

**DENFOS LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 500 mg
(DAPTOMICINA)
Ficha Técnica**

COMPOSICIÓN

DENFOS LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 500 mg

Cada vial contiene:

Daptomicina (como liofilizado) 500 mg

Excipientes: Hidróxido de Sodio c.s. (para ajuste de pH)

Indicaciones:

DENFOS está indicado para el tratamiento de las infecciones detalladas a continuación.

1.1 Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

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

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

1.2 Infecciones del torrente sanguíneo por Staphylococcus aureus (bacteriemia)

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

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

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

Posología y método de administración

DENFOS es administrado por vía intravenosa (IV).

Instrucciones importantes de duración de administración

Adultos

Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicada.

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

Infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por Staphylococcus aureus

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

Pacientes pediátricos (1 a 17 años)

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Infecciones cutáneas y de las estructuras de la piel complicadas

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

A diferencia de los adultos, NO administre daptomicina por inyección durante un período de dos (2) minutos a pacientes pediátricos.

Tabla 1: dosificación recomendada de daptomicina en pacientes pediátricos (1 a 17 años) con cSSSI, basado según la edad

Rango etario	Régimen de dosificación*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/kg cada 24 horas en infusión sobre 30 minutos	Sobre 14 días
7 a 11 años	7 mg/kg cada 24 horas en infusión sobre 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/kg cada 24 horas en infusión sobre 60 minutos	
1 a menos de 2 años	10 mg/kg cada 24 horas en infusión sobre 60 minutos	

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Insuficiencia (o disfunción) renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda un ajuste del intervalo de administración de DENFOS en pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) < 30 mL/min, incluyendo los pacientes que reciben

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El régimen posológico recomendado en esos pacientes adultos es 4 mg/kg (ICEPs) o 6 mg/kg (infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus*) una vez cada 48 horas. En los pacientes adultos con insuficiencia renal, monitorear la función renal y CPK más frecuentemente que una vez a la semana.

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

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

Preparación y administración de daptomicina

Reconstitución del vial de daptomicina

Daptomicina se suministra en viales de dosis única, cada uno de los cuales contiene 500 mg de daptomicina como un polvo liofilizado estéril. El contenido de un vial de daptomicina debe reconstituirse, utilizando una técnica aséptica, a 50 mg/mL de la siguiente manera:

1. Para minimizar la formación de espuma, EVITE la agitación vigorosa o agitación del vial durante o después de la reconstitución.
2. Retire la tapa extraíble de polipropileno del vial de daptomicina para exponer la porción central del tapón de goma.
3. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol u otra solución antiséptica y deje secar. Después de la limpieza, no toque el tapón de goma ni permita que toque ninguna otra superficie.
4. Transfiera lentamente 10 mL de inyección de cloruro de sodio al 0,9% a través del centro del tapón de goma al vial de daptomicina, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
Se recomienda utilizar una aguja de transferencia estéril biselada de calibre 21 o menor de diámetro, o un dispositivo sin aguja, apuntando la aguja de transferencia hacia la pared del vial.
5. Asegúrese de que todo el polvo de daptomicina se humedezca girando suavemente el vial.
 1. Permita que el producto humedecido permanezca intacto durante 10 minutos.
 2. Gire o agite suavemente el contenido del vial durante unos minutos, según sea necesario, para obtener una solución completamente reconstituida.

Instrucciones de administración

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas antes de la administración.

Retire lentamente el líquido reconstituido (50 mg de daptomicina/mL) del vial con una aguja estéril biselada de calibre 21 o menor de diámetro. Administrar como una inyección o infusión intravenosa como se describe a continuación:

Adultos

Inyección intravenosa durante un período de 2 minutos.

- Para inyección intravenosa (IV) durante un período de 2 minutos solo en pacientes adultos: Administrar el volumen apropiado de daptomicina reconstituida (concentración de 50 mg/mL).

Infusión intravenosa por un periodo de 30 minutos

- Para infusión intravenosa durante un período de 30 minutos en pacientes adultos: el volumen apropiado de daptomicina reconstituida (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse aún más, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa de 50 ml que contiene una inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

Pacientes pediátricos (1 a 17 años)

- Para la infusión intravenosa durante un período de 30 minutos en pacientes pediátricos, DENFOS reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye adicionalmente, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión IV de 50 mL que contiene 0,9% de inyección de cloruro sódico. La velocidad de infusión debe mantenerse a 1,67 mL/min durante el período de 30 minutos.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

- Para infusión intravenosa durante un período de 60 minutos en pacientes pediátricos, DENFOS reconstituido (concentración de 50 mg/mL) se diluye adicionalmente, utilizando una técnica aséptica, en una bolsa de infusión intravenosa que contiene 25 mL de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La velocidad de infusión debe mantenerse a 0,42 mL/min durante el período de 60 minutos.

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

Inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales por presencia de materia particulada antes de la administración.

No hay agente preservante ni bacteriostático en este producto. Se debe utilizar una técnica aséptica en la preparación de la solución IV final.

Utilícese de inmediato una vez abierto; el producto es estable 24 horas almacenado entre 2°C y 8°C, para el producto reconstituido/diluido en condiciones asépticas validadas, con solución NaCl al 0,9% o Ringer Lactato.

