sin BSA	≥ 30 ml/min	4 mg/kg una vez al día	Ver sección 5.1

	< 30 ml/min	4 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)
EID o IPPBc asociadas a BSA	≥ 30 ml/min	6 mg/kg una vez al día	Ver sección 5.1
	< 30 ml/min	6 mg/kg cada 48 horas	(1, 2)

IPPBc = infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por *S. aureus*
(1) La seguridad y eficacia del ajuste del intervalo de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada en estudios farmacocinéticos y resultados de modelos farmacocinéticos (ver secciones 4.4 y 5.2).
(2) El mismo ajuste de dosis, el cual está basado en los datos farmacocinéticos (PK) en voluntarios incluyendo resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes adultos con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Siempre que sea posible, daptomicina se debe administrar tras haber completado la diálisis en los días de diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se precisa un ajuste de la dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh). Por lo tanto, la administración de daptomicina a estos pacientes se debe realizar con cautela.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada se administrará la dosis recomendada, excepto en aquellos con insuficiencia renal grave (ver arriba y la sección 4.4).

Población pediátrica (de 1 a 17 años)
Las pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos basadas en la edad y en la indicación se muestran a continuación.

<table>
<tr><th rowspan="3">Grupo de edad</th><th colspan="4">Indicación</th></tr>
<tr><th colspan="2">IPPBc sin BSA</th><th colspan="2">IPPBc asociada a BSA</th></tr>
<tr><th>Pauta posológica</th><th>Duración del tratamiento</th><th>Pauta posológica</th><th>Duración del tratamiento</th></tr>
<tr><td>12 a 17 años</td><td>5 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos</td><td rowspan="4">Durante un máximo de 14 días</td><td>7 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos</td><td rowspan="4">(1)</td></tr>
<tr><td>7 a 11 años</td><td>7 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos</td><td>9 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos</td></tr>
<tr><td>2 a 6 años</td><td>9 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos</td><td>12 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos</td></tr>
<tr><td>1 a < 2 años</td><td>10 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos</td><td>12 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos</td></tr>
<tr><td colspan="5">IPPBc = infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por S. aureus;
(1) La duración mínima de daptomicina para BSA pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. Puede ser necesaria una duración de daptomicina superior a 14 días de acuerdo con el riesgo de complicaciones percibido en cada paciente individualmente. En el estudio para BSA pediátrica, la duración media de daptomicina IV fue de 12 días, con un intervalo de 1 a 44 días. La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.</td></tr>
</table>

Daptomicina se administra por vía intravenosa en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % (ver sección 6.6). Daptomicina no se debe administrar más de una vez al día.

Los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) se deben medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) durante el tratamiento (ver sección 4.4).

No se debe administrar daptomicina a pacientes pediátricos de menos de un año de edad debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos (ver sección 5.3).

Forma de administración
En adultos, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa (ver sección 6.6) durante un período

de 30 minutos o vía inyección intravenosa (ver sección 6.6) durante un período de 2 minutos.

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 7 y 17 años, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos (ver sección 6.6). En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 6 años, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 60 minutos (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General
Si tras el inicio del tratamiento con daptomicina 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).

Reacciones anafilácticas/hipersensibilidad
Se han notificado reacciones anafilácticas/hipersensibilidad con daptomicina. Si se produce una reacción alérgica a daptomicina, se debe interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Neumonía
Ha quedado demostrado en los ensayos clínicos que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, daptomicina no está indicado para el tratamiento de la neumonía.

EID debida a *Staphylococcus aureus*
Los datos clínicos sobre el uso de daptomicina en el tratamiento de la EID debida a *Staphylococcus aureus*
se limitan a 19 pacientes adultos (ver “Eficacia clínica en adultos” en la sección 5.1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de daptomicina en niños y adolescentes menores de 18 años con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*.

No se ha demostrado la eficacia de daptomicina en pacientes con infecciones en la válvula protésica o con endocarditis infecciosa del lado izquierdo debida a *Staphylococcus aureus.*

Infecciones profundas establecidas
Los pacientes con infecciones profundas establecidas se deben someter sin retraso a cualquier intervención quirúrgica que sea necesaria (p.ej. desbridamiento, extirpación de dispositivos protésicos, cirugía de sustitución de la válvula).

Infecciones enterocócicas
No existe evidencia suficiente para poder determinar la posible eficacia clínica de daptomicina en infecciones causadas por enterococos, incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium.* Además, no se han identificado las pautas posológicas de daptomicina apropiadas para el tratamiento de infecciones enterocócicas, con o sin bacteriemia. Se han notificado fracasos con daptomicina en el tratamiento de infecciones causadas por enterococos que estuvieron acompañadas principalmente por bacteriemia. En algunos casos, este fracaso terapéutico estuvo asociado con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina (ver sección 5.1).

Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede favorecer el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas apropiadas.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con daptomicina (ver sección 4.8). Si se confirma o sospecha la DACD, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con daptomicina e instaurar una terapia adecuada según esté indicado clínicamente.

Interacciones fármaco/ensayos de laboratorio

Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante (ver también sección 4.5).

Creatinfosfoquinasa y miopatía

Durante la terapia con daptomicina se han observado incrementos de los niveles de la creatinfosfoquinasa en el plasma (CPK; isoenzima MM) asociados con dolores musculares y/o debilidad y casos de miositis, mioglobinemia y rabdomiolisis (ver también las secciones 4.5, 4.8 y 5.3). Durante los ensayos clínicos, se produjeron acusados incrementos de la CPK en el plasma superando 5 veces el Límite Superior de la Normalidad (LSN) sin síntomas musculares, con mayor frecuencia en los pacientes tratados con daptomicina (1,9%) que en aquellos que recibieron un fármaco comparador (0,5%). Por lo tanto, se recomienda que:

- La CPK en el plasma se debe medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez por semana) en todos los pacientes durante la terapia.
- La CPK se debe medir más frecuentemente (p.ej. al menos las dos primeras semanas de tratamiento, cada 2-3 días) en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina
  < 80 ml/min, ver también sección 4.2), incluyendo aquellos con hemodiálisis o CAPD, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatía (por ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina).
- En los pacientes con niveles iniciales de la CPK superiores en más de 5 veces al límite superior de la normalidad no puede descartarse que el riesgo de sufrir más incrementos durante el tratamiento con daptomicina sea mayor. Esto se debe tener en cuenta al iniciar una terapia con daptomicina y, en caso de administración, estos pacientes deben ser monitorizados más de una vez por semana.
- No se debe administrar daptomicina a pacientes que estén tomando otros medicamentos asociados con miopatía, a no ser que se considere que el beneficio para el paciente es superior al riesgo.
- Los pacientes se deben monitorizar regularmente durante la terapia para detectar cualquier signo o síntoma que pueda indicar una miopatía.
- Se deben monitorizar los niveles de CPK cada dos días en todo paciente que desarrolle un dolor muscular de etiología desconocida, dolor a la palpación, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, debe interrumpirse la administración de daptomicina si el nivel de la CPK alcanza un valor mayor de 5 veces el límite superior al normal.

