



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DAPTOMICINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico. Otros antibacterianos.

Código ATC: J01XX09.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Daptomicina es un lipopéptido cíclico natural, activo únicamente contra las bacterias Gram (+).

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.

3.2. Farmacocinética

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 administrado 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 la daptomicina no inhibe o induce las actividades de las siguientes isoformas humanas del citocromo P-450: CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que la daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P-450.

Después de la perfusión de daptomicina marcada con ^{14}C 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.

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 estos datos se recomienda que los pacientes adultos con función renal alterada administrar daptomicina una vez cada 48 horas a la dosis recomendada para el tipo de infección a tratar.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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.

3.3. Información preclínica 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 rhabdomiólisis. 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 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, 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 $C_{máx}$ alcanzados con dosis de 6 mg/kg administrados 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. 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*.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Adultos

Tratamiento de las infecciones por gérmenes sensibles a la daptomicina manifestadas clínicamente por infecciones complicadas de la piel y las partes blandas (con o sin bacteriemia) por *Stahylococcus aureus*, incluida la endocarditis infecciosa derecha producidas por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Niños

Tratamiento de las infecciones por gérmenes sensibles a la daptomicina manifestadas clínicamente por infecciones complicadas de la piel y las partes blandas (con o sin bacteriemia) causada por aislados susceptibles de las siguientes bacterias Gram (+): *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactia* subespecie *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (solo cepas susceptibles a vancomicina).

Bacteriemia por *Stahylococcus aureus*.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

4 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 30 minutos, durante 7 a 14 días o hasta que la infección se resuelva.

Bacteriemia por *Stahylococcus aureus*, con inclusión de la endocarditis derecha:

6 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 30 minutos, durante 2 a 6 semanas según el diagnóstico que establezca el médico tratante.

Niños y adolescentes

Niños de 1 a <2 años

10 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 60 minutos, hasta 14 días.

Niños 2 a 6 años

9 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 60 minutos, hasta 14 días.

Niños de 7 a 11 años

7mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 30 minutos, hasta 14 días.

Niños 12 a 17 años

5 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 30 minutos, hasta 14 días.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La dosis recomendada es para pacientes pediátricos 1 a 17 años de edad con función renal normal. No se ha restablecido el ajuste de dosis para pacientes pediátricos con disfunción renal.

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*:

Niños 1 a 6 años

12 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 60 minutos, hasta 42 días.

Niños de 7 a 11 años

9 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 30 minutos, hasta 42 días.

Niños 12 a 17 años

7 mg/kg una vez cada 24 horas, infundida durante 30 minutos, hasta 42 días.

La dosis recomendada es para pacientes pediátricos con función renal normal. No se ha restablecido el ajuste de dosis para pacientes pediátricos con disfunción renal.

La duración mínima del tratamiento para bacteriemia pediátrica debe estar de acuerdo con el riesgo percibido de complicaciones en el paciente individual.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Los pacientes adultos con función renal alterada administrar daptomicina una vez cada 48 horas a la dosis recomendada para el tipo de infección a tratar.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado B de Child-Pugh). 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis. Sin embargo, la función renal debe ser evaluada y la dosis debe reducirse si se encuentra evidencia de insuficiencia renal severa.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

En adultos, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos o vía inyección intravenosa 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. En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 6 años, daptomicina se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 60 minutos.

El producto debe ser reconstituido en solución de cloruro de sodio al 0,9%, agua para inyecciones o Ringer lactato.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

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 Índice 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, erupción medicamentosa con



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eosinofilia pulmonar, exantema vesiculobuloso con afectación de la membrana mucosa y 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: Mareo, cefalea.

Poco frecuentes: Parestesia, trastornos del gusto, temblor, irritación ocular.

Frecuencia no conocida*: Neuropatía periférica.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Taquicardia supraventricular, extrasístole.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión.

Poco frecuentes: Sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Neumonía eosinofílica^{1*}, tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, inflamación y distensión.

Poco frecuentes: Dispepsia, glositis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Niveles anormales de la función hepática² (aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina.

Raras: Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito.

Poco frecuentes: Urticaria.

Frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda*.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor en una extremidad, creatinfosfoquinasa elevada en suero (CPK)²

Poco frecuentes: Miositis, aumento de la mioglobina, debilidad muscular, dolor muscular, artralgia, lactatodeshidrogenasa aumentada en suero (LDH), calambres musculares.

Frecuencia no conocida: Rbdomiolisis*³.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Deterioro de la función renal, incluyendo fallo renal e insuficiencia renal, creatinina aumentada en suero.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Vaginitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia.

Poco frecuentes: Fatiga, dolor.

* Basado en los informes pos-comercialización. 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.

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 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 rbdomiólisis se produjeron en pacientes que tenían insuficiencia renal preexistente, o que estaban recibiendo un tratamiento concomitante que se conoce que provoca rbdomiólisis.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Daptomicina sufre poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P-450. Es improbable que daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por el sistema P-450.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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. 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 rabiomíolisis, 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.

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 poscomercialización se han notificado casos de interferencia entre daptomicina y determinados reactivos usados en algunos ensayos de determinación del tiempo de protrombina/Índice Internacional Normalizado



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

(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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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.

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.

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*.

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).

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.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Se ha observado falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación del Índice Internacional Normalizado (INR) cuando se utilizan para la valoración ciertos reactivos de la tromboplastina recombinante.

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 rabdomiólisis. 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), 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

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.

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo daptomicina. 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 bronco alveolar, 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.

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. 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.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

En individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$, pero con un aclaramiento de la creatinina $> 70 \text{ mL/min}$, el $\text{AUC}_{0-\infty}$ (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.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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.

8.5. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Pacientes con miopatías.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En principio, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con el uso de dosis terapéuticas, aunque probablemente de mayor severidad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

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).

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020