Condiciones aceptables de almacenamiento en uso para daptomicina una vez reconstituido en diluyentes intravenosos

Los estudios de estabilidad han demostrado que la solución reconstituida es estable en el vial durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y hasta 48 horas si se almacena en refrigeración a una temperatura de 2 a 8 °C (36 a 46 °F).

La solución diluida es estable en la bolsa de infusión durante 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) y 48 horas si se almacena en refrigeración. El tiempo de almacenamiento combinado (solución reconstituida en vial y solución diluida en bolsa de infusión) no debe exceder las 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) o 48 horas bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Solución intravenosa compatible

Daptomicina es compatible con una solución para inyectables de cloruro de sodio al 0,9% y solución Ringer- Lactato.

Incompatibilidades

Hipersensibilidad al principio activo o alguna sustancia excipiente

Peligros y precauciones para el uso

Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis han sido reportadas con el uso de agentes antibacterianos, incluida daptomicina, y podría afectar la vida. Si una reacción alérgica a daptomicina ocurre, discontinúe el medicamento y recurra a otro tipo de terapia.

Miopatía y rabdomiólisis

La miopatía, se define como un dolor muscular o como una debilidad muscular con un incremento los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) por sobre 10 veces el valor de límites superior normal (LSN), ha sido reportado con el uso de daptomicina. Rabdomiólisis, con o sin asociación a falla renal aguda, ha sido reportado.

Pacientes que reciben daptomicina deberían ser monitorizados para el desarrollo de dolor muscular o debilidad, particularmente de las extremidades distales. En pacientes que reciben daptomicina, los niveles de CPK deberían ser monitorizados semanalmente, y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que están con un tratamiento concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA o en aquellos en los que se detecta un incremento en los niveles de CPK durante el tratamiento con daptomicina.

En pacientes adultos con insuficiencia renal, tanto la función renal como la CPK deben controlarse con más frecuencia que una vez por semana.

En los estudios de fase 1 y ensayos clínicos de fase 2 en adultos, las elevaciones de CPK parecían ser más frecuentes cuando se administraba daptomicina más de una vez al día. Por lo tanto, no se debe administrar/dosificar daptomicina con más frecuencia que una vez al día.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Daptomicina debe suspenderse en pacientes con signos y síntomas inexplicables de miopatía junto con elevaciones de CPK a niveles >1.000 U/L ($\sim 5 \times$ LSN), y en pacientes sin síntomas reportados que tienen elevaciones marcadas en CPK, con niveles >2.000 U/L ($\geq 10 \times$ LSN).

Adicionalmente, se deben tomar consideraciones de suspender agentes asociados con rabdomiólisis, como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, temporalmente en pacientes que están en tratamiento con daptomicina.

Neumonía eosinofílica

Se ha informado de neumonía eosinofílica en pacientes que reciben daptomicina [consulte Reacciones adversas (6.2)]. En los casos reportados asociados con daptomicina, los pacientes desarrollaron fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica e infiltrados pulmonares difusos u neumonía organizada. En general, los pacientes desarrollaron neumonía eosinofílica 2 a 4 semanas después de comenzar con daptomicina y mejoraron cuando se suspendió el tratamiento con daptomicina y se inició la terapia con esteroides. Se ha informado la recurrencia de neumonía eosinofílica tras la reexposición. Los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas mientras reciben daptomicina deben someterse a una evaluación médica inmediata, y daptomicina debe suspenderse de inmediato. Se recomienda el tratamiento con esteroides sistémicos.

Neuropatía periférica

Se han informado casos de neuropatía periférica durante la experiencia posterior a la comercialización de daptomicina. Por lo tanto, los médicos deben estar atentos a los signos y síntomas de la neuropatía periférica en pacientes que reciben daptomicina. Controle la neuropatía y considere la interrupción.

Efectos potenciales del sistema nervioso y/o muscular en pacientes pediátricos menores de 12 meses

Evite el uso de daptomicina en pacientes pediátricos menores de 12 meses debido al riesgo de posibles efectos sobre los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) observado en perros neonatales con daptomicina intravenosa.

Clostridium difficile – asociado a diarrea

Se ha informado de diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluida daptomicina, y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que conduce al crecimiento excesivo de C. difficile. C. difficile produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD.

Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar la CDAD en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibacterianos.

Se necesita un historial médico cuidadoso porque se ha informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma CDAD, puede ser necesario suspender el uso continuo de antibacterianos no dirigido contra C. difficile.

El manejo apropiado de líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento antibacteriano de C. difficile y la evaluación quirúrgica deben instituirse según esté indicado clínicamente.

Bacteriemia/endocarditis por S. aureus persistente o recidivante

Los pacientes con bacteriemia/endocarditis por S. aureus persistente o recidivante o una respuesta clínica deficiente deben repetir los hemocultivos. Si un hemocultivo es positivo para S. aureus, se deben realizar pruebas de susceptibilidad de concentración inhibitoria mínima (MIC) del aislado mediante un procedimiento estandarizado, y se debe realizar una evaluación diagnóstica del paciente para descartar focos de infección secuestrados. Puede requerirse una intervención quirúrgica adecuada (por ejemplo, desbridamiento, extracción de dispositivos protésicos, cirugía de reemplazo valvular) y / o consideración de un cambio en el régimen antibacteriano.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

El fracaso del tratamiento debido a la persistencia o recidivante *S. aureus* bacteremia/endocarditis puede ser debido a la reducción de daptomicina susceptibilidad (como se evidencia por el aumento de MIC del aislado de *S. aureus*).