Neuropatía periférica

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que pudieran indicar una neuropatía periférica durante la terapia con daptomicina se deben monitorizar y se debe considerar la interrupción del tratamiento con daptomicina (ver secciones 4.8 y 5.3).

Población pediátrica

Los niños menores de un año no deben recibir daptomicina debido al riesgo de efectos potenciales sobre el sistema muscular, neuromuscular, y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) que se observaron en perros neonatos (ver sección 5.3).

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo daptomicina (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos notificados asociados con daptomicina, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos o neumonía organizativa. La mayoría de los casos se produjeron después de más de 2 semanas de tratamiento con daptomicina y mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento con el mismo y se inició el tratamiento con esteroides. Se ha notificado recurrencia de la neumonía eosinofílica en relación a la reexposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras estén recibiendo daptomicina deben ser sometidos a una evaluación médica rápida, incluyendo, si es necesario, lavado broncoalveolar, para excluir otras causas (p.ej. infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos). Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con daptomicina e iniciarse el tratamiento con esteroides sistémicos en caso necesario.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado con daptomicina reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) que incluyen reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y erupción vesicoampollar con o sin afectación de la membrana mucosa (Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben controlar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente daptomicina y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave con el uso de daptomicina, en ningún momento se debe reiniciar el tratamiento con daptomicina en dicho paciente.

Nefritis tubulointersticial

Se ha notificado nefritis tubulointersticial (NTI) con daptomicina en poscomercialización. Los pacientes que, mientras estén recibiendo daptomicina, desarrollen fiebre, erupción, eosinofilia y/o insuficiencia renal o empeoramiento de la misma deben ser sometidos a una evaluación médica. Si se sospecha de NTI, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con daptomicina y se deben tomar medidas y/o un tratamiento adecuado.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal durante el tratamiento con daptomicina. La insuficiencia renal grave puede también, por sí mismo, predisponer a una elevación de los niveles de daptomicina, los cuales pueden incrementar el riesgo de desarrollo de una miopatía (ver arriba).

Se necesita un ajuste del intervalo de dosis de daptomicina en pacientes adultos cuyo aclaramiento de la creatinina sea < 30 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). La seguridad y la eficacia del ajuste de los intervalos de dosis no se han evaluado en los ensayos clínicos controlados y la recomendación está basada principalmente en datos de modelos farmacocinéticos. daptomicina sólo se debe usar en tales pacientes si se considera que el beneficio clínico esperado supera al riesgo potencial.

Se recomienda precaución cuando se administre daptomicina a pacientes que padezcan ya algún grado de insuficiencia renal (aclaramiento de la creatinina < 80 ml/min) antes del inicio de la terapia con daptomicina. En estos casos, se recomienda una monitorización periódica de la función renal (ver también sección 5.2).

Además, se recomienda una monitorización periódica de la función renal durante la administración conjunta de agentes potencialmente nefrotóxicos, con independencia de la función renal preexistente del paciente (ver también sección 4.5).

No se ha establecido la pauta posológica para Daptomicina Cipla en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Obesidad

En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m^2 pero con un aclaramiento de la creatinina > 70 ml/min, el $AUC_{0-\infty}$ (área bajo la curva) de daptomicina aumentó significativamente (un 42% de media) en comparación con los controles no obesos. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de daptomicina en los pacientes muy obesos y, por ello, se recomienda precaución. Sin embargo, a día de hoy no hay evidencia de que sea necesario el reducir la dosis (ver sección 5.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450). Es improbable que daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450.

Se realizaron estudios de interacción para daptomicina con aztreonam, tobramicina, warfarina y probenecid. Daptomicina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de warfarina o probenecid, ni estos medicamentos alteraron la farmacocinética de daptomicina. La farmacocinética de daptomicina no se vió significativamente alterada por aztreonam.

Aunque se observaron pequeños cambios en la farmacocinética de daptomicina y tobramicina durante la administración conjunta mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos utilizando una dosis de daptomicina de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis autorizada de daptomicina. Se recomienda precaución cuando daptomicina se administra conjuntamente con tobramicina.

La experiencia con la administración concomitante de daptomicina y warfarina es limitada. No se han realizado estudios de daptomicina con anticoagulantes distintos de warfarina. Debe monitorizarse la actividad anticoagulante en pacientes que reciben daptomicina y warfarina durante los primeros días después de iniciar el tratamiento con daptomicina.

Se dispone de una experiencia limitada en relación con la administración concomitante de daptomicina con otros medicamentos que puedan causar una miopatía (p.ej. inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Sin embargo, se produjeron algunos casos de incrementos considerables de la CPK, así como de rabdomiolisis, en pacientes adultos que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo

tiempo que daptomicina. Se recomienda la interrupción, siempre que sea posible, de la administración de otros medicamentos asociados a miopatía durante el tratamiento con daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta superen a los riesgos. Si no se puede evitar la administración simultánea, los niveles de CPK se deben medir más de una vez por semana y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía. Ver secciones 4.4, 4.8 y 5.3.

Daptomicina se elimina fundamentalmente por filtración renal, por lo que los niveles en el plasma se pueden ver incrementados durante la administración simultánea de medicamentos que reducen la filtración renal (por ej. AINEs e inhibidores de la COX-2). Además, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica durante la administración simultánea debido a la suma de los efectos renales. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre daptomicina simultáneamente con cualquier otro medicamento que se sepa que reduce la filtración renal.

