
	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

PRODUCTO	FECHA DE ACTUALIZACIÓN
DAPTOMICINA 500 mg/VIAL Caja con 1 Vial : Daptomicina 500 mg	30-JUN-2021

INFORMACIÓN GENERAL			
NOMBRE	DAPTOMICINA 500 mg/VIAL		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2020M-0015548-R1	VIGENCIA	2025-07-02
TITULAR	Biospifar S.A.	PAÍS DE ORIGEN	India
FABRICANTE	GLAND PHARMA LIMITED bajo autorización de Xellia Pharmaceuticals ApS		
CÓDIGO CUM	02006800302	CÓDIGO ATC	J01XX09
COMPOSICIÓN	Cada vial contiene: Daptomicina 500 mg		
FORMA FARMACÉUTICA	Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable.		
PRESENTACIÓN	Caja con 1 Vial : Daptomicina 500 mg		
CÓDIGO DE BARRAS/EAN 13	57 04801 00029 4	VIDA ÚTIL	36 Meses

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN	<p>Después de la reconstitución: la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida en el frasco ha sido demostrada durante 12 horas a (25°C) y hasta por 48 horas si es almacenada bajo refrigeración (2 – 8°C).</p> <p>La estabilidad química y física de la solución diluida en las bolsas de infusión está establecida en 12 horas a (25°C) y en 48 horas si es almacenada bajo refrigeración (2 – 8°C).</p> <p>El tiempo de almacenamiento combinado (solución reconstituida en el frasco y solución diluida en la bolsa de infusión) no deberá exceder de 12 horas a 25°C ni de 48 horas a 2 – 8°C.</p> <p>Almacénese a 2°C – 8°C (en el refrigerador). Almacénese en el empaque original. Evite el calor excesivo.</p> <p>La solución reconstituida se deberá utilizar inmediatamente después de la preparación. Mantenga todas las medicinas fuera del alcance de los niños.</p>
---	---

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

INFORMACIÓN CLÍNICA Y FARMACOLOGICA

INDICACIONES:

Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por *Staphylococcus Aureus*, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina ([bacterias gram positivas productoras de betalactamasa](#)), en los adultos.

Daptomicina es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad a la Daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

Anafilaxia/Reacciones de Hipersensibilidad

Se ha reportado anafilaxia/reacciones de hipersensibilidad con casi todos los agentes antibacterianos, incluida Daptomicina. Si se presenta una reacción alérgica a Daptomicina, descontinúe el medicamento e instituya la terapia apropiada.

Neumonía


La Daptomicina no está indicada para el tratamiento de la neumonía. En estudios clínicos se ha demostrado que la Daptomicina no es efectiva en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (neumonía por inhalación o aerotransportada), debido a la unión con el surfactante pulmonar y a la consecuente inactivación.

Efectos en el Músculo Esquelético

Se han reportado aumentos en los niveles de CPK en plasma, debilidad, dolores musculares y/o rabdomiólisis durante la terapia con Daptomicina.

Se recomienda que:

- Los pacientes que estén recibiendo Daptomicina sean monitoreados para determinar el desarrollo de dolor o de debilidad muscular, en particular en las extremidades distales.
- En los pacientes que reciban Daptomicina se midan los niveles de CPK en la línea de base y a intervalos regulares (mínimo semanalmente), y más frecuentemente en los pacientes que hayan recibido terapia concomitante o reciente previa con un inhibidor de la reductasa HMGCoA.
- Los pacientes que desarrollen una elevación inexplicada de la CPK mientras estén recibiendo Daptomicina sean monitoreados más frecuentemente que una vez por semana.
- Daptomicina sea descontinuada en los pacientes con signos y síntomas inexplicables de miopatía en conjunción con elevaciones de la CPK a niveles mayores a 100 U/L (aproximadamente 5 veces el

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

límite superior o no normal [ULN] y en los pacientes sin síntomas reportados que presenten elevaciones notorias de la CPK con niveles mayores a 2000 U/L (10 x ULN).

- Considerar suspender temporalmente los agentes asociados con rabdomiólisis, como los inhibidores de la reductasa HMGCoA, en los pacientes que estén recibiendo Daptomicina.

Disfunción Renal

En los pacientes con disfunción renal, tanto la CPK como la función renal deberán ser monitoreadas con mayor frecuencia que una vez por semana.

Efectos en los nervios periféricos

Los médicos deberán estar alertas a los signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que estén recibiendo Daptomicina.

Neumonía Eosinofílica

Se ha reportado neumonía eosinofílica en pacientes que están recibiendo Daptomicina. En los casos reportados asociados con Daptomicina, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. En general, los pacientes desarrollaron neumonía eosinofílica 2–4 semanas después de iniciar el tratamiento con Daptomicina y mejoraron cuando Daptomicina fue descontinuada y se inició terapia con esteroides. Se ha reportado recurrencia de la neumonía eosinofílica después de la re-exposición. Los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas mientras estén recibiendo Daptomicina deberán ser sometidos a evaluación médica rápida, que incluya, si es apropiado, lavado broncoalveolar, para descartar otras causas (p.ej. infección bacteriana, infección fúngica, parásitos, otros medicamentos) y Daptomicina deberá ser descontinuada inmediatamente. Se recomienda el tratamiento con esteroides sistémicos.

Bacteriemia/Endocarditis por *S. aureus* Persistente o Reincidente


A los pacientes con bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* persistente o reincidente o con una mala respuesta clínica se les deberán repetir los cultivos de sangre. Si un cultivo de sangre es positivo para *S. aureus*, se deberá realizar la evaluación de la susceptibilidad de la concentración inhibitoria mínima (MIC) del aislado empleando un procedimiento estandarizado, y se deberá realizar la evaluación diagnóstica del paciente para descartar focos de infección secuestrados. Podría requerirse la intervención quirúrgica apropiada (p.ej. desbridamiento, retiro de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo de válvula) y/o la consideración de un cambio del régimen antibacteriano.

Diarrea Asociada a *Clostridium difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluida Daptomicina. Si se sospecha o se confirma la CDAD, podría haber necesidad de descontinuar la Daptomicina e instituir el tratamiento apropiado según lo indicado clínicamente.

Interacciones del Medicamento/Pruebas de Laboratorio

Se ha observado prolongación falsa del tiempo de protrombina (PT) y elevación de la Ración Normalizada Internacional (INR) cuando algunos reactivos recombinantes de tromboplastina son utilizados para el análisis.

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

Organismos no susceptibles

El uso de antibióticos puede estimular el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, si se presenta superinfección durante la terapia, tome las medidas apropiadas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Daptomicina se deberá administrar intravenosamente (4 mg/kg) en cloruro de sodio al 0.9% una vez cada 24 horas durante 7–14 días o hasta que la infección se resuelva por medio de una inyección durante un periodo de 2 minutos o por medio de infusión durante un periodo de 30 minutos.

No aplique este medicamento con una frecuencia mayor de una vez al día, y mida los niveles de la creatinfosfoquinasa (CPK) en la línea de base y a intervalos regulares (mínimo semanalmente).

En Infecciones del Torrente Sanguíneo por *Staphylococcus aureus* (Bacteriemia), Incluidas Aquellas con Endocarditis Infecciosa del Lado Derecho, causadas por Aislados Susceptibles a Meticilina y Resistentes a Meticilina, Se deberán administrar intravenosamente 6 mg/kg de Daptomicina en inyección de cloruro de sodio al 0.9% una vez cada 24 horas durante 2–6 semanas.

Se cuenta con información de seguridad limitada sobre el uso de Daptomicina durante más de 28 días de terapia.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Disfunción Renal

Como Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; en los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CLcr) <30 mL/min es necesaria la modificación de la dosis, incluidos los pacientes que estén recibiendo hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD).

En los pacientes con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la CPK con una frecuencia mayor a una vez por semana.

Disfunción Hepática


Daptomicina no requiere de ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (Calificación de Child Pugh Clase B). En el estudio no se evaluaron pacientes con disfunción hepática severa.

Pacientes Adultos Mayores

No es necesario el ajuste de la dosis de Daptomicina en los pacientes adultos mayores con un Clcr >30 mL/min.

Niños y Adolescentes (<= 18 años de edad)

No se ha determinado la seguridad ni la efectividad de Daptomicina en pacientes menores de 18 años de edad.

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

Obesidad

No es necesario el ajuste de la dosis de Daptomicina en pacientes obesos.

Género

Cuando se administra Daptomicina no es necesario el ajuste de la dosis con base en el género.

INFORMACION FARMACOLOGICA

TOXICOLOGÍA EN LOS ANIMALES

En los animales, la administración de daptomicina ha sido asociada con efectos en el músculo esquelético. Sin embargo, no se observaron cambios en el músculo cardíaco ni en los músculos lisos. Los efectos en el músculo esquelético se caracterizaron por cambios degenerativos/regenerativos microscópicos y por elevaciones variables de la creatinfosfoquinasa (CPK). No se observó fibrosis ni rabdomiólisis. Todos los efectos en los músculos, incluidos los cambios microscópicos, fueron totalmente reversibles en el término de 30 días después de la interrupción de la dosificación.

En las ratas y en los perros se observaron efectos en los nervios periféricos (caracterizados por degeneración axonal y acompañados frecuentemente por cambios funcionales) con dosis de daptomicina mayores que las asociadas con miopatía esquelética. La reversión tanto de los efectos microscópicos como de los efectos funcionales se completó esencialmente en el término de 6 meses post dosificación.


No se han realizado estudios de la carcinogenicidad en el largo plazo en animales. Daptomicina no fue mutagénico ni clastogénico en una batería de pruebas de genotoxicidad en vivo y en vitro.

Los estudios de la reproducción y de teratología realizados en ratas y conejos no revelaron ninguna evidencia de lesiones en el feto ni ningún efecto sobre la fertilidad ni sobre el desempeño reproductivo. Sin embargo, Daptomicina puede atravesar la placenta en las ratas preñadas. No se ha estudiado la excreción de Daptomicina en la leche de animales lactantes. En un estudio de un solo caso, se administró Daptomicina diariamente durante 28 días a una madre lactante en una dosis de 500 mg/día, y las muestras de la leche materna de la paciente se recolectaron durante un periodo de 24 horas el día 27. La concentración más alta de Daptomicina medida en la leche materna fue de 0.045 ug/mL, la cual es una concentración baja.

FARMACODINÁMICA

La Daptomicina pertenece a la clase de antibióticos lipopéptidos cíclicos. La Daptomicina es un producto natural que tiene utilidad clínica en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias aeróbicas Gram positivas. El espectro de la actividad in vitro de Daptomicina abarca la mayoría de bacterias patógenas Gram positivas clínicamente relevantes. La Daptomicina conserva su potencia contra las bacterias Gram positivas resistentes a los antibióticos, incluidos los aislados resistentes a metilina, a vancomicina y a linezolida.

Mecanismo de acción

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

La Daptomicina, un producto de fermentación producido por *Streptomyces roseosporus*, es un antibiótico lipopéptido cíclico con una potente actividad bactericida contra la mayoría de organismos Gram positivos incluidas múltiples cepas resistentes y susceptibles a los antibióticos. La Daptomicina se une a las membranas bacterianas y causa la despolarización rápida del potencial de las membranas, esta pérdida del potencial de las membranas ocasiona inhibición de la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas, lo cual produce como resultado la muerte de las células bacterianas.

Mecanismos de resistencia

El(os) mecanismo(s) de resistencia no está(n) totalmente entendido(s). No existe ningún elemento transferible conocido que confiera resistencia a la Daptomicina. No hay resistencia cruzada producto de mecanismos de resistencia que sean específicos de otra clase de antibióticos. Se observaron disminuciones emergentes de la susceptibilidad en aislados tanto de *S. aureus* como de enterococos después de la terapia con Daptomicina.

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

La Daptomicina exhibió una actividad bactericida rápida dependiente de la concentración contra los organismos Gram positivos en modelos animales *in vitro* y *in vivo*.

Interacciones con otros antibióticos

En los estudios *in vitro* que han investigado las interacciones de Daptomicina con otros antibióticos, no se ha observado antagonismo, según lo determinado por los estudios de la curva de exterminio. Se han demostrado interacciones sinérgicas *in vitro* de Daptomicina con aminoglicósidos, antibióticos β -lactámicos y rifampina contra algunos aislados de estafilococos (incluidos algunos aislados resistentes a meticilina) y enterococos (incluidos algunos aislados resistentes a vancomicina).

ACTIVIDAD IN VITRO Y EN VIVO

Se ha demostrado que Daptomicina es activa contra la mayoría de aislados de las siguientes bacterias Gram positivas tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Bacterias Gram Positivas

Enterococcus faecalis (solamente aislados susceptibles a vancomicina)

Staphylococcus aureus (incluidos aislados resistentes a meticilina)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*

Streptococcus pyogenes

La siguiente información *in vitro* se encuentra disponible, aunque se desconoce su relevancia clínica. Al menos el 90% de las siguientes bacterias Gram positivas exhiben una concentración inhibitoria mínima (MIC) *in vitro* menor o igual al punto de interrupción susceptible de Daptomicina versus el género bacteriano. Sin embargo, no se ha determinado la eficacia de Daptomicina en el tratamiento de infecciones clínicas producto de estas bacterias en pruebas clínicas adecuadas y bien controladas.



FICHA TÉCNICA PRODUCTO


PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA

CÓDIGO:
GT-FO-11

Versión: 00

30-JUN-2021

Organismo	No. de Cepas	Rango MIC (mg/L)	MIC
Patógenos aeróbicos selectos			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Resistentes a oxacilina			
Aislados europeos	334	0.12–1	0.5
Aislados de todo el mundo	1247	<0.12–1	0.5
Susceptibles a Oxacilina			
Aislados europeos	888	<0.015–1	0.5
Aislados de todo el mundo	1955	<0.12–2	0.5
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>			
Aislados europeos	1040	0.03–1	0.5
Aislados de todo el mundo	838	<0.12–1	0.5
Estreptococos β–hemolíticos			
Aislados europeos	367	0.061–1	0.25
Aislados de todo el mundo	247	<0.12–0.5	0.25
<i>Enterococcus faecalis</i>			
Susceptibles a vancomicina			
Aislados europeos	1789	<0.0154–4	2
Aislados de todo el mundo	626	0.124–4	1
Resistentes a vancomicina			
Aislados europeos	40	<0.54–4	2
Aislados de todo el mundo	20	0.251–1	1
<i>Enterococcus faecium</i>			
Susceptibles a vancomicina			
Aislados europeos	333	0.038	4
Aislados de todo el mundo	97	<0.128	4
Resistentes a vancomicina			
Aislados europeos	114	0.254	4
Aislados de todo el mundo	55	0.254	4
<i>Enterococcus spp.c</i>			
Aislados europeos	160	<0.0154	4
Aislados de todo el mundo	21	0.54	2
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	10	0.1250.5	0.25
Patógenos anaeróbicos selectos			
<i>Actinomyses group</i>	22	0.0616.0	4
<i>Bifdobacterium spp</i>	13	<0.031	0.5
<i>Clostridium difficile</i>	18	0.1251.0	1
<i>Clostridium perfringens</i>	11	0.060.5	0.5
<i>Lactobacillus spp.d</i>	37	<0.0332.0	16
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	14	0.1251	1
<i>Propionibacterium spp.</i>	15	0.1252	2

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

Bacterias Gram Positivas

Corynebacterium jeikeium

Enterococcus faecalis (aislados resistentes a vancomicina)

Enterococcus faecium (incluidos aislados resistentes a vancomicina)

Staphylococcus epidermidis (incluidos aislados resistentes a metilina)

Staphylococcus haemolyticus 1

Tabla I Actividad in vitro de Daptomicina contra bacterias Gram positivas selectas

- Incluye aislados resistentes a metilina – aislados resistentes a vancomicina.
- Los aislados europeos fueron únicamente *S. agalactiae*
- Incluye aislados resistentes a vancomicina
- Todos *Lactobacillus spp* Crecieron anaeróticamente.

FARMACOCINÉTICA

Características generales

La farmacocinética de la Daptomicina fue por lo general lineal (proporcional a la dosis) e independiente del tiempo con dosis de Daptomicina de 4 – 12 mg/kg administradas como una dosis diaria única durante hasta 14 días.


Parámetros Farmacocinéticos					
Dosis (mg/kg)	AUC _{0–24} (mcg.h/ml)	T _{1/2} (h)	V _{ss} (l/kg)	CLT (mL/h/kg)	C _{max} (mcg/mL)
4	494 (75)	8.1 (1.0)	0.096 (0.009)	8.3 (1.3)	57.8 (3.0)
6	632 (78)	7.9 (1.0)	0.101 (0.007)	9.1 (1.5)	93.9 (6.0)
8	858 (213)	8.3 (2.2)	0.101 (0.013)	9.0 (3.0)	123.3 (16.0)
10 (N=9)	1039 (178)	7.9 (0.6)	0.098 (0.017)	8.8 (2.2)	141.1 (24.0)
12 (N=9)	1277 (253)	7.7 (1.1)	0.097 (0.018)	9.0 (2.8)	183.7

Tabla II: Parámetros Farmacocinéticos de Daptomicina Promedio (DE) en Voluntarios Sanos en Estado Estable después de la administración intravenosa (IV) durante un periodo de 30 minutos de 4–12 mg/kg cada 24 horas a adultos jóvenes sanos.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable de Daptomicina en sujetos adultos sanos fue aproximadamente de 0.1 L/kg y fue independiente de la dosis. Los estudios de distribución en los tejidos en ratas demostraron que Daptomicina parece penetrar sólo mínimamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria después de dosis únicas y múltiples.

La Daptomicina se unió reversiblemente a las proteínas del plasma humano (rango de unión promedio del 83.5% al 87.6%) en sujetos con disfunción renal importante (CL_{cr} <30 mL/min o en diálisis). La unión a las proteínas de Daptomicina en sujetos con disfunción hepática entre leve y moderada (Clase B de Child Pugh) fue similar a la que se observó en sujetos adultos sanos.

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

Biotransformación

En estudios *in vitro* la Daptomicina no fue metabolizada por los microsomas del hígado humano. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indicaron que la Daptomicina no inhibió ni indujo las actividades de las siguientes isoformas del citocromo P450 humano: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Es improbable que Daptomicina inhiba o induzca el metabolismo de los medicamentos metabolizados por el sistema P450.

Después de la infusión de ¹⁴C–Daptomicina la radioactividad en el plasma fue similar a la concentración que determinó el análisis microbiológico; el análisis microbiológico detectó metabolitos inactivos. Los metabolitos inactivos fueron detectados en la orina, según lo determinado por la diferencia en las concentraciones radioactivas totales y las concentraciones microbiológicamente efectivas. En un estudio independiente, no se observaron metabolitos en el plasma y se detectaron cantidades mínimas de tres metabolitos oxidativos y de un compuesto no identificado en la orina. No se identificó el sitio de metabolismo.

Eliminación

La Daptomicina es excretada principalmente por los riñones, hay secreción tubular entre mínima y no efectiva de la Daptomicina. El aclaramiento plasmático de Daptomicina es aproximadamente de 7–9 mL/h/kg y su aclaramiento renal es de 4–7 mL/h/kg.

En un estudio del balance de las masas utilizando Daptomicina radiorotulada, el 78% de la dosis administrada fue recuperada en la orina con base en la radioactividad total, mientras que la recuperación urinaria de la Daptomicina inalterada fue aproximadamente del 52% de la dosis. Aproximadamente el 6% de la dosis administrada fue excretada en las heces con base en la radioactividad total.

POBLACIONES ESPECIALES

Adultos Mayores


La farmacocinética de Daptomicina se evaluó en 12 sujetos adultos mayores sanos (>75 años de edad) y en 11 controles jóvenes sanos (18–30 años de edad).

Después de la administración de una dosis intravenosa única de 4 mg/kg de Daptomicina, el aclaramiento total promedio de Daptomicina fue aproximadamente 35% menor y la AUC promedio fue aproximadamente 55% mayor en los sujetos adultos mayores en comparación con los sujetos jóvenes sanos. No se hallaron diferencias en la C_{max} .

Niños y adolescentes (<= 18 años de edad)

La farmacocinética de Daptomicina después de una dosis única de 4 mg/kg de Daptomicina se evaluó en tres grupos de pacientes pediátricos con infecciones Gram positivas. El perfil farmacocinético en adolescentes de 12–17 años de edad fue similar al de los adultos sanos. Aunque la exposición fue menor en los dos grupos de edad más jóvenes (7–11 años y 2–6 años). El aclaramiento total fue mayor en comparación con el de los adolescentes, produciendo como resultado una exposición menor (AUC y C_{max}) y una menor vida media de eliminación. En este estudio no se evaluó la eficacia.

Obesidad

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

La farmacocinética de Daptomicina se evaluó en 6 sujetos moderadamente obesos (Índice de Masa Corporal [BMI] 25–39.9 kg/M²) y en 6 sujetos extremadamente obesos (BMI>41 Kg/M²). El AUC fue aproximadamente 30% mayor en los sujetos moderadamente obesos y 31% mayor en los sujetos extremadamente obesos en comparación con los controles no obesos.

Género


No se observaron diferencias clínicamente relevantes relacionadas con el género en cuanto a la farmacocinética de Daptomicina.

Disfunción Renal

Después de la administración de una dosis única de 4 mg/kg o de 6 mg/kg de Daptomicina a sujetos con varios grados de disfunción renal, el aclaramiento total de Daptomicina disminuyó y la exposición sistémica (AUC) aumentó. El AUC promedio en los pacientes con un CLcr <30 mL/min y en los pacientes en diálisis (CAPD y hemodiálisis dosificados post diálisis) fue aproximadamente 2–3 veces mayor respectivamente, en comparación con los pacientes con una función renal normal.

Tabla III: Parámetros Farmacocinéticos Promedio (DE) en la Población de Daptomicina Después de la Infusión de 4 m/kg o de 6 mg/kg de Daptomicina a Pacientes infectados y a Sujetos No Infectados con Varios Grados de Función Renal.

Dosis (mg/kg)	T _{1/2} † (h)	VSS † (L/kg)	CLT † (mL/h/kg)	AUC–∞ † (mcg.h/mL)	AUCSS † (mcg.h/mL)	Cmin ‡ (mcg/mL)
	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	6 mg/kg
N	9.39 (4.47) N=165	0.13 (0.05) N=165	10.9 (4.0) N=165	417 (155) N=165	545 (296) N=62	6.9 (3.5) N=61
Disfunción Renal Leve (CLCR 50–80 mL/min)	10.75 (8.36) N=64	0.12 (0.05) N=64	9.9 (4.0) N=64	466 (177) N=64	637 (215) N=29	12.4 (5.6) N=29
Disfunción Renal Moderada (CLCR 30<50 mL/min)	14.70 (10.50) N=2	0.15 (0.06) N=2	8.5 (3.4) N=2	560 (258) N=2	868 (349) N=15	19.0 (9.0) N=14
Disfunción Renal Severa (CLCR <30 mL/min)	27.83 (14.85) N=8	0.20 (0.15) N=8	5.9 (3.9) N=8	925 (467) N=8	1050 892 N=2	24.4 21.4 N=2
Hemodiálisis	30.51 (6.51) N=16	0.16 (0.04) N=16	3.9 (2.1) N=16	1193 (399) N=16	NA	NA
CAPD	27.56 (4.53) N=5	0.11 (0.02) N=5	2.9 (0.4) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

NOTA: Daptomicina fue administrada durante un periodo de 30 minutos.

† Parámetros obtenidos después de la dosis única en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel y en sujetos sanos.

‡ Parámetros obtenidos en estado estable de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*.

Disfunción Hepática

La farmacocinética de Daptomicina se evaluó en 10 sujetos con disfunción hepática moderada (Clase B de Child–Pugh) y se comparó con la de voluntarios sanos (N=9) con un género, edad y peso comparables. La farmacocinética de Daptomicina no fue alterada en los sujetos con disfunción hepática moderada. No se evaluó la farmacocinética de Daptomicina en pacientes con disfunción hepática severa (Clase C de Child–Pugh).

INTERACCIONES

No se observó metabolismo mediado por el citocromo P450 en el caso de Daptomicina, por lo que resulta improbable que el medicamento inhiba el metabolismo o los medicamentos metabolizados por el CYP450.

Daptomicina no exhibió ninguna interacción medicamento – medicamento con medicamentos como Probenecid, Warfarina, Aztreonam, Tobramicina y Simvastatina.

Aunque se observaron cambios mínimos en la farmacocinética de Daptomicina y de tobramicina durante la coadministración empleando una dosis de Daptomicina de 2 mg/kg, los cambios no fueron estadísticamente relevantes. Se desconoce la interacción entre Daptomicina y tobramicina con la dosis clínica de Daptomicina. Se recomienda precaución al coadministrar Daptomicina con tobramicina.

Medicamento/Pruebas de laboratorio

Se ha reportado que la Daptomicina ocasiona una prolongación falsa importante del tiempo de Protrombina. Se reportaron estudios en donde los niveles anormalmente altos de resultados alto del PT en pacientes que estaban consumiendo Daptomicina fueron considerados como una elevación falsa. La causa de esta elevación anormal va a entenderse en el tratamiento con Daptomicina.


EMBARAZO Y LACTANCIA

Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría B

Los estudios reproductivos y de teratología realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 75 mg/kg (2 y 4 veces la dosis para humanos de 6 mg/kg, respectivamente, en el área de la superficie corporal) no revelaron ninguna evidencia de lesiones para el feto producto de Daptomicina. Sin embargo, no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de la reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en los humanos, Daptomicina se deberá utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial es superior al posible riesgo.

Lactancia

En un estudio de un solo caso, Daptomicina fue administrada diariamente durante 28 días a una madre lactante en una dosis de 500 mg/día, y las muestras de la leche materna de la paciente fueron recolectadas durante un periodo de 24 horas el día 27. La concentración más alta medida de Daptomicina en la leche materna fue de 0.045 mcg/mL, la cual es una concentración baja. Ejercer


	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

precaución al administrar Daptomicina a mujeres lactantes; se deberán considerar métodos alternativos de alimentación.

REACCIONES ADVERSAS.

Evento Adverso	Daptomicina % (n=534)	Comparador ^a % (n=538)
Desórdenes gastrointestinales constipación	6.2	6.8
Desórdenes generales reacciones en el sitio de inyección fiebre	5.8 1.9	7.7 2.5
Desórdenes del sistema nervioso cefalea insomnio mareo	5.4 4.5 2.2	5.4 5.4 2.0
Desórdenes de la piel/subcutáneos sarpullido prurito	4.3 2.8	3.8 3.8
Investigaciones diagnósticas pruebas de función hepática anormales náuseas diarrea vómito dispepsia CPK elevada	3.0 5.8 5.2 3.2 0.9 2.8	1.6 9.5 4.3 3.8 2.5 1.8
Infecciones infecciones fúngicas infecciones del tracto urinario	2.6 2.4	3.2 0.5
Desórdenes vasculares hipotensión hipertensión	2.4 1.1	1.4 2.0
Desórdenes Renales/Urinaris falla renal desórdenes de la sangre/linfáticos anemia	2.2 2.1	2.7 2.3
Desórdenes respiratorios disnea	2.1	1.6
Desórdenes musculoesqueléticos dolor en los miembros artralgia	1.5 0.9	2.0 2.2

^aLos comparadores incluyeron vancomicina (1 g iv cada 12 h) y penicilinas antiestafilocócicas (esto es: nafcilina, oxacilina, clozacilina, flucloxacilina; 4–12g/día en dosis divididas). TABLA IV incidencia de eventos adversos presentados en $\geq 2\%$ de los pacientes de los grupos de tratamiento con Daptomicina o con el comparador en el cSSSi de Fase III.

	FICHA TÉCNICA PRODUCTO	CÓDIGO: GT-FO-11	Versión: 00
	PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA		30-JUN-2021

SOBREDOSIS

En el caso de sobredosis, se aconseja cuidado de soporte. La Daptomicina es eliminada lentamente del cuerpo por hemodiálisis (aproximadamente el 15% de la dosis administrada es eliminada en 4 horas) y por diálisis peritoneal (aproximadamente el 11% de la dosis administrada es eliminada en 48 horas).

INFORMACION FARMACEUTICA

INCOMPATIBILIDADES

Daptomicina no es compatible con diluyentes que contengan dextrosa.

No se deberán infundir medicamentos diferentes a los nueve listados a continuación, aditivos ni otros medicamentos simultáneamente con Daptomicina a través de la misma línea IV porque sólo se cuenta con información limitada sobre la compatibilidad. Si la misma línea IV es utilizada para la infusión secuencial de diferentes medicamentos, lave la línea con una solución intravenosa compatible antes y después de la infusión de Daptomicina. Daptomicina es compatible con inyección de cloruro de sodio al 0.9% y con inyección de lactato de Ringer. Se ha demostrado que los siguientes son compatibles cuando son co-administrados con Daptomicina a través de la misma línea IV desde bolsas de infusión separadas: aztreonam, ceftazidime, ceftriaxona, gentamicina, fluconazol, levofloxacina, dopamina, heparina y lidocaína.

EMPAQUE

La daptomicina es suministrada como una pasta liofilizada estéril entre amarilla clara y amarilla en un frasco de 10 mL de uso único que contiene 500 mg de Daptomicina.

RECONSTITUCION Y DILUCIÓN

Daptomicina se deberá suministrar por medio de administración intravenosa (IV), bien por medio de una inyección durante un periodo de dos (2) minutos o mediante infusión durante un periodo de treinta (30) minutos.

Daptomicina es suministrado en frascos de uso único, donde cada uno contiene 500 mg de Daptomicina en la forma de un polvo liofilizado estéril. El contenido de un frasco de Daptomicina deberá ser reconstituido, empleando una técnica aséptica, hasta completar 50 mg/mL así:

Retire la tapa a presión de polipropileno del frasco de Daptomicina para exponer la parte central del tapón de caucho.

- Transfiera lentamente 10 mL de la inyección de cloruro de sodio al 0.9% a través del centro del tapón de caucho al frasco de Daptomicina, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del frasco.
- Asegúrese de humedecer todo el polvo de Daptomicina rotando suavemente el frasco.
- Deje reposar el producto humedecido durante 10 minutos.
- Gire o agite suavemente el contenido del frasco durante unos minutos, hasta obtener una solución completamente reconstituida. Para la inyección intravenosa (IV) durante un periodo de 2 minutos, administre el volumen apropiado del Daptomicina reconstituido (concentración de 50 mg/mL).



FICHA TÉCNICA PRODUCTO

PROCESO: GESTIÓN TÉCNICA

CÓDIGO:
GT-FO-11

Versión: 00

30-JUN-2021