Interacciones de prueba de laboratorio con medicamentos

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina causan una prolongación falsa significativa dependiente de la concentración del tiempo de protrombina (PT) y la elevación de la razón internacional normalizada (INR) cuando se utilizan ciertos reactivos de tromboplastina recombinante para el ensayo.

Microorganismos no susceptibles

El uso de antibacterianos puede promover el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Si estas infecciones ocurren durante la terapia, se deben tomar las medidas apropiadas.

La prescripción de daptomicina en ausencia de una infección bacteriana probada o altamente sospechada es poco probable que brinde beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los medicamentos.

Interacción con medicamentos

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa En sujetos adultos sanos, la administración concomitante de daptomicina y simvastatina no tuvo efecto sobre las células plasmáticas mínimas de simvastatina, y no hubo informes de miopatía esquelética. Sin embargo, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, que se manifiesta como dolor muscular o debilidad asociada con niveles de creatina fosfoquinasa (CPK). En el ensayo de fase 3 de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* en adultos, algunos pacientes que recibieron tratamiento previo o concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa CPK elevado. La experiencia con la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina en pacientes es limitada; por lo tanto, se debe considerar suspender el uso de inhibidores de la HMG-CoA reducida en pacientes que reciben daptomicina.

Interacción de pruebas de laboratorio con medicamentos

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina causan una prolongación falsa significativa dependiente de la concentración del tiempo de protrombina (PT) y la elevación del índice internacional normalizado (INR) cuando se utilizan ciertos reactivos de tromboplastina recombinante para el ensayo. La posibilidad de un resultado de PT/INR erróneamente elevado debido a la interacción con un reactivo de tromboplastina recombinante puede minimizarse extrayendo muestras para pruebas de PT o INR cerca del tiempo de concentraciones plasmáticas mínimas de daptomicina.

Sin embargo, suficientes concentraciones de daptomicina pueden estar presentes en la depresión para causar interacción.

Si se enfrenta a un resultado anormalmente alto de PT/INR en un paciente tratado con daptomicina, se recomienda que los médicos:

1. Repitan la evaluación de PT/INR, solicitando que se extraiga la muestra justo antes de la siguiente dosis de daptomicina (es decir, a una concentración mínima). Si el valor de PT/INR obtenido en el canal permanece sustancialmente elevado por encima de lo que de otro modo se esperaría, considere evaluar PT/INR utilizando un método alternativo.
2. Evalúen otras causas de resultados anormalmente elevados de PT/INR.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos publicados son limitados sobre el uso de daptomicina en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado a defectos congénitos y abortos espontáneos importantes asociados al medicamento. En los estudios de reproducción animal realizados en ratas y conejos, se administró daptomicina por vía intravenosa durante la organogénesis a dosis 2 y 4 veces, respectivamente, la dosis recomendada de 6 mg/kg en humanos (en función del área de superficie corporal). No se observó evidencia de resultados adversos del desarrollo.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU.,

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Información

Información animal

En ratas preñadas, se administró daptomicina por vía intravenosa a dosis de 5, 20 o 75 mg/kg/día durante los días de gestación 6 a 18. El aumento de peso corporal materno disminuyó a 75 mg/kg/día.

No se observaron efectos embrionarios/fetales a la dosis más alta de 75 mg/kg/día, una dosis aproximadamente 2 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada de 6 mg/kg (según el área de superficie corporal).

En conejas preñadas, se administró daptomicina por vía intravenosa a dosis de 5, 20 o 75 mg/kg/día durante los días de gestación 6 a 15. El aumento de peso corporal materno y el consumo de alimentos mg/kg/día, una dosis aproximadamente 4 veces mayor que en humanos con la dosis máxima recomendada de 6 mg/kg (según el área de la superficie corporal).

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo pre/postnatal, daptomicina se administró por vía intravenosa a ratas hembra a dosis de 2, 25, 75 mg/kg/día desde el pre - apareamiento de 14 días hasta el día 20 de lactancia/posparto). No se observaron efectos sobre el desarrollo pre/postnatal hasta la dosis más alta de 75 mg/kg/día, una dosis aproximadamente 2 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada de 6 mg/kg (según el área de superficie corporal).

Lactancia

Resumen de riesgos

Los datos publicados limitados informan que daptomicina está presente en la leche humana a dosis infantiles de 0.1% de la dosis materna. No hay información sobre los efectos de daptomicina en el lactante o los efectos de daptomicina en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de daptomicina y cualquier posible efecto adverso en el lactante por daptomicina o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de daptomicina en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo cSSSI y *S. aureus* (bacteriemia) se han establecido en los grupos de edad de 1 a 17 años. El uso de daptomicina en estos grupos de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, con datos adicionales de estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y de estudios de seguridad, eficacia y PK en pacientes pediátricos con cSSSI e infecciones de *S. aureus* del torrente sanguíneo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de un año. Evite el uso de daptomicina en pacientes pediátricos menores de un año debido al riesgo de posibles efectos sobre los sistemas muscular, neuromuscular y/o nervioso (ya sea periférico y/o central) observados en perros neonatales. Daptomicina no está indicada en pacientes pediátricos con insuficiencia renal porque no se ha establecido la dosis en estos pacientes. Daptomicina no se ha estudiado en pacientes pediátricos con otras infecciones bacterianas.