Durante la farmacovigilancia postcomercialización se han notificado casos de interferencia entre daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/cociente o ratio internacional normalizado (TP/INR). Esta interferencia causa

una falsa prolongación del TP y una elevación del INR. Si se observan desviaciones inexplicables de los valores de TP/INR en pacientes que usan daptomicina, se debe pensar en una posible interacción *in vitro* en el análisis del laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos puede minimizarse tomando muestras para los ensayos del TP o del INR en un momento en el cual las concentraciones plasmáticas de daptomicina sean mínimas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Daptomicina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, es decir, solamente si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia
En un estudio de un único caso en humanos, daptomicina se administró por vía intravenosa diariamente durante 28 días a una madre lactante a una dosis de 500 mg/día, y se recogieron muestras de leche de la paciente durante un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración medida más elevada de daptomicina en la leche fue de 0,045 mcg/ml, la cual es una concentración baja. Por lo tanto, hasta que no se obtenga una mayor experiencia, debe interrumpirse la lactancia cuando daptomicina se administra a madres lactantes.

Fertilidad
No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para daptomicina. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Considerando las reacciones adversas observadas, se considera poco probable que daptomicina produzca efecto alguno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En los ensayos clínicos, 2.011 sujetos adultos recibieron daptomicina. En estos ensayos, 1.221 sujetos recibieron una dosis diaria de 4 mg/kg, de los cuales 1.108 eran pacientes y 113 eran voluntarios sanos; 460 sujetos recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, de los cuales 304 eran pacientes y 156 eran voluntarios sanos. En estudios pediátricos, 372 pacientes recibieron daptomicina, de los cuales 61 recibieron una dosis única y 311 recibieron una pauta terapéutica para IPPBc o BSA (dosis diarias de intervalo de 4 mg/kg a 12 mg/kg). Se notificaron reacciones adversas (es decir, consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) con una frecuencia similar en los tratamientos con daptomicina y comparador.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia definida como frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)) son: Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)), erupción, prurito, dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa elevada en suero (CPK), reacciones en la zona de perfusión,

pirexia, astenia.

Las reacciones adversas notificadas menos frecuentemente, pero más graves, incluyen reacciones de hipersensibilidad, neumonía eosinofílica (ocasionalmente se presenta como neumonía organizativa), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), angioedema y rabdomiolisis.

Tabla de reacciones adversas

Se notificaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento, clasificadas en intervalos de frecuencias definidos como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

TABLA 1 REACCIONES ADVERSAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS E INFORMES POSCOMERCIALIZACIÓN

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	*Frecuentes:*	Infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis
	Poco frecuentes:	Fungemia
	Frecuencia no conocida:*	Diarrea asociada a *Clostridium difficile***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Frecuentes:*	Anemia
	Poco frecuentes:	Trombocitemia, eosinofilia, elevación del cociente o ratio internacional normalizado (INR), leucocitosis
	Raras:	Tiempo de protrombina (TP) prolongado
	Frecuencia no conocida:*	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuencia no conocida*:*	Hipersensibilidad**, notificaciones espontáneas aisladas con síntomas que incluyen, entre otros, angioedema, eosinofilia pulmonar, sensación de tumefacción orofaríngea, reacción anafiláctica**, reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, sibilancias, pirexia, escalofrío, rubefacción, vértigo, síncope y sabor metálico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*Poco frecuentes:*	Disminución del apetito, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	*Frecuentes:*	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:* *Poco frecuentes:* *Frecuencia no conocida*:*	Mareos, cefalea Parestesia, trastornos del gusto, temblor, irritación ocular Neuropatía periférica**
Trastornos del oído y del laberinto	*Poco frecuentes:*	Vértigo
Trastornos cardiacos	*Poco frecuentes:*	Taquicardia supraventricular, extrasístole
Trastornos vasculares	*Frecuentes:* *Poco frecuentes:*	Hipertensión, hipotensión Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Frecuencia no conocida*:*	Neumonía eosinofílica[1]**, tos
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:* *Poco frecuentes:*	Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión Dispepsia, glositis
Trastornos hepatobiliares	*Frecuentes:* *Raras:*	Niveles anormales de la función hepática[2] (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP)) Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* *Poco frecuentes:* *Frecuencia no conocida*:*	Erupción, prurito Urticaria Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**, erupción vesicoampollar con o sin afectación de la membrana mucosa (SSJ o NET)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	*Frecuentes:* *Poco frecuentes:* *Frecuencia no conocida*:*	Dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa elevada en suero (CPK)[2] Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, lactatodeshidrogenasa aumentada en suero (LDH), calambres musculares Rabdomiolisis[3]**
Trastornos renales y urinarios	*Poco frecuentes:*	Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, creatinina aumentada en suero
	Frecuencia no conocida:*	Nefritis tubulointersticial (NTI)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	*Poco frecuentes:*	Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:* *Poco frecuentes:*	Reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia Fatiga, dolor

* Basado en los informes poscomercialización. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia, por lo que ésta se define como frecuencia no conocida.

** Ver sección 4.4.

[1] Aunque la incidencia exacta de neumonía eosinofílica asociada con daptomicina es desconocida, hasta la fecha la tasa de notificaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

espontáneas es muy baja
(< 1/10.000 pacientes).

[2] En algunos casos de miopatía con la CPK elevada y síntomas musculares, los pacientes presentaron también valores de transaminasas elevados. Estos incrementos se encuentran posiblemente relacionados con los efectos sobre la musculatura esquelética. La mayoría de tales incrementos se correspondían con una toxicidad del grado 1-3 y se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

[3] En aquellos casos en que se disponía de información clínica sobre los pacientes para emitir un juicio, aproximadamente el 50% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rabdomiolisis.

Los datos de seguridad de la administración de daptomicina vía inyección intravenosa durante 2 minutos provienen de dos estudios farmacocinéticos en voluntarios adultos sanos. En base a los resultados de estos estudios, los dos métodos de administración de daptomicina, la inyección intravenosa durante 2 minutos y la perfusión intravenosa durante 30 minutos, tienen un perfil similar de tolerancia y seguridad. No existe una diferencia relevante en cuanto a la tolerancia local o en la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis se recomienda terapia de soporte. Daptomicina se elimina del cuerpo lentamente mediante hemodiálisis (aproximadamente un 15% de la dosis administrada se elimina en 4 horas) o mediante diálisis peritoneal (aproximadamente un 11% de la dosis administrada se elimina en 48 horas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos, código ATC: J01XX09

Mecanismo de acción
Daptomicina es un lipopéptido cíclico natural, activo únicamente contra las bacterias gram-positivas.

El mecanismo de acción consiste en la unión (en presencia de iones de calcio) a las membranas bacterianas de las células tanto en fase de crecimiento como estacionaria, causando una despolarización y conduciendo a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN. El resultado es la muerte de la célula bacteriana con una lisis celular insignificante.

Relación farmacocinética-farmacodinamia (PK/PD)
Daptomicina muestra una actividad bactericida en modelos animales *in vitro* e *in vivo*, rápida contra los organismos gram-positivos dependiente de la concentración. En modelos animales, los AUC/CMI (área bajo la curva/ concentración mínima inhibitoria) y las C_{max}/CMI (concentración máxima en el suero/concentración mínima inhibitoria) se corresponden con los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

resultados de eficacia y la previsión de muerte bacteriana *in vivo* para dosis únicas equivalentes a dosis de 4 mg/kg y 6 mg/kg una vez al día en humanos adultos.

Mecanismos de resistencia
Se han detectado cepas con una sensibilidad disminuida a daptomicina especialmente durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o tras la administración durante largos períodos de tiempo. En particular, existen notificaciones de fracasos terapéuticos en pacientes infectados con *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis o Enterococcus faecium*, incluyendo pacientes bacteriémicos, que se asocian con la selección de organismos con sensibilidad reducida o resistencia clara a daptomicina durante el tratamiento con la misma.

No es(son) del todo conocido(s) el(los) mecanismo(s) de resistencia a daptomicina.

Puntos de corte
Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para los estafilococos y los estreptococos (excepto *S. pneumoniae*) son: Sensible ≤ 1 mg/l y Resistente > 1 mg/l.

Sensibilidad
La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo para algunas especies seleccionadas y es deseable obtener información local acerca de la resistencia, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, debe buscarse el consejo de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea dudosa.

Especies comúnmente sensibles
Staphylococcus aureus *
Staphylococcus haemolyticus
Estafilococos coagulasa-negativos
*Streptococcus agalactiae**
Streptococcus dysgalactiae subesp. *equisimilis**
*Streptococcus pyogenes**
Estreptococos del grupo G
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp
Organismos con resistencia intrínseca
Organismos gram-negativos

* se refiere a especies contra las cuales se considera que la actividad ha sido demostrada satisfactoriamente en los ensayos clínicos.

Eficacia clínica en adultos
En dos ensayos clínicos en adultos para infecciones complicadas de piel y partes blandas, el 36% de los pacientes tratados con daptomicina cumplió con los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El tipo de infección tratado más comúnmente fue la infección asociada a una herida (en el 38% de los pacientes), mientras que el 21% sufría grandes abscesos. Estas limitaciones en cuanto a la población de pacientes tratados se deben tomar en cuenta a la hora de decidir si usar daptomicina.

En un ensayo abierto, controlado y randomizado en 235 pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (es decir, al menos un cultivo de sangre de *Staphylococcus aureus* positivo antes de recibir la primera dosis), 19 de 120 pacientes tratados con daptomicina cumplieron el criterio para Endocarditis infecciosa del lado derecho (EID). De los 19 pacientes, 11 estaban infectados con *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, y 8 con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En la tabla siguiente se muestra la tasa de éxito en pacientes con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

EID.

Población	Daptomicina	Comparador	Diferencias de Éxito
	n/N (%)	n/N (%)	Tasa (IC 95%)
Población por intención de tratar (ITT)			
EID	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Población por protocolo (PP)			
EID	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

Se notificó fracaso terapéutico debido a infecciones por *Staphylococcus aureus* persistentes o recidivantes en 19/120 (15,8%) pacientes tratados con daptomicina, 9/53 (16,7%) pacientes tratados con vancomicina y 2/62 (3,2%) pacientes tratados con penicilina antiestafilocócica semisintética. Entre estos fracasos terapéuticos, seis pacientes tratados con daptomicina y un paciente tratado con vancomicina estaban infectados con *Staphylococcus aureus* que desarrolló incrementos en las CMIs de daptomicina durante o después del tratamiento (ver "Mecanismos de resistencias" más arriba).

La mayoría de los pacientes que fallaron debido a infección por *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante presentaron infección profunda establecida y no fueron sometidos a la intervención quirúrgica necesaria.

Eficacia clínica en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de daptomicina se ha evaluado en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 17 años (Estudio DAP-PEDS-07-03) con IPPBc causada por patógenos Gram positivos. Los pacientes se incluyeron en un estudio con aproximación gradual y fueron separados en grupos según su edad. A cada grupo se le administró una dosis, una vez al día durante un máximo de 14 días, tal como se indica a continuación:

- Grupo de edad 1 (n=113): pacientes de 12 a 17 años tratados con daptomicina dosificada a 5 mg/kg o comparador de terapia de referencia (TDR);
- Grupo de edad 2 (n=113): pacientes de 7 a 11 años tratados con daptomicina dosificada a 7 mg/kg o TDR;
- Grupo de edad 3 (n=125): pacientes de 2 a 6 años tratados con daptomicina dosificada a 9 mg/kg o TDR;
- Grupo de edad 4 (n=45): pacientes de 1 a < 2 años tratados con daptomicina dosificada a 10 mg/kg o TDR.

La variable principal del Estudio DAP-PEDS-07-03 era evaluar la seguridad del tratamiento. Las variables secundarias incluían una evaluación de la eficacia de las dosis utilizadas en función de la edad de daptomicina intravenosa en comparación con la terapia de referencia. La variable clave de eficacia definida por el patrocinador fue el resultado clínico en la prueba de curación (PDC). Este resultado es definido por un director médico que no conoce el tratamiento al que está sometido el paciente.

Un total de 389 sujetos fueron tratados en el estudio, incluyendo 256 sujetos que recibieron daptomicina y 133 sujetos que recibieron el tratamiento de referencia. En todas las poblaciones el índice de éxito clínico fue comparable entre ambos brazos de tratamiento, daptomicina y TDR, confirmando así los análisis primarios de eficacia en la población ITT.

Resumen del resultado clínico en la PDC definida por el patrocinador:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	ÉXITO CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON IPPBC		
	Daptomicina n/N (%)	**Comparador n/N (%)**	**% diferencia**
Intención de tratar	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Intención de tratar modificada	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Clínicamente evaluable	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Evaluable microbiológicamente (EM)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

El índice de respuesta terapéutica total también fue parecido en los dos brazos de tratamiento, daptomicina y TDR para infecciones causadas por MRSA, MSSA y *Streptococcus pyogenes* (ver tabla siguiente; población evaluable micriobiológicamente (EM)); los índices de respuesta fueron > 94% para ambos brazos de tratamiento frente a estos patógenos comunes.

Resumen de la respuesta terapéutica total por tipo de patógeno de referencia (población EM):

Patógeno	**Ratio de éxito[a] total en pacientes pediátricos con IPPBc n/N (%)**	
	Daptomicina	**Comparador**
Staphylococcus aureus sensible a meticilina (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
Streptococcus pyogenes	17/18 (94%)	5/5 (100%)

[a] Sujetos que consiguieron éxito clínico (Respuesta Clínica de "Curación" o "´Mejora") y éxito microbiológico (respuesta frente a patógenos de "Erradicado" o "Erradicado Presuntamente") son clasificados como éxito terapéutico total.

Se evaluó la seguridad y eficacia de daptomicina en pacientes pediátricos con edades de 1 a 17 años (Estudio DAP-PEDBAC-11-02) que presentaban bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 en los siguientes grupos de edades, administrándoles dosis dependientes de la edad una vez al día durante un máximo de 42 días, tal y como sigue a continuación:

- Grupo de edad 1 (n=21): pacientes de 12 a 17 años tratados con daptomicina dosificada a 7 mg/kg o comparador de TDR;
- Grupo de edad 2 (n=28): pacientes de 7 a 11 años tratados con daptomicina dosificada a 9 mg/kg o TDR;
- Grupo de edad 3 (n=32): pacientes de 1 a 6 años tratados con daptomicina dosificada a 12 mg/kg o TDR.

El objetivo principal del Estudio DAP-PEDBAC-11-02 fue evaluar la seguridad de daptomicina intravenosa frente a los antibióticos de TDR. El objetivo secundario incluyó: resultado clínico basado en la evaluación de la respuesta clínica del evaluador que no conoce el tratamiento (éxito [curación, mejora], fracaso, o no evaluable) en la visita de la PDC; y la respuesta microbiológica (éxito, fracaso, o no evaluable) basada en la evaluación del patógeno infectante al inicio del tratamiento en la PDC.

En el estudio se trataron un total de 81 sujetos, incluyendo 55 sujetos que recibieron daptomicina y 26 sujetos que recibieron terapia de referencia. No se incluyeron en el estudio pacientes de 1 a < 2 años. En todas las poblaciones los índices de éxito clínico fueron comparables en daptomicina frente al brazo de tratamiento de TDR.

Resumen del resultado clínico definido por el evaluador que no conoce el tratamiento en la PDC:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	ÉXITO CLÍNICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON BSA		
	Daptomicina n/N (%)	**Comparador n/N (%)**	**% diferencia**
Intención de tratar modificada (ITM)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Intención de tratar modificada microbiológicamente (ITMm)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Clínicamente evaluable (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

El resultado microbiológico en la PDC para daptomicina y los brazos de tratamiento de la TDR para infecciones causadas por MRSA y MSSA se presentan en la siguiente tabla (población ITMm).

Patógeno	**Ratio de éxito microbiológico en pacientes pediátricos con BSA n/N (%)**	
	Daptomicina	**Comparador**
Staphylococcus aureus sensible a meticilina (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de daptomicina en voluntarios adultos sanos son, en general, lineales e independientes del tiempo con una dosis diaria única de 4 a 12 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa de 30 minutos durante un máximo de 14 días. Las concentraciones en estado estacionario se obtienen a partir del tercer día.

Daptomicina administrada como una inyección intravenosa durante 2 minutos también muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéutico aprobado de 4 a 6 mg/kg. Se demostró una exposición comparable (AUC y C_{max}) en sujetos adultos sanos tras la administración de daptomicina como una perfusión intravenosa durante 30 minutos o como una inyección intravenosa durante 2 minutos.

Los estudios con animales mostraron que daptomicina no se absorbe en cantidades significativas tras la administración oral.

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.

Daptomicina se une de forma reversible a las proteínas del plasma humano de manera independiente de la concentración. En voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos tratados con daptomicina, la unión a las proteínas fue de media un 90% incluyendo a los sujetos con insuficiencia renal.

Biotransformación

En estudios *in vitro* se observó que daptomicina no era metabolizada por los microsomas hepáticos humanos. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indicaron que daptomicina no

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inhibe o induce las actividades de las siguientes isoformas humanas del citocromo P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P450.

Después de la perfusión de daptomicina marcada con 14C en adultos sanos, la radioactividad plasmática fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica. Los metabolitos inactivos se detectaron en orina, determinado por la diferencia entre las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones activas microbiológicamente. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en plasma y se detectaron en orina pequeñas cantidades de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado. No se ha identificado donde se metaboliza.

Eliminación

Daptomicina se excreta principalmente por vía renal. La administración conjunta de probenecid y daptomicina no tiene efecto sobre los datos farmacocinéticos de daptomicina en los seres humanos, lo que sugiere que la secreción tubular activa de daptomicina es mínima o inexistente.

Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de daptomicina es de aproximadamente 7 a 9 ml/h/kg y su aclaramiento renal de 4 a 7 ml/h/kg.

En un estudio de balance de masas utilizando marcaje radiactivo, se recuperó en la orina, en base a la radiactividad total, el 78% de la dosis administrada, mientras que aproximadamente un 50% de la dosis de daptomicina se recuperó inalterada en orina. Alrededor del 5% del marcaje radiactivo administrado fue excretado en las heces.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 4 mg/kg de daptomicina durante un periodo de 30 minutos, el aclaramiento total medio de daptomicina fue aproximadamente el 35% más bajo y el $AUC_{0-\infty}$ medio fue aproximadamente el 58% más elevado en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) en comparación con los valores obtenidos en sujetos jóvenes sanos (18 a 30 años de edad). No hubo diferencias en la C_{max}. Las diferencias observadas fueron debidas, lo más probable, a la reducción normal de la función renal observada en la población geriátrica.

No se requiere un ajuste de la dosis en base solamente a la edad. Sin embargo, la función renal debe ser evaluada y la dosis debe reducirse si se encuentra evidencia de insuficiencia renal grave.

Niños y adolescentes (de 1 a 17 años)

Se evaluó en 3 estudios farmacocinéticos en dosis única la farmacocinética de daptomicina en sujetos pediátricos. Después de una dosis única de 4 mg/kg de daptomicina, el aclaramiento total normalizado por peso y la semivida de eliminación de daptomicina en adolescentes (12-17 años) con infección por Gram-positivos fueron similares a los de los adultos. Después de una dosis única de 4 mg/kg de daptomicina, el aclaramiento total de daptomicina en niños de 7-11 años con infección por gram-positivos fue más alto que en adolescentes, mientras que la semivida de eliminación fue más corta. Después de una dosis única de 4, 8, ó 10 mg/kg de daptomicina, el aclaramiento total y la semivida de eliminación de daptomicina en niños de 2-6 años fueron similares a las distintas dosis; el aclaramiento total fue más alto y la semivida de eliminación fue más corta que en adolescentes. Después de una dosis única de 6 mg/kg de daptomicina, el aclaramiento y la semivida de eliminación de daptomicina en niños de 13-24 meses fueron similares a los que presentaron los niños de 2-6 años que recibieron una dosis única de 4-10 mg/kg. Los resultados de estos estudios muestran que las exposiciones (AUC) en pacientes pediátricos a todas las dosis, son generalmente más bajas que en adultos a dosis comparables.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes pediátricos con IPPBc
Se llevó a cabo un estudio en Fase 4 (DAP-PEDS-07-03) para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, incluido) con IPPBc causada por patógenos gram-positivos. En la Tabla 2 se resume la farmacocinética de daptomicina en los pacientes de este estudio. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición de daptomicina fue similar en los diferentes grupos de edad después de ajustar la dosis en función del peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis concuerdan con las obtenidas en el estudio IPPBc en adultos (tras 4 mg/kg una vez al día en adultos).

Tabla 2 Media (desviación estándar) de la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con IPPBc en el Estudio DAP-PEDS-07-03

Rango de edad	12-17 años (N=6)	7-11 años (N=2)[a]	2-6 años (N=7)	1 a <2 años (N=30)[b]
Dosis Tiempo de perfusión	5 mg/kg 30 minutos	7 mg/kg 30 minutos	9 mg/kg 60 minutos	10 mg/kg 60 minutos
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (µg×h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C_{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
$t_{1/2}$ aparente (h)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
CL/peso (ml/h/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Valores de los parámetros farmacocinéticos estimados mediante análisis no compartimental
[a]Valores individuales notificados, ya que en este grupo de edad solo dos pacientes proporcionaron muestras farmacocinéticas para poder realizar un análisis farmacocinético; AUC, $t_{1/2}$ aparente y CL/peso se determinaron solamente para uno de los dos pacientes
[b]Análisis farmacocinético realizado en un perfil farmacocinético agrupado con las concentraciones medias en los sujetos en cada fase del estudio

Pacientes pediátricos con BSA
Se llevó a cabo un estudio en Fase 4 (DAP-PEDBAC-11-02) para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, incluido) con BSA. En la Tabla 3 se resume la farmacocinética de daptomicina en los pacientes de este estudio. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición de daptomicina fue similar en los diferentes grupos de edad después de ajustar la dosis en función del peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis concuerdan con las obtenidas en el estudio BSA en adultos (tras 6 mg/kg una vez al día en adultos).

Tabla 3 Media (desviación estándar) de la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con BSA en el Estudio DAP-PEDBAC-11-02

Rango de edad	12-17 años (N=13)	7-11 años (N=19)	1 a 6 años (N=19)*
Dosis Tiempo de perfusión	7 mg/kg 30 minutos	9 mg/kg 30 minutos	12 mg/kg 60 minutos
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg×h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C_{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
$t_{1/2}$ aparente (h)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/peso (ml/h/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Valores de parámetros farmacocinéticos estimados utilizando un método basado en un modelo de aproximación en el que se recogieron pocas muestras farmacocinéticas individuales de pacientes en el estudio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*La media (desviación estándar) se calculó para pacientes de 2 a 6 años, ya que no se incluyeron en el estudio a pacientes de 1 a < 2 años. La simulación utilizando un modelo farmacocinético poblacional demostró que el AUCss (área bajo la curva en estado estacionario) de daptomicina en pacientes pediátricos de 1 a < 2 años que recibieron 12 mg/kg una vez al día, sería comparable a la de pacientes adultos que recibieron 6 mg/kg una vez al día.

Obesidad
En relación con sujetos no obesos, la exposición sistémica a daptomicina medida por el AUC fue aproximadamente del 28% más elevada en sujetos moderadamente obesos (Índice de Masa Corporal de 25-40 kg/m^2) y del 42% más elevada en sujetos con obesidad extrema (Índice de Masa Corporal
> 40 kg/m^2). Sin embargo, no se considera necesario un ajuste de la dosis en base solamente a la obesidad.

Sexo
No se han observado diferencias clínicas significativas en los datos farmacocinéticos de daptomicina relacionados con el sexo.

Insuficiencia renal
Tras la administración de una dosis única intravenosa de 4 mg/kg o 6 mg/kg de daptomicina durante un periodo de 30 minutos a sujetos adultos con diferentes grados de insuficiencia renal, el aclaramiento total de daptomicina (CL) disminuyó, y la exposición sistémica (AUC) incrementó, así como la función renal (aclaramiento de creatinina) disminuyó.

En base a los datos y modelos farmacocinéticos, el AUC de daptomicina durante el primer día después de la administración de una dosis de 6 mg/kg a pacientes adultos con HD o CAPD fue 2 veces más elevado que el observado en pacientes adultos con función renal normal que recibieron la misma dosis. En el segundo día después de la administración de una dosis de 6 mg/kg a pacientes adultos con HD y CAPD, el AUC de daptomicina fue aproximadamente 1,3 veces más elevado que el observado después de una segunda dosis de 6 mg/kg a pacientes adultos con función renal normal. En base a estos datos se recomienda que los pacientes adultos con HD o CAPD reciban daptomicina una vez cada 48 horas a la dosis recomendada para el tipo de infección a tratar (ver sección 4.2).

No se ha establecido la pauta posológica para daptomicina en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
Los datos farmacocinéticos de daptomicina no se vieron alterados en sujetos con insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación Child-Pugh de insuficiencia hepática) comparados con los de los voluntarios sanos para sexo, edad y peso tras la administración de una dosis única de 4 mg/kg. No es necesario ajustar la dosis cuando se administre daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los datos farmacocinéticos de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C Child-Pugh) no se han evaluado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de daptomicina estuvo asociada con cambios degenerativos/regenerativos de mínimos a leves en la musculatura esquelética de ratas y perros. Los cambios microscópicos en la musculatura esquelética fueron mínimos (aproximadamente 0,05% de miofibras afectadas), y a dosis más elevadas estuvieron acompañados de elevaciones en la CPK. No se observó fibrosis ni rabdomiolisis. Dependiendo de la duración del estudio, todos los efectos musculares, incluidos los cambios microscópicos, fueron completamente reversibles entre 1-3 meses tras la interrupción de la administración. No se observaron cambios funcionales o patológicos en la musculatura lisa ni cardiaca.

El Nivel Mínimo de Efecto Observable (LOEL) para la miopatía en ratas y perros se produjo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a un nivel de exposición correspondiente a un valor de 0,8 a 2,3 veces los niveles de exposición terapéuticos en humanos esperados con dosis de 6 mg/kg (mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos) en pacientes con función renal normal. Como la farmacocinética es comparable (ver sección 5.2), los márgenes de seguridad para ambos métodos de administración son muy similares.

Un estudio en perros demostró que la miopatía esquelética se redujo con la administración una vez al día comparado con la posología fraccionada para una misma dosis diaria total, sugiriendo que los efectos miopáticos en animales estuvieron relacionados principalmente con el intervalo entre dosis.

A dosis más elevadas que las asociadas a efectos musculares en ratas y perros adultos, se observaron efectos sobre los nervios periféricos, relacionados fundamentalmente con la C_{max} plasmática. Las alteraciones de los nervios periféricos se caracterizaron por una degeneración axonal entre mínima y ligera y estuvieron acompañadas frecuentemente de cambios funcionales. La reversibilidad tanto de los efectos funcionales como de los cambios microscópicos se completó dentro de los 6 meses siguientes a la administración. Los márgenes de seguridad para los efectos sobre los nervios periféricos fueron en ratas y perros de 8 y 6 veces, respectivamente, en base a la comparación de los valores de C_{max} al Nivel de Efecto No Observable (NOEL) con los valores de C_{max} alcanzados con dosis de 6 mg/kg administradas mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos una vez al día en pacientes con función renal normal.

Los hallazgos de los estudios *in vitro* y algunos *in vivo* diseñados para investigar el mecanismo de miotoxicidad de daptomicina indican que en la membrana plasmática de las células musculares de contracción espontánea diferenciada se encuentra un componente específico de la superficie celular, todavía no identificado, que podría ser el desencadenante de dicha miotoxicidad. También se observó pérdida/daño mitocondrial; sin embargo, se desconoce el papel y significado de estos hallazgos en la patología en general. Estos hallazgos no se asociaron con un efecto sobre la contracción muscular.

En contraste con los perros adultos, los perros más jóvenes parecieron ser más sensibles a lesiones nerviosas periféricas que a la miopatía esquelética. Los perros más jóvenes desarrollaron lesiones de los nervios espinal y periféricos a dosis inferiores a las asociadas con toxicidad para la musculatura esquelética.

En perros neonatos, daptomicina causó signos clínicos marcados de espasmos, rigidez muscular en las extremidades, y deterioro en el uso de las extremidades, lo que resultó en una disminución en el peso corporal y el estado general del cuerpo con dosis ≥50 mg/kg/día y se requirió la interrupción temprana del tratamiento en estos grupos de dosis. En los niveles más bajos de dosis (25 mg/kg/día), se observaron signos clínicos leves y reversibles de espasmos y una incidencia de rigidez muscular, sin efectos sobre el peso corporal. No hubo correlación histopatológica en el tejido del sistema nervioso central y periférico, o en el músculo esquelético, a cualquier nivel de dosis, y el mecanismo y la relevancia clínica de los signos clínicos adversos son, por tanto, desconocidos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron evidencia alguna de efectos sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embrionario/fetal o posnatal. Sin embargo, daptomicina puede atravesar la barrera placentaria en ratas gestantes (ver sección 5.2). No se ha estudiado la excreción de daptomicina en la leche de los animales en período de lactancia.

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo en roedores. Daptomicina no resultó mutagénica o clastogénica en una batería de pruebas de la genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio

6.2. Incompatibilidades

Daptomicina no es ni física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años

Después de la reconstitución: La estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial ha sido demostrada durante 12 horas a 25°C y hasta un máximo de 48 horas a 2°C – 8°C. La estabilidad física y química de la solución diluida en bolsas para perfusión se ha establecido en 12 horas a 25°C o 24 horas a 2°C – 8°C.

Para la perfusión intravenosa durante 30 minutos, el tiempo combinado de conservación (solución reconstituida en el vial y solución diluida en bolsas para perfusión; ver sección 6.6) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 24 horas a 2°C – 8°C).

Para la inyección intravenosa durante 2 minutos, el tiempo de conservación de la solución reconstituida en el vial (ver sección 6.6) a 25°C no debe exceder las 12 horas (o 48 horas a 2°C – 8°C).

Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenaje durante el uso es responsabilidad del usuario y, normalmente, no debería ser superior a las 24 horas a 2°C - 8°C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Daptomicina Cipla 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Viales de un solo uso de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma de bromobutilo y precintos con cápsula de cierre "*flip-off*".

Daptomicina Cipla 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Viales de un solo uso de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma de bromobutilo y precintos con cápsula de cierre "*flip-off*".

Disponible en envases que contienen 1 vial o 5 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En adultos, daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

30 minutos o como una inyección durante 2 minutos. Daptomicina no se debe administrar a pacientes pediátricos como una inyección durante 2 minutos. Los pacientes pediátricos de 7 a 17 años deben recibir daptomicina por perfusión durante 30 minutos. Los pacientes pediátricos menores de 7 años que reciben dosis de 9-12 mg/kg, se les debe administrar daptomicina por perfusión durante 60 minutos (ver secciones 4.2 y 5.2). La preparación de la solución para perfusión requiere una fase de dilución adicional, tal y como se describe a continuación.

Daptomicina Cipla administrado como perfusión intravenosa durante 30 ó 60 minutos
Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina Cipla 350 mg polvo para perfusión.

Reconstituyendo el producto liofilizado con 10 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se puede obtener una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina Cipla 500 mg polvo para perfusión.

El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Daptomicina Cipla 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Para preparar Daptomicina Cipla para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones: Para reconstituir o diluir Daptomicina Cipla liofilizado se debe utilizar durante todo el proceso una técnica aséptica.

Para reconstitución:
1. La cápsula de cierre "*flip-off*" de polipropileno se debe quitar para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma, ni permita que toque ninguna otra superficie. Extraer en una jeringa 7 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) usando una aguja de transferencia estéril de calibre 21 de diámetro o menor, o un dispositivo sin aguja, e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial.
2. El vial se debe girar suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos.
3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma.
4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Cipla puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro.
5. La solución reconstituida se debe diluir a continuación con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) (volumen típico de 50 ml).

Para dilución:
1. Retirar lentamente el líquido reconstituido apropiado (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril nueva de calibre 21 de diámetro o menor, invirtiendo el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar del émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar la solución requerida del vial invertido.
2. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

obtener la dosis requerida.
3. Transferir la dosis reconstituida requerida a 50 ml de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%).
4. La solución reconstituida y diluida se debe perfundir por vía intravenosa durante 30 ó 60 minutos como se describe en la sección 4.2.

Daptomicina Cipla 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Para preparar Daptomicina Cipla para perfusión intravenosa, siga las siguientes instrucciones:
Para reconstituir o diluir Daptomicina Cipla liofilizado se debe utilizar durante todo el proceso una técnica aséptica.

Para reconstitución:
1. La cápsula de cierre "*flip-off*" de polipropileno se debe quitar para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma, ni permita que toque ninguna otra superficie. Extraer en una jeringa 10 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) usando una aguja de transferencia estéril de calibre 21 de diámetro o menor, o un dispositivo sin aguja, e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial.
2. El vial se debe girar suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos.
3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma.
4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Cipla puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro.
5. La solución reconstituida se debe diluir a continuación con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) (volumen típico de 50 ml).

Para dilución:
1. Retirar lentamente el líquido reconstituido apropiado (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril nueva de calibre 21 de diámetro o menor, invirtiendo el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar del émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar la solución requerida del vial invertido.
2. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida.
3. Transferir la dosis reconstituida requerida a 50 ml de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%).
4. La solución reconstituida y diluida se debe perfundir por vía intravenosa durante 30 ó 60 minutos como se describe en la sección 4.2.

Los siguientes medicamentos han demostrado ser compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen Daptomicina Cipla: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

Daptomicina Cipla administrado como inyección intravenosa durante 2 minutos (sólo pacientes adultos)
No se debe utilizar agua para la reconstitución de Daptomicina Cipla para inyección intravenosa. Daptomicina Cipla se debe reconstituir únicamente con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%).

Reconstituyendo el producto liofilizado con 7 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina Cipla 350

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mg polvo para inyección.

Reconstituyendo el producto liofilizado con 10 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%), se obtiene una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina Cipla 500 mg polvo para inyección.

El producto liofilizado tarda 15 minutos aproximadamente en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Daptomicina Cipla 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Para preparar Daptomicina Cipla para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones:

Para reconstituir Daptomicina Cipla liofilizado se debe utilizar durante todo el proceso una técnica aséptica.

1. La cápsula de cierre "*flip-off*" de polipropileno se debe quitar para dejar visible la parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma, ni permita que toque ninguna otra superficie. Extraer en una jeringa 7 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) usando una aguja de transferencia estéril de calibre 21 de diámetro o menor, o un dispositivo sin aguja, e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial.
2. El vial se debe girar suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos.
3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma.
4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Cipla puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro.
5. Retirar lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21 de diámetro o menor.
6. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar del émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido.
7. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida.
9. La solución reconstituida se debe inyectar lentamente por vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección 4.2.

Daptomicina Cipla 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Para preparar Daptomicina Cipla para inyección intravenosa, siga las siguientes instrucciones:

Para reconstituir Daptomicina Cipla liofilizado se debe utilizar durante todo el proceso una técnica aséptica.

1. La cápsula de cierre "*flip-off*" de polipropileno se debe quitar para dejar visible la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

parte central del tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y dejar secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma, ni permita que toque ninguna otra superficie. Extraer en una jeringa 10 ml de una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) usando una aguja de transferencia estéril de calibre 21 de diámetro o menor, o un dispositivo sin aguja, e inyectar lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial, apuntando la aguja hacia la pared del vial.

2. El vial se debe girar suavemente para asegurar que se empape completamente el producto, y después se deja reposar durante 10 minutos.
3. Finalmente, se debe girar/agitar el vial suavemente durante unos minutos hasta obtener una solución reconstituida transparente. Se debe evitar la agitación demasiado vigorosa para no generar espuma.
4. Se debe inspeccionar cuidadosamente la solución reconstituida antes de utilizarla para asegurarse de que la sustancia está disuelta y para verificar la ausencia de partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Cipla puede variar desde amarillo pálido hasta marrón claro.
5. Retirar lentamente el líquido reconstituido (50 mg daptomicina/ml) del vial usando una aguja estéril de calibre 21 de diámetro o menor.
6. Invertir el vial con el fin de que la solución caiga hacia el tapón. Utilizando una nueva jeringa, insertar la aguja en el vial invertido. Manteniendo el vial invertido, colocar la punta de la aguja en el punto más bajo del líquido mientras se extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tirar del émbolo hacia atrás hasta el final del cilindro de la jeringa con el fin de retirar toda la solución del vial invertido.
7. Sustituir la aguja por una nueva para la inyección intravenosa.
8. Expulsar el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución con el fin de obtener la dosis requerida.
9. La solución reconstituida se debe inyectar lentamente por vía intravenosa durante 2 minutos como se describe en la sección 4.2.

Los viales de Daptomicina Cipla son exclusivamente para uso único.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución (ver sección 6.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La eliminación de cualquier solución residual de antibióticos, así como todos los materiales que se han utilizado para su administración, se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, Bus-1301,
2018 Amberes, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Daptomicina Cipla 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG (Nº Reg.: 85.751)
Daptomicina Cipla 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG (Nº Reg.: 85.752)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios