

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de daptomicina.

1 ml contiene 50 mg de daptomicina tras su reconstitución en el vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

Excipiente con efecto conocido:

Sorbitol (E420) (cada vial contiene 238 mg de sorbitol).

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

Este medicamento está indicada para el tratamiento de las infecciones siguientes (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 el 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 resolución 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 Baxter se administra por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9 % (ver sección 6.6).

No se debe administrar Daptomicina Baxter 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).

Insuficiencia renal

Daptomicina se elimina principalmente a través del riñón.

Debido a la experiencia clínica limitada (ver la tabla y el pie de tabla a continuación), daptomicina se debe utilizar solamente en pacientes adultos con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina CrCl <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.

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

Indicación de uso	Aclaramiento de creatinina	Dosis recomendada	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)

IPPB=infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por *S. aureus*

(1) La seguridad y la 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 y resultados de modelos PK, se recomienda para pacientes adultos con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal continua ambulatoria (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 moderado (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 deterioro 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 la indicación se muestran a continuación.

Grupo de edades	Indicación			
	IPPBc sin BSA		IPPBc asociadas a BSA	
	Pauta posológica	Duración del tratamiento	Pauta posológica	Duración del tratamiento
12 a 17 años	5 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	Hasta 14 días	7 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	(1)
7 a 11 años	7 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos		9 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos		12 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos	
1 a <2 años	10 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos		12 mg/kg una vez cada 24 horas por perfusión durante 60 minutos	
IPPBc = infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA = bacteriemia por <i>S. aureus</i> ; (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.				

Daptomicina Baxter se administra por vía intravenosa en cloruro de sodio al 0,9% (ver sección 6.6). No se debe administrar Daptomicina Baxter 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).

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).

Forma de administración

En adultos, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos (ver sección 6.6) 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

Generales

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 un tratamiento adecuado.

Neumonía

En ensayos clínicos, se ha demostrado que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de la neumonía. Por lo tanto, daptomicina no está indicada 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 han establecido la seguridad y la 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, incluidos *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 terapéuticos con daptomicina en el tratamiento de infecciones enterocócicas 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 *Clostridioides difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides 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/pruebas de laboratorio

Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del 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, mioglobulinemia y rhabdomiolisis (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 que superaron 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 lo siguiente:

- La CPK en el plasma se debe medir al inicio del tratamiento y a intervalos regulares (al menos una vez a la 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 mayor de desarrollar una miopatía. Por ejemplo, pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min; ver también sección 4.2), incluidos aquellos con hemodiálisis o DPAC, y pacientes que estén tomando otros medicamentos con asociación conocida con miopatía (p. ej., inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina).
- En los pacientes con niveles iniciales de CPK superiores en más de 5 veces al límite superior de la normalidad, no se puede descartar 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 de masa muscular de etiología desconocida, dolor a la palpación, debilidad o calambres. En el caso de un dolor muscular de etiología desconocida, se debe interrumpir 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 tras 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 por hongos, 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 la experiencia poscomercialización. Los pacientes que, mientras estén recibiendo daptomicina, desarrollen fiebre, erupción, eosinofilia y/o insuficiencia renal o empeoramiento del mismo deben someterse a una evaluación médica. Si se sospecha de NTI, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con daptomicina y se deben tomar medidas adecuadas 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 creatinina <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 solo se debe usar en estos 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 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 en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Obesidad

En sujetos obesos con un índice de masa corporal (IMC) de >40 kg/m² pero con un aclaramiento de creatinina de >70 ml/min, el AUC_{0-∞} de daptomicina aumentó de forma significativa (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 reducir la dosis (ver sección 5.2).

Excipientes

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHR) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Daptomicina sufre poca o ninguna metabolización mediada 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 vio 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 rabiomilosis, en pacientes adultos que tomaban alguno de estos medicamentos al mismo tiempo que daptomicina. Siempre que sea posible, se recomienda la interrupción 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 (p. ej., AINE 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 reduzca la filtración renal.

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se han notificado casos de interferencia entre daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/razón normalizada internacional (TP/INR). Esta interferencia causa una falsa prolongación del TP y una elevación de la INR. Si se observan desviaciones inexplicables en los valores de TP/INR en pacientes que usan daptomicina, se debe pensar en una posible interacción *in vitro* en el análisis de laboratorio. La posibilidad de resultados erróneos se puede minimizar tomando muestras para los ensayos de TP o 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 µg/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 frecuencia similar en los tratamientos con daptomicina y el comparador.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (es decir, frecuentes [$\geq 1/100$ a $< 1/10$]) son: infecciones por hongos, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareo, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, pruebas de función hepática anormales (aumento alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] o fosfatasa alcalina [ALP]), erupción, prurito, dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa en suero (CPK) elevada, reacciones en la zona de infusión, pirexia, astenia.

Las reacciones adversas notificadas con menor frecuencia, 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Infecciones por hongos, infección del tracto urinario, candidiasis Fungemia Diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i> **
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i> <i>Raras:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Anemia Trombocitemia, eosinofilia, ratio internacional normalizado (INR) aumentado, leucocitosis Tiempo de protrombina (TP) prolongado Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Hipersensibilidad**, con notificaciones espontáneas aisladas que incluyen, entre otros, angioedema, eosinofilia pulmonar, sensación de hinchazón orofaríngea, anafilaxia**, reacciones a la perfusión, que incluyen los siguientes síntomas: taquicardia, sibilancia, pirexia, escalofríos, rubefacción, vértigo, síncope y sabor metálico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Poco frecuentes:</i>	Apetito disminuido, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuentes:</i>	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Mareo, cefalea Parestesia, trastorno del gusto, temblor, irritación ocular Neuropatía periférica**
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i>	Taquicardia supraventricular, extrasístole
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hipotensión Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuencia no conocida*:</i>	Neumonía eosinofílica ¹ **, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i>	Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, hinchazón y distensión

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
	<i>Poco frecuentes:</i>	Dispepsia, glositis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> <i>Raras:</i>	Pruebas de función hepática anormales ² (aumento de la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] o fosfatasa alcalina [ALP]) Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Erupción, prurito Urticaria Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), 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	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa en suero (CPK) ² elevada Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor de masa muscular, artralgia, lactato deshidrogenasa en suero (LDH) elevada, calambres musculares Rabdomiolisis ³ **
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> <i>Frecuencia no conocida*:</i>	Deterioro de la función renal, incluidos insuficiencia renal y fallo renal, creatinina en suero elevada Nefritis tubulointersticial (NTI)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes:</i>	Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> <i>Poco frecuentes:</i>	Reacciones en la zona de infusión, 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 esta se indica 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 espontáneas es muy baja (<1/10.000 pacientes).

² En algunos casos de miopatía con 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 estos 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 rhabdomiólisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que provoca rhabdomiólisis.

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

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda instaurar una terapia de apoyo. 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 grampositivas.

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

Relación farmacocinética-farmacodinamia (PK/PD)

Daptomicina presenta una actividad bactericida en modelos con animales *in vitro* e *in vivo* rápida contra los organismos gram-positivos dependiente de la concentración. En modelos con animales, los resultados de AUC/CMI (área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria) y $C_{m\acute{a}x}$ /CMI (concentración máxima en el suero/concentración mínima inhibitoria) se corresponden con los 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 periodos de tiempo. En particular, existen notificaciones de fracasos terapéuticos en pacientes infectados con *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*, incluidos 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 se conocen bien los mecanismos 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
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Estafilococos coagulasa-negativos
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subesp. <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Estreptococos del grupo G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Organismos con resistencia intrínseca
Organismos gram-negativos

* se refiere a especies contra las cuales se considera que se ha demostrado la actividad de forma satisfactoria en los ensayos clínicos.

Eficacia clínica en adultos

En dos ensayos clínicos sobre infecciones complicadas de piel y partes blandas, el 36% de los pacientes tratados con daptomicina cumplió con los criterios correspondientes para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El tipo de infección tratado con más frecuencia 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 tener en cuenta a la hora de decidir si usar daptomicina.

En un ensayo abierto, controlado y aleatorizado en 235 pacientes adultos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (es decir, con al menos un hemocultivo positivo de *Staphylococcus aureus* 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 muestran las tasas de éxito en pacientes con EID.

Población	Daptomicina	Comparador	Diferencias de éxito
	n/N (%)	n/N (%)	Tasas (IC del 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 CMI de daptomicina durante o después del tratamiento (ver “Mecanismos de resistencia” 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 la eficacia de daptomicina se han 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 específicos 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 edades 1 (n = 113): pacientes de 12 a 17 años tratados con daptomicina dosificada a 5 mg/kg o tratamiento de referencia (TDR) (comparador).
- Grupo de edades 2 (n = 113): pacientes de 7 a 11 años tratados con daptomicina dosificada a 7 mg/kg o TDR.
- Grupo de edades 3 (n = 125): pacientes de 2 a 6 años tratados con daptomicina dosificada a 9 mg/kg o TDR.
- Grupo de edades 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, incluidos 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:

Éxito clínico en pacientes pediátricos con IPPBc			
	Daptomicina	Comparador	% diferencia
	n/N (%)	n/N (%)	
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
Microbiológicamente evaluable (ME)	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 microbiológicamente [EM]); los índices de respuesta fueron de >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 total^a en pacientes pediátricos con IPPBc n/N (%)	
	Daptomicina	Comparador
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Sujetos que consiguieron éxito clínico (respuesta clínica de “curación” o “mejora”) y el 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 proporción 2:1 en los siguientes grupos de edades y se les administraron dosis dependientes de la edad una vez al día durante un máximo de 42 días, tal y como se sigue a continuación:

- Grupo de edades 1 (n = 21): pacientes de 12 a 17 años tratados con daptomicina dosificada a 7 mg/kg o comparador TDR.
- Grupo de edades 2 (n = 28): pacientes de 7 a 11 años tratados con daptomicina dosificada a 9 mg/kg o TDR.
- Grupo de edades 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 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 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 81 sujetos, incluidos 55 sujetos que recibieron daptomicina y 26 sujetos que recibieron la 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:

	Éxito clínico en pacientes pediátricos con BSA		% diferencia
	Daptomicina n/N (%)	Comparador n/N (%)	
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 presenta en la siguiente tabla (población ITMm).

Patógeno	Tasa de éxito microbiológico en pacientes pediátricos con BSA n/N (%)	
	Daptomicina	Comparador
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> 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 $C_{m\acute{a}x}$) 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 %, incluidos 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 inhibe ni 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 radiactividad plasmática fue similar a la concentración determinada mediante valoración microbiológica. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina, determinado por la diferencia entre las concentraciones radiactivas 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 determinado dónde se lleva a cabo la metabolización.

Eliminación

Daptomicina se excreta principalmente por vía renal. La administración conjunta de probenecid y daptomicina no tiene ningún efecto en 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 de 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 radioactivo, se recuperó en la orina, en base a la radioactividad total, el 78 % de la dosis administrada, mientras que aproximadamente un 50% de la dosis de daptomicinala se recuperó inalterada en orina. Alrededor del 5% del marcaje radioactivo administrado fue excretado en las heces.

Poblaciones especiales

Personas 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-∞} medio fue aproximadamente un 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_{máx}. 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. No obstante, la función renal debe ser evaluado 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 de 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 los adolescentes, mientras que la semivida de eliminación fue más corta. Después de una dosis única de 4, 8 o 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.

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 inclusive) 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 edades después de ajustar la dosis en función del peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis fueron compatibles con las obtenidas en el estudio sobre IPPBc en adultos (tras la administración de 4 mg/kg una vez al día).

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 edades	12-17 años (N = 6)	7-11 años (N = 2) ^a	2-6 años (N = 7)	1 a <2 años (N = 30) ^b
Dosis	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Tiempo de perfusión	30 minutos	30 minutos	60 minutos	60 minutos
AUC _{0-24 h} (µg × h/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{máx} (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 edades 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 de fase 4 (DAP-PEDBAC-11-02) para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años inclusive) 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 edades después de ajustar la dosis en función del peso corporal y la edad. Las exposiciones plasmáticas alcanzadas con estas dosis fueron compatibles con las obtenidas en el estudio BSA en adultos (tras la administración de 6 mg/kg una vez al día).

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

Rango de edades	12-17 años (N = 13)	7-11 años (N = 19)	1 a 6 años (N = 19)*
Dosis	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Tiempo de perfusión	30 minutos	30 minutos	60 minutos
AUC _{0-24 h} (µg × h/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{máx} (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.

*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 AUC_{ss} (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 los 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 un 28 % más elevada en sujetos moderadamente obesos (índice de masa corporal de 25-40 kg/m²) y un 42 % más elevada en sujetos con obesidad extrema (índice de masa corporal de >40 kg/m²). No obstante, 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 en HD o DPAC fue dos veces más elevado que el observado en pacientes adultos con función renal normal que recibieron la misma dosis. El segundo día después de la administración de una dosis de 6 mg/kg a pacientes adultos en HD y DPAC, 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 en HD o DPAC reciban daptomicina una vez cada 48 horas a la dosis recomendada para el tipo de infección que se desea 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 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 el 0,05 % de las miofibras afectadas) y, a dosis más elevadas, estuvieron acompañados de elevaciones en la CPK. No se observó fibrosis ni rabiomiolisis. Dependiendo de la duración del estudio, todos los efectos musculares, incluidos los cambios microscópicos, fueron completamente reversibles entre 1 y 3 meses tras la interrupción de la administración. No se observaron cambios funcionales o patológicos en la musculatura lisa ni cardíaca.

El nivel mínimo de efecto observable (LOEL) para la miopatía en ratas y perros se produjo 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. Esto sugiere que los efectos miopáticos en animales estuvieron relacionados principalmente con el intervalo entre dosis.

A dosis más elevadas que las asociadas a efectos musculares esqueléticos en ratas y perros adultos, se observaron efectos sobre los nervios periféricos, relacionados fundamentalmente con la $C_{m\acute{a}x}$ 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 posteriores 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 $C_{m\acute{a}x}$ al nivel de efecto

no observable (NOEL) con los valores de $C_{\text{máx}}$ alcanzados con dosis de 6 mg/kg administradas mediante una perfusión intravenosa durante 30 minutos una vez al día en pacientes con función renal normal.

Los hallazgos de los estudios *in vitro* y algunos estudios *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. Este hallazgo no se asoció a ningún efecto sobre la contracción muscular.

A diferencia de los perros adultos, los perros jóvenes parecieron ser más sensibles a lesiones nerviosas periféricas que a la miopatía esquelética. Los perros más jóvenes desarrollaron lesiones de los nervios espinales 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 del peso corporal y el estado general del cuerpo con dosis ≥ 50 mg/kg/día y 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 en 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 reproductiva 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 periodo de lactancia.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en roedores. La daptomicina no resultó mutagénica ni clastogénica en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E420)

Manitol

Hidróxido de sodio 1N o 5N (para ajuste del pH)

Ácido hidroclicórico 1N (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Daptomicina Baxter no es ni física ni químicamente compatible con soluciones que contengan glucosa. NO utilice diluyentes a base de solución salina para la reconstitución en el vial, ya que se obtendrá una solución hiperosmótica que podría provocar reacciones en la zona de perfusión si el producto reconstituido se administra como una inyección intravenosa durante 2 minutos. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

Este producto no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato. Si no se usa de inmediato, los tiempos de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían superar las 24 horas a 2 °C-8 °C, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución reconstituida en el vial, como se indica en la Tabla 4 a continuación, cuando la reconstitución/dilución de Daptomicina Baxter ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. No se deben superar los periodos de validez de las soluciones de Daptomicina Baxter reconstituidas y diluidas indicados en la Tabla 4. Deseche las partes de Daptomicina Baxter que no se hayan utilizado.

Tabla 4: Condiciones de conservación durante el uso y el periodo de validez de Daptomicina Baxter después de su reconstitución en diluyentes intravenosos aceptables

Envase	Diluyente	Periodo de validez durante el uso	
		Temperatura ambiente (20 °C-25 °C)	Refrigerada (2 °C-8 °C)
Vial	Agua para preparaciones inyectables	1 día	3 días
Jeringa*	Agua para preparaciones inyectables	1 día	3 días
Bolsa intravenosa**	Reconstitución: agua para preparaciones inyectables para dilución inmediata con inyección de cloruro de sodio al 0,9 %	1 día	3 días

* Jeringa de polipropileno con tapón de émbolo de elastómero.

** Para la dilución adicional del medicamento reconstituido en la bolsa intravenosa, ver la sección 6.6.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución o la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de un solo uso de 10 ml de vidrio transparente tipo I con tapones de goma tipo I y precintos de aluminio con cápsulas de cierre “flip-off” de plástico morado.

Disponible en envases que contienen 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Hay dos formulaciones de daptomicina, con diferencias en relación a su reconstitución y conservación. Siga con atención los procedimientos de reconstitución y conservación indicados en el prospecto.

En adultos, daptomicina se puede administrar por vía intravenosa como una perfusión durante 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. A los pacientes pediátricos menores de 7 años que reciben dosis de 9 a 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 Baxter administrada como perfusión intravenosa durante 30 o 60 minutos

La reconstitución de Daptomicina Baxter en el vial se debe realizar únicamente con agua para preparaciones inyectables.

Para obtener una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina Baxter 500 mg polvo para perfusión, el producto liofilizado se debe reconstituir con 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

El producto liofilizado tarda aproximadamente 2 minutos en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Baxter para perfusión intravenosa, siga las instrucciones indicadas a continuación:

Para la reconstitución o dilución de Daptomicina Baxter liofilizada, se debe utilizar una técnica aséptica durante todo el proceso.

Para la reconstitución:

1. Quite la cápsula de cierre “flip-off” de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma.
2. Limpie la parte superior del tapón de goma con una torunda con alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque. No toque el tapón de goma después de limpiarlo, ni permita que toque otras superficies.
3. Transfiera 10 ml de agua para preparaciones inyectables al vial de Daptomicina Baxter por la parte central del tapón de goma. Utilice una aguja de transferencia estéril biselada de calibre 21 o un diámetro menor y apúntela hacia la pared del vial.
4. Gire o agite con movimiento circular el contenido del vial durante unos minutos, según sea necesario, hasta obtener una solución totalmente reconstituida. Se debe evitar sacudirlo o agitarlo con demasiada fuerza para no generar espuma.
5. Antes de utilizar la solución reconstituida, se la debe inspeccionar con cuidado para comprobar que el producto se ha disuelto y que no se observan partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Baxter puede variar de amarillo pálido a marrón claro.
6. A continuación, se debe diluir la solución reconstituida con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (volumen típico de 50 ml).

Para la dilución:

1. Con una aguja estéril nueva de calibre 21 o un diámetro menor, retire lentamente del vial la cantidad adecuada de líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml). Invierta el vial para que la solución se desplace hacia el tapón. Usando una jeringa, introduzca la aguja en el vial invertido. Con el vial invertido, coloque la punta de la aguja en la parte más baja de la solución en el vial mientras extrae la

- solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo de la jeringa hacia atrás hasta el final del cilindro para extraer la solución requerida del vial invertido.
2. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
 3. Transfiera la dosis reconstituida requerida a 50 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
 4. A continuación, administre la solución reconstituida y diluida mediante una perfusión intravenosa de 30 o 60 minutos como se describe en la sección 4.2.

Se ha demostrado que los medicamentos siguientes son compatibles cuando se añaden a soluciones para perfusión que contienen daptomicina: aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacino, dopamina, heparina y lidocaína.

Daptomicina Baxter administrada como una inyección intravenosa durante 2 minutos (solo pacientes adultos)

La reconstitución de Daptomicina Baxter en el vial se debe realizar únicamente con agua para preparaciones inyectables.

NO utilice diluyentes a base de solución salina para la reconstitución en el vial, ya que se obtendrá una solución hiperosmótica que podría provocar reacciones en la zona de perfusión si el producto reconstituido se administra como una inyección intravenosa durante 2 minutos.

Para obtener una concentración de 50 mg/ml de Daptomicina Baxter 500 mg polvo para solución inyectable, el producto liofilizado se debe reconstituir con 10 ml de agua para preparaciones inyectables.

El producto liofilizado tarda aproximadamente 2 minutos en disolverse. El producto completamente reconstituido tiene un aspecto transparente y puede presentar algunas burbujas pequeñas o espuma alrededor del borde del vial.

Para preparar Daptomicina Baxter para inyección intravenosa, siga las instrucciones indicadas a continuación:

Para la reconstitución de Daptomicina Baxter liofilizada, se debe utilizar una técnica aséptica durante todo el proceso.

1. Quite la cápsula de cierre “flip-off” de polipropileno para dejar visible la parte central del tapón de goma.
2. Limpie la parte superior del tapón de goma con una torunda con alcohol u otra solución antiséptica y deje que se seque. No toque el tapón de goma después de limpiarlo, ni permita que toque otras superficies.
3. Transfiera 10 ml de agua para preparaciones inyectables al vial de Daptomicina Baxter por la parte central del tapón de goma. Utilice una aguja de transferencia estéril biselada de calibre 21 o un diámetro menor y apúntela hacia la pared del vial.
4. Gire o agite con movimiento circular el contenido del vial durante unos minutos, según sea necesario, hasta obtener una solución totalmente reconstituida. Se debe evitar sacudirlo o agitarlo con demasiada fuerza para no generar espuma.
5. Antes de utilizar la solución reconstituida, se la debe inspeccionar con cuidado para comprobar que el producto se ha disuelto y que no se observan partículas en suspensión. El color de la solución reconstituida de Daptomicina Baxter puede variar de amarillo pálido a marrón claro.

6. Con una aguja estéril de calibre 21 o un diámetro menor, retire lentamente del vial el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/ml).
7. Invierta el vial para que la solución se desplace hacia el tapón. Usando una jeringa nueva, inserte la aguja en el vial invertido. Con el vial invertido, coloque la punta de la aguja en la parte más baja de la solución en el vial mientras extrae la solución en la jeringa. Antes de retirar la aguja del vial, tire del émbolo de la jeringa hacia atrás hasta el final del cilindro para extraer toda la solución del vial invertido.
8. Sustituya la aguja por una nueva para la inyección intravenosa.
9. Expulse el aire, las burbujas grandes y cualquier exceso de solución para obtener la dosis requerida.
10. A continuación, administre la solución reconstituida mediante una inyección intravenosa de 2 minutos como se describe en la sección 4.2.

Los viales de Daptomicina Baxter son exclusivamente para un solo uso.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del medicamento de Medicamentos: <https://www.aemps.gob.es/>