Uso geriátrico

De los 534 pacientes adultos tratados con daptomicina en ensayos clínicos controlados de fase 3 de infecciones complicadas de la piel y de las estructuras de la piel (cSSSI), el 27% tenía 65 años o más y el 12% tenía 75 años o más. De los 120 pacientes adultos tratados con daptomicina en el ensayo clínico controlado de fase 3 de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, el 25% tenía 65 años o más y el 16% tenía 75 años o más. En los ensayos clínicos de fase 3 en adultos de bacteriemia/endocarditis por cSSSI y *S. aureus*, las tasas de éxito clínico fueron menores en pacientes ≥ 65 años que en pacientes < 65 años. Además, los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron más comunes en pacientes ≥ 65 años que en pacientes < 65 años.

La exposición a daptomicina fue mayor en sujetos ancianos sanos que en sujetos adultos jóvenes sanos. Sin embargo, no se justifica el ajuste de la dosis de daptomicina para pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) ≥ 30 mL/min.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Pacientes con insuficiencia renal

Daptomicina se elimina principalmente por los riñones; por lo tanto, se recomienda una modificación del intervalo de dosificación de daptomicina para pacientes adultos con $CL_{CR} < 30$ mL/min, incluidos los pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). En pacientes adultos con insuficiencia renal, tanto la función renal como la creatina fosfoquinasa (CPK) deben controlarse con más frecuencia que una vez por semana.

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

Reacciones adversas a los medicamentos

Las siguientes reacciones son descritas, o descritas con mayor detalle, en otras secciones_

Anafilaxis/reacciones de hipersensibilidad

Miopatía/ rabdomiólisis

Neumonía eosinofílica

Neuropatía periférica

Aumento de la relación internacional normalizada (INR) / tiempo de protrombina prolongado

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Muy frecuente: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco frecuente: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)

Infrecuente: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)

Muy infrecuente: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Reacciones adversas a medicamentos	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Trombocitosis	Poco frecuente
Eosinofilia	Poco frecuente
Leucocitosis	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	
Arritmia supraventricular	Poco frecuente
Trastornos del oído y laberinto	
Vértigo	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Dolor gastrointestinal y abdominal	Frecuente
Diarrea	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Flatulencia, meteorismo y distensión	Frecuente
Constipación	Frecuente
Náuseas	Frecuente
Dispepsia	Poco frecuente
Distensión abdominal	Poco frecuente
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	
Astenia	Frecuente
Fiebre	Frecuente

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Reacción en el sitio de infusión	Frecuente
Escalofríos	Poco frecuente
Fatiga	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia	Infrecuente
Infecciones e infestaciones	
Infección urinaria	Frecuente
Infección micótica	Frecuente
Infección por <i>Candida</i>	Frecuente
Fungemia	Poco frecuente
Exámenes	
Elevación de creatinafosfoquinasa en sangre	Frecuente
Prueba de función hepática anormal (elevación de ALT, AST o ALP)	Frecuente
Creatinina en sangre elevada	Poco frecuente
Aumento del Índice Internacional Normalizado	Poco frecuente
Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente
Tiempo de protrombina prolongado	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Hiperglicemia	Poco frecuente
Desbalance electrolítico	Poco frecuente
Disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
Dolor en extremidad	Frecuente
Debilidad muscular	Poco frecuente
Dolor muscular	Poco frecuente
Artralgia	Poco frecuente
Calambre muscular	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuente
Cefalea	Frecuente
Parestesias	Poco frecuente
Temblor	Poco frecuente
Trastorno del gusto	Poco frecuente
Irritación ocular	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	Frecuente
Insomnio	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Deterioro renal, incluyendo falla renal e insuficiencia renal	Poco frecuente
Trastornos del sistema reproductivo y mama	
Vaginitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	

8.1 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas, no indicadas anteriormente, han sido informadas durante la experiencia post-comercialización en el mundo:

- Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Trombocitopenia

- Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo a, entre otras, anafilaxis, angioedema, erupción cutánea por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (ECMESS) y eosinofilia pulmonar

- Infecciones e infestaciones

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

- Exámenes

Mioglobina elevada, disminución del conteo de plaquetas

- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Rabdomiolisis

- Trastornos del sistema nervioso

Neuropatía periférica

- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Tos

Neumonía eosinofílica

Neumonía organizada

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Erupción cutánea vesiculobulosa con o sin compromiso de membranas mucosas

Pustulosis exantemática generalizada aguda

8.2 Interferencia con los exámenes de laboratorio

Concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de daptomicina se han observado que causan una prolongación falsa del tiempo de protrombina (TP) dependiente de la concentración y elevación del Índice internacional normalizado (INR) cuando se utilizan en el ensayo ciertos reactivos de tromboplastina recombinante. La posibilidad de un resultado TP/INR erróneamente elevado debido a interacción con un reactivo de tromboplastina recombinante se puede reducir al mínimo mediante extracción de muestras para las pruebas de TP e INR cerca del momento de las concentraciones plasmáticas en valle de daptomicina. No obstante, concentraciones suficientes de daptomicina pueden estar presentes en el momento en valle para causar interacción.

Si se es enfrentado a un resultado anormalmente alto de TP/INR en un paciente que está siendo tratado con DENFOS, se recomienda que los médicos:

1. Repitan el análisis de TP/INR, solicitando que la muestra sea extraída justo antes de la próxima dosis de DENFOS (es decir, concentración en valle). Si el valor de TP/INR obtenido en valle sigue siendo sustancialmente elevado por encima de lo que por el contrario se esperaría, considerar medir TP/INR utilizando un método alternativo.
2. Evaluar otras causas de resultados TP/INR anormalmente elevados.

Desordenes del sistema nervioso: disquinesia, parestesia

Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda atención de apoyo con el mantenimiento de la filtración glomerular. Daptomicina se elimina lentamente del cuerpo mediante hemodiálisis (aproximadamente el 15% de la dosis administrada se elimina durante 4 horas) y mediante diálisis peritoneal (aproximadamente el 11% de la dosis administrada se elimina durante 48 horas). El uso de membranas de diálisis de alto flujo durante 4 horas de hemodiálisis puede aumentar el porcentaje de dosis eliminada en comparación con la que eliminan las membranas de bajo flujo.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Propiedades farmacológicas

Microbiología

Daptomicina pertenece a la clase de antibacterianos de lipopéptidos cíclicos. Daptomicina tiene utilidad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aerobias grampositivas. El espectro de actividad in vitro de daptomicina abarca los Gram positivos más relevantes clínicamente de bacterias patogénicas.

Daptomicina exhibe actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración contra bacterias Grampositivas in vitro. Esto ha sido demostrado tanto por las curvas de tiempo muerto como por las proporciones de MBC/MIC (concentración bactericida mínima/concentración inhibitoria mínima) usando la metodología de dilución de caldo. Daptomicina mantuvo la actividad bactericida in vitro contra la fase estacionaria de *S. aureus* en vegetaciones endocárdicas simuladas. La importancia clínica de esto no se conoce.

Mecanismo de acción

Daptomicina se une a las membranas celulares bacterianas y provoca una rápida despolarización del potencial de membrana. Esta pérdida de potencial de membrana provoca la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que resulta en la muerte de células bacterianas.

Resistencia

El mecanismo(s) de resistencia a daptomicina no se entiende completamente. Actualmente, no hay elementos transferibles conocidos que confieran resistencia a daptomicina.

Interacción con otros antibacterianos

Los estudios in vitro han investigado las interacciones de daptomicina con otros antibacterianos. El antagonismo, según lo determinado por los estudios de curva de muerte, no se ha observado. Se han demostrado interacciones sinérgicas in vitro de daptomicina con aminoglucósidos, antibacterianos de lactama β y rifampicina contra algunos aislamientos de estafilococos (incluidos algunos aislamientos resistentes a meticilina) y enterococos (incluidos algunos aislamientos resistentes a vancomicina).

Propiedades farmacocinéticas

Daptomicina administrada durante un período de 30 minutos en adultos

En la Tabla 11 se resumen los parámetros farmacocinéticos medios y de desviación estándar de daptomicina en estado estable después de la administración intravenosa (IV) de daptomicina durante un período de 30 minutos a 4 a 12 mg/kg cada 24 h a adultos jóvenes sanos.

Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos medios de daptomicina en voluntarios adultos sanos en estado estacionario.

Dosis *† (mg/kg)	Parámetros farmacocinéticos ‡				
	AUC ₀₋₂₄ (mcg·h/mL)	T _{1/2} (h)	V _{ss} (L/kg)	CLT (mL/h/kg)	C _{máx} (mcg/mL)
4 (N=6)	494 (75)	8.1 (1.0)	0.096 (0.009)	8.3 (1.3)	57.8 (3.0)
6 (N=6)	632 (78)	7.9 (1.0)	0.101 (0.007)	9.1 (1.5)	93.9 (6.0)
8 (N=6)	858 (213)	8.3 (2.2)	0.101 (0.013)	9.0 (3.0)	123.3 (16.0)
10 (N=9)	1039 (178)	7.0 (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 (25.0)

* Daptomicina se administró por infusión intravenosa durante un período de 30 minutos.
† No se han aprobado dosis de daptomicina superiores a 6 mg/kg.
‡ AUC₀₋₂₄, área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a 24 horas; t_{1/2}, vida media de eliminación; V_{ss}, volumen de distribución en estado estacionario; CLT, aclaramiento plasmático total; C_{máx}, concentración plasmática máxima.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

La farmacocinética de daptomicina fue generalmente lineal e independiente del tiempo a dosis de daptomicina de 4 a 12 mg/kg cada 24 h administradas por infusión IV durante un período de 30 minutos durante hasta 14 días. Las concentraciones mínimas en estado estacionario se lograron con la tercera dosis diaria. Las concentraciones mínimas medias en estado estacionario alcanzadas después de la administración de 4, 6, 8, 10 y 12 mg/kg cada 24 h fueron 5.9 (1.6), 6.7 (1.6), 10.3 (5.5), 12.9 (2.9), y 13.7 (5.2) mcg/mL, respectivamente.

Daptomicina administrada durante un período de 2 minutos en adultos

Después de la administración IV de daptomicina durante un período de 2 minutos a voluntarios adultos sanos a dosis de 4 mg/kg (N = 8) y 6 mg/kg (N = 12), la exposición sistémica media en estado estacionario (AUC) los valores fueron 475 (71) y 701 (82) mcg·h/mL, respectivamente. Los valores para la concentración plasmática máxima (C_{máx}) al final del período de 2 minutos no pudieron determinarse adecuadamente en este estudio. Sin embargo, utilizando parámetros farmacocinéticos de 14 voluntarios adultos sanos que recibieron una dosis única de daptomicina 6 mg/kg IV administrada durante un período de 30 minutos en un estudio separado, se simuló valores de C_{máx} en estado estacionario para daptomicina 4 y 6 mg/kg IV administrado durante un período de 2 minutos. Los valores de la C_{máx} en estado estacionario medio simulado fueron 77,7 (8,1) y 116,6 (12,2) mcg/mL, respectivamente.

Distribución

Daptomicina se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica, de manera independiente de la concentración. La unión media general oscila entre 90 y 93%.

En estudios clínicos, la unión media a proteínas séricas en sujetos adultos con aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) ≥ 30 mL/min fue comparable a la observada en sujetos adultos sanos con función renal normal. Sin embargo, hubo una tendencia hacia la disminución de la unión a proteínas séricas entre los sujetos con CL_{CR} <30 mL/min (88%), incluidos aquellos que recibieron hemodiálisis (86%) y diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) (84%). La unión a proteínas de daptomicina en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) fue similar a la de sujetos adultos sanos.

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de daptomicina en sujetos adultos sanos fue de aproximadamente 0.1 L/kg y fue independiente de la dosis.

Metabolismo

En estudios in vitro, daptomicina no fue metabolizada por las microsomas hepáticos humanos.

En 5 adultos sanos después de la infusión de ¹⁴C-daptomicina radiomarcada, la radioactividad total en plasma fue similar a la concentración determinada por ensayo microbiológico. Se detectaron metabolitos inactivos en la orina, según lo determinado por la diferencia entre las concentraciones radiactivas totales y las concentraciones microbiológicamente activas. En un estudio separado, no se observaron metabolitos en plasma el día 1 después de la administración de daptomicina a 6 mg/kg a sujetos adultos. Se detectaron cantidades menores de tres metabolitos oxidativos y un compuesto no identificado en la orina. El sitio del metabolismo no ha sido identificado.

Excreción

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

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos derivados de la población se determinaron para pacientes adultos infectados (infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel [cSSSI] y bacteriemia por *S. aureus*) y sujetos adultos no infectados con diversos grados de función renal (Tabla 12). El aclaramiento del Plasma total (CLT), la vida media de eliminación (t_{1/2}) y el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) en pacientes con cSSSI fueron similares a los de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*. Después de la administración de daptomicina 4 mg/kg cada 24 h por infusión IV durante un período de 30 minutos, la CLT media fue 9%, 22% y 46% más baja entre los sujetos y pacientes con leves (CL_{CR} 50-80 mL/min), moderada (CL_{CR} 30–

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

<50 mL/min), e insuficiencia renal grave ($CL_{CR} < 30$ mL/min), respectivamente, que en aquellos con función renal normal ($CL_{CR} > 80$ mL/min). La exposición sistémica media (AUC) en estado estacionario, $t_{1/2}$ y V_{ss} aumentó con la disminución de la función renal, aunque la AUC media para pacientes con $CL_{CR} 30-80$ mL/min no fue marcadamente diferente de la AUC media para pacientes con insuficiencia renal normal. El AUC promedio para pacientes con $CL_{CR} < 30$ mL/min y para pacientes en diálisis (CAPD y hemodiálisis administrados después de la diálisis) fue aproximadamente 2 y 3 veces mayor, respectivamente, que para los pacientes con función renal normal. La $C_{máx}$ media varió de 60 a 70 mcg/mL en pacientes con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min, mientras que la $C_{máx}$ media para pacientes con $CL_{CR} < 30$ mL/min varió de 41 a 58 mcg/mL. Después de la administración de daptomicina 6 mg/kg cada 24 h por infusión IV durante un período de 30 minutos, la $C_{máx}$ media osciló entre 80 y 114 mcg/mL en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y fue similar a la de los pacientes con función renal normal.

Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos medios de la población de daptomicina después de la infusión de daptomicina 4 mg/kg o 6 mg/kg a pacientes adultos infectados y sujetos adultos no infectados con diversos grados de función renal

Función renal	Parámetros farmacocinéticos *					
	$T_{1/2}$ (h) 4 mg/kg †	V_{ss} (L/kg) 4 mg/kg †	CLT (mL/h/kg) 4 mg/kg †	$AUC_{0-\infty}$ (mcg. h/mL) 4 mg/kg †	AUC_{ss} (mcg. h/mL) 6 mg/kg †	$C_{min,ss}$ (mcg/mL) 6 mg/kg †
Normal ($CL_{CR} > 80$ mL/min)	9.39 (4.74) N=165	0.13 (0.05) N=165	10.9 (4.0) N=165	545 (155) N=165	545 (296) N=62	6.9 (3.5) N=61
Alteración renal leve ($CL_{CR} 50-80$ 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
Alteración renal moderada ($CL_{CR} 30- < 50$ mL/min)	14.70 (10.50) N=24	0.15 (0.06) N=24	8.5 (3.4) N=24	560 (258) N=24	868 (349) N=15	19.0 (9.0) N=14
Alteración renal severa	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 ($CL_{CR} < 30$ mL/min)	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 (0.2) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

* CL_{CR} , aclaramiento de creatinina estimado utilizando la ecuación Cockcroft-Gault con el peso corporal real; CAPD, diálisis peritoneal ambulatoria continua; $AUC_{0-\infty}$, área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolada al infinito; AUC_{ss} , área bajo la curva de concentración-tiempo calculada sobre el intervalo de dosificación de 24 horas en estado estacionario; $C_{min,ss}$, concentración mínima en estado estacionario; NA, no aplicable.

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

Nota: daptomicina se administró durante un período de 30 minutos.

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

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Debido a que la excreción renal es la ruta principal de eliminación, es necesario ajustar el intervalo de dosificación de daptomicina en pacientes adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} < 30$ mL/min)

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de daptomicina se evaluó en 10 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y se comparó con aquellos en voluntarios adultos sanos (N=9) emparejados por género, edad y peso. La farmacocinética de daptomicina no se modificó en sujetos con insuficiencia hepática moderada. No se justifica ningún ajuste de dosis cuando se administra daptomicina a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de daptomicina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Genero

No se han observado diferencias clínicamente significativas relacionadas con el género en la farmacocinética de daptomicina. No se justifica el ajuste de la dosis según el sexo cuando se administra daptomicina.

Geriátrico

La farmacocinética de daptomicina se evaluó en 12 sujetos ancianos sanos (≥ 75 años) y 11 controles sanos de adultos jóvenes (de 18 a 30 años). Después de la administración de una dosis única de 4 mg/kg de daptomicina por infusión IV durante un período de 30 minutos, el aclaramiento total medio de daptomicina fue aproximadamente un 35% más bajo y el $AUC_{0-\infty}$ promedio fue aproximadamente un 58% más alto en sujetos de edad avanzada que en personas sanas sujetos adultos jóvenes. No hay diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$.

Obesidad

La farmacocinética de daptomicina se evaluó en 6 sujetos y controles adultos con obesidad moderada (índice de masa corporal [IMC] 25 a 39,9 kg/m²) y 6 extremadamente obesos (IMC ≥ 40 kg/m²) para edad, sexo y función renal. Después de la administración de daptomicina por infusión IV durante un período de 30 minutos como una dosis única de 4 mg/kg basada en el peso corporal total, el aclaramiento plasmático total de daptomicina normalizado al peso corporal total fue aproximadamente un 15% más bajo en sujetos moderadamente obesos y un 23% menor en sujetos extremadamente obesos que en controles no obesos. El $AUC_{0-\infty}$ de daptomicina fue aproximadamente 30% mayor en moderadamente sujetos obesos y 31% más en sujetos extremadamente obesos que en controles no obesos. Las diferencias probablemente se debieron a diferencias en el aclaramiento renal de daptomicina. No se justifica el ajuste de la dosis de daptomicina en pacientes obesos.

Pediátrico

La farmacocinética de daptomicina en sujetos pediátricos se evaluó en 3 estudios farmacocinéticos de dosis única. En general, el aclaramiento total normalizado de peso corporal en pacientes pediátricos fue mayor que en adultos y aumentó con una disminución de la edad, mientras que la vida media de eliminación tiende a disminuir con una disminución de la edad. El peso corporal normalizado y la eliminación de la vida media de daptomicina en niños de 2 a 6 años fueron similares en diferentes dosis

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años, inclusive) con cSSSI causada por patógenos Gram - positivos.

Los pacientes se inscribieron en 4 grupos de edad, y se administraron dosis intravenosas de DAPTOMICINA de 5 a 10 mg/kg una vez al día. Después de la administración de múltiples dosis, la exposición a daptomicina (AUC_{ss} y $C_{m\acute{a}x, ss}$) fue similar en los diferentes grupos de edad después del ajuste de la dosis en función del peso corporal y la edad (Tabla 13).

Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos medios de la población de daptomicina en pacientes pediátricos cSSSI

Edad	Parámetros farmacocinéticos						
	Dosis (mg/kg)	Duración de infusión (min)	AUC _{ss} (mcg.h/mL)	T _{1/2} (h)	V _{ss} (mL)	CLT (mL/h/kg)	C _{máx,ss} (mcg/mL)
12 a 17 años (N=6)	5	30	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7 a 11 años (N=2)	7	30	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2 a 6 años (N=7)	9	60	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1 a menos de 2 años (N=27)	10	60	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

Se realizó un estudio para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de daptomicina en pacientes pediátricos con bacteriemia por *S. aureus*. Los pacientes se inscribieron en 3 grupos de edad y se administraron dosis intravenosas de 7 a 12 mg/kg una vez al día. Después de la administración de dosis múltiples, la exposición a daptomicina (AUC_{ss} y C_{máx,ss}) fue similar en los diferentes grupos de edad después del ajuste de la dosis en función del peso corporal y la edad (Tabla 14).

Edad	Parámetros farmacocinéticos						
	Dosis (mg/kg)	Duración de infusión (min)	AUC _{ss} (mcg.h/mL)	T _{1/2} (h)	V _{ss} (mL)	CLT (mL/h/kg)	C _{máx,ss} (mcg/mL)
12 a 17 años (N=13)	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)
7 a 11 años (N=19)	9	30	579 (116)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)	104 (14.4)
2 a 6 años (N=19)	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

Interacciones medicamentosas

Estudios in vitro

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

Aztreonam

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

En un estudio en el que 15 sujetos adultos sanos recibieron una dosis única de daptomicina 6 mg/kg IV y una dosis combinada de daptomicina 6 mg/kg IV y aztreonam 1 g IV, administrados durante un período de 30 minutos, la $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ de daptomicina no fue significativamente alterada por aztreonam.

Tobramicina

En un estudio en el que 6 hombres adultos sanos recibieron una dosis única de daptomicina 2 mg/kg IV, tobramicina 1 mg/kg IV, y ambos en combinación, administrados durante un período de 30 minutos, la $C_{m\acute{a}x}$ media y $AUC_{0-\infty}$ de daptomicina fueron 12.7% y 8.7% más altos, respectivamente, cuando daptomicina se coadministraba con tobramicina. La $C_{m\acute{a}x}$ media y $AUC_{0-\infty}$ de tobramicina fueron 10.7% y 6.6% más bajas, respectivamente, cuando tobramicina se coadministraba con daptomicina. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se desconoce la interacción entre daptomicina y tobramicina con una dosis clínica de daptomicina.

Warfarina

En 16 sujetos adultos sanos, la administración de daptomicina 6 mg/kg cada 24 h por infusión IV durante un período de 30 minutos durante 5 días, con la administración conjunta de una dosis oral única de Warfarina (25 mg) al quinto día, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de cualquiera de los fármacos y no alteró significativamente el INR (International Normalized Ratio).

Simvastatina

En 20 sujetos adultos sanos con una dosis diaria estable de simvastatina 40 mg, la administración de daptomicina 4 mg/kg cada 24 h por infusión IV durante un período de 30 minutos durante 14 días (N=10) no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas mínimas de simvastatina y no se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos, incluida la miopatía esquelética, que en los sujetos que recibieron placebo una vez al día (N=10).

Probenecid

La administración concomitante de probenecid (500 mg 4 veces al día) y una dosis única de daptomicina 4 mg/kg por infusión IV durante un período de 30 minutos en adultos no alteró significativamente la $C_{m\acute{a}x}$ o $AUC_{0-\infty}$ de daptomicina.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Vigencia

36 meses almacenado entre 2°C y 8°C, sin congelar.

12 horas almacenado a no más de 25 °C, estabilidad química y física, para el producto reconstituido/diluido en condiciones asepticas validadas, en solución de cloruro de sodio 0,9% o Ringer Lactato.

Daptomicina inyectable reconstituida con 10 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9%, para obtener una concentración de 50 mg/mL y diluida adicionalmente con solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de Ringer- lactato, a una concentración final de aproximadamente 20 mg/mL y 2,5 mg/mL.

La solución reconstituida puede mantenerse durante 12 horas a 25 °C y 48 horas si se almacena en refrigeración (temperatura entre 2 y 8 °C). La bolsa de solución de infusión diluida se puede almacenar hasta 12 horas a 25 °C o 48 horas si se almacena en refrigeración (temperatura entre 2 y 8 °C). El tiempo de almacenamiento combinado (vial y bolsa de infusión) no debe exceder las 12 horas a temperatura ambiente (25 °C) o 48 horas si se refrigera (temperatura entre 2 y 8 °C).

Este medicamento es un polvo de color amarillo pálido a café claro presentado en un frasco ampolla de vidrio Tipo I. Los frascos ampolla se cierran con tapas de bromobutilo gris y sellos flip-off.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Limited, Formulation Unit IX, ubicado en Plot No. Q1 a Q5, Phase III, Duvvada, VSEZ, Vishakhapatnam, Andhra Pradesh 530 046, Visakhapatnam, India.

Acondicionamiento extranjero por:

Biomedical Distribution Colombia S.L. LTDA, ubicado en el complejo logístico e industrial de Siberia, Vereda Vuelta Grande 150m Glorieta Siberia Vía Cota bodega31, Cota- Cundinamarca, Colombia.

Bajo licencia de Dr. Reddy's Laboratories Limited, India

Importado por:

Dr Reddy's Laboratories Chile SpA., Badajoz 130, of. 402, Las Condes, Santiago, Chile

Distribuido por:

Laboratorio Pharma Isa Limitada, Colo – Colo 263, Quilicura, Santiago, Chile.



Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Director Